MD/EP 3892302 T2 2024.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3892302** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***A61K 47/02*** (2006.01.01)
A61K 47/12 (2006.01.01)
A61K 9/10 (2006.01.01)
A61K 47/38 (2006.01.01)
A61K 9/48 (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 1011

(22) Data de depozit: 2016.04.06

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 21161828.5, 2016.04.06

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3892302, 2021.10.13

(31) Numărul cererii prioritare: 201562143659 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.04.06

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2024, 2024.03.31

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 36/2023, 2023.09.06

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30

(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(72) Inventatori: GOLE Dilip, US; GUPTA Manish Kumar, IN; TAMBWEKAR Kaustubh, BE; NAIR Binuraj Krishnan, IN; BERNINI Maristella, BE; INGHELBRECHT Sabine, BE

(73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

MD/EP 3892302 T2 2024.03.31

(54) Compoziţii conţinând Ibrutinib

(57) Rezumat:

1

Sunt discutate aici compoziţii farmaceutice conţinând Ibrutinib şi procedee de preparaкe a acestora. Compoziţiile pot fi utilizate în tratamentul unei varietăţi de afecţiuni incluzând, fără limitare, tulburări

2

proliferative cu celule B cum ar fi limfomul non-Hodgkin (limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom cu celule de manta sau limfom Burkitt), macroglobulinemie Waldenstrom, mielom cu celule plasmatice,

leucemie limfocitară cronică, limfom, sau leucemie. Aceste compoziţii sunt concepute pentru ingerare orală. Compoziţiile sunt conţinute într-o capsulă cum ar fi standard sau disipantă sau într-o formulare lichidă cum ar fi o suspensie. Într-o realizare, compoziţiile farmaceutice conţin Ibrutinib, o sare, promedicament, sau un metabolit al acestuia, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, şi stearat de magneziu. Într-o altă realizare, compoziţia farmaceutică conţine Ibrutinib, o sare, promedicament, sau un metabolit al acestuia, celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, hidroxipropilmetilceluloză, acid citric monohidrat, fosfat acid de disodiu, sucraloză, parahidroxibenzoat de metil de sodiu, parahidroxibenzoat de etil de sodiu, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, şi apă.

Revendicări: 14

Figuri: 3

(54) Compositions containing Ibrutinib

(57) Abstract:

1

Discussed herein are pharmaceutical compositions containing Ibrutinib and processes for preparing them. The compositions may be utilized in the treatment of a variety of conditions including, without limitation, B-cell proliferative disorders such as non-Hodgkin lymphoma (diffuse large B cell lymphoma, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma or burkitt lymphoma), Waldenstrom macroglobulinemia, plasma cell myeloma, chronic lymphocytic leukemia, lymphoma, or leukemia. These compositions are designed for oral ingestion. The compositions are contained within a capsule such as a standard or sprinkle or in a liquid formulation such as a suspension. In one embodiment, the pharmaceutical composition

2

contains Ibrutinib, a salt, prodrug, or metabolite thereof, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. In another embodiment, the pharmaceutical composition contains Ibrutinib, a salt, prodrug, or metabolite thereof, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium, hydroxypropylmethylcellulose, citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate, sucralose, sodium methyl parahydroxybenzoate, sodium ethyl parahydroxybenzoate, concentrated hydrochloric acid, sodium hydroxide, and water.

Claims: 14

Fig.: 3

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL TEHNIC

Această invenţie se referă la compoziţii conţinând Ibrutinib şi la utilizarea lor medicală.

FUNDAL

Terapia ţintită implică identificarea diferenţelor specifice între celulele canceroase şi celulele normale. Aceste diferenţe sunt utilizate pentru a crea o terapie ţintită pentru a ataca celulele canceroase fără deteriorarea celulelor normale, conducând astfel la mai puţine efecte secundare. Există diferenţe între diferitele tipuri de terapii ţintite dar toate interferează cu capacitatea celulei canceroase de a creşte, diviza, repara şi/sau comunica cu alte celule.

Ibrutinib este un medicament anticancer care ţinteşte malignităţile celulei B. Ibrutinib blochează semnalele care stimulează celulele B maligne să crească şi să se dividă necontrolat. El a fost aprobat de către FDA în SUA în noiembrie 2013 pentru tratamentul limfomului cu celule de manta şi în februarie 2014 pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice. Este un inhibitor administrat oral, selectiv şi covalent (IC_{50} = 0,46 nM) al enzimei tirozin kinazei Bruton (BTK) printr-o legătură covalentă la restul de cisteină Cys-481 în situsul activ BTK. BTK este o moleculă de semnalizare a receptorului de antigen al celulei B (BCR) şi a căilor receptorului de citokine. Calea BCR este implicată în câteva malignităţi ale celulei B, incluzând MCL şi CLL cu celule B. Ibrutinib este marcat în SUA sub formă de capsule orale (Imbruvica™). Documentul brevetului US 2014/0303191 divulgă compoziţii cuprinzând ibrutinib.

Ceea ce este necesar în domeniu, sunt formulări alternative care conţin Ibrutinib.

REZUMATUL INVENŢIEI

Este revendicată o compoziţie farmaceutică cuprinzând: (a) 30 până la 80 mg/mL de Ibrutinib; (b) 12 până la 15 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu; (c) 0,5 până la 3 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză; (d) 1,4 până la 1,7 mg/mL de acid citric monohidrat; (e) 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic; (f) 0,5 până la 1,5 mg/mL de sucraloză; (g) 1 până la 1,5 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; (h) 0,5 până la 0,7 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu; (i) acid clorhidric concentrat; (j) hidroxid de sodiu; şi (k) apă.

Într-un alt aspect, sunt furnizate compoziţii farmaceutice care cuprind Ibrutinib, celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, hidroxipropilmetilceluloză, acid citric monohidrat, fosfat acid disodic, sucraloză, parahidroxibenzoat de metil de sodiu, parahidroxibenzoat de etil de sodiu, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, şi apă.

În încă un alt aspect, sunt furnizate compoziţii farmaceutice care cuprind (i) aproximativ 70 mg/mL de Ibrutinib; (ii) aproximativ 13 mg/mL dintr-o combinaţie de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu; (iii) aproximativ 2,5 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză; (iv) aproximativ 1,5 mg/mL de acid citric monohidrat; (v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic; (vi) aproximativ 1 mg/mL de sucraloză; (vii) aproximativ 1 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi (viii) aproximativ 0,6 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

În alte aspecte, sunt furnizate compoziţii farmaceutice care cuprind (i) aproximativ 40 mg/mL de Ibnrtinib; (ii) aproximativ 14 mg/mL dintr-o combinaţie de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu; (iii) aproximativ 1 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză; (iv) aproximativ 1,5 mg/mL de acid citric monohidrat; (v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic; (vi) aproximativ 0,5 mg/mL de sucraloză; (vii) aproximativ 1,4 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi (viii) aproximativ 0,6 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

În încă un alt aspect, sunt furnizate compoziţii în conformitate cu revendicările pentru utilizare în metodele pentru tratarea unei tulburări proliferative cu celule B cuprinzând etapele administrării a cel puţin unei compoziţii farmaceutice descrise aici la un subiect care are nevoie de aceasta. În anumite realizări, tulburarea proliferativă cu celule B este un limfom non-Hodgkin, o macroglobulinemie Waldenstrom, un mielom al celulelor plasmatice, sau o leucemie limfocitară cronică.

Într-un alt aspect, sunt furnizate compoziţii pentru utilizare în metodele pentru tratarea unui limfom cuprinzând administrarea a cel puţin unei compoziţii descrise aici la un subiect care are nevoie de aceasta.

Într-un alt aspect, sunt furnizate compoziţii pentru utilizare în metodele pentru tratarea unei leucemii cuprinzând administrarea a cel puţin unei compoziţii descrise aici la un subiect care are nevoie de aceasta.

În încă un alt aspect, sunt furnizate compoziţii pentru utilizare în metodele pentru tratarea limfomului cu celule de manta la un subiect care a primit deja cel puţin o terapie anterioară pentru

limfomul cu celule de manta, cuprinzând administrarea a cel puţin unei compoziţii descrise aici către subiect o dată pe zi.

Într-un alt aspect, compoziţiile pentru utilizare în metodele de tratament de aici implică utilizarea unei capsule disipante care este deschisă pentru a facilita disiparea conţinutului capsulei în alimente sau într-o băutură răcoritoare. Într-o realizare, băutura răcoritoare este apa. Într-o altă realizare, alimentul este un aliment moale. Conţinutul capsulei poate fi de asemenea administrat printr-un tub de alimentare după ce a fost lăsat să stea într-un vehicul adecvat cum ar fi apă, lapte sau alte băuturi uzuale. Vă rugăm să reţineţi că formularea suspensiei poate fi de asemenea administrată printr-un tub de alimentare.

În încă un alt aspect, sunt furnizate procedee pentru prepararea compoziţiilor descrise aici, cuprinzând (a) amestecarea celulozei microcristaline, a unei prime porţiuni de lauril sulfat de sodiu, şi a unei prime porţiuni de croscarmeloză de sodiu; (b) amestecarea produsului din etapa (a) cu o primă porţiune de Ibrutinib; (c) amestecarea produsului din etapa (b) cu o a doua porţiune de Ibrutinib; (d) amestecarea produsului din etapa (c) cu o primă porţiune de stearat de magneziu; (e) compactarea cu rolă a produsului din etapa (d); (f) măcinarea benzilor produse în etapa (e); (g) amestecarea granulelor produse în etapa (e) cu o a doua porţiune de lauril sulfat de sodiu şi croscarmeloză de sodiu; şi (h) amestecarea produsului din etapa (g) cu o a doua porţiune de stearat de magneziu. Într-o realizare, procedeul include în plus (i) adăugarea produsului din etapa (h) într-o capsulă.

Într-un alt aspect, sunt furnizate procedee pentru prepararea compoziţiilor descrise aici cuprinzând (a) amestecarea apei, celulozei microcristaline şi a croscarmelozei de sodiu; (b) amestecarea apei cu hidroxipropilmetilceluloză; (c) amestecarea produsului din etapa (b) cu Ibrutinib; (d) amestecarea produsului din etapele (a) şi (c); (e) amestecare produsului din etapa (d) cu sucraloză; (f) amestecarea produsului din etapa (e) cu parahidroxibenzoat de metil de sodiu şi cu parahidroxibenzoat de etil de sodiu; (g) amestecarea produsului din etapa (f) cu acid citric monohidrat; şi (h) amestecarea produsului din etapa (g) cu fosfat acid disodic anhidru. Într-o realizare, procedeul include în plus (i) ajustarea pH-ului produsului din etapa (h) la un pH de aproximativ 6. Într-o altă realizare, procedeul include în plus adăugarea apei la produsul din etapa (h) sau (i). Într-un alt aspect, procedeul include în plus adăugarea compoziţiei la o fiolă.

Alte aspecte şi avantaje din prezenta invenţie sunt descrise mai departe în următoarea descriere detaliată a realizărilor preferate ale acesteia.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Prezenta cerere de brevet este înţeleasă în plus când este citită în conjuncţie cu desenele anexate. În scopul ilustrării materiei subiectului, sunt prezentate în desene realizări exemplificative ale materiei subiectului; totuşi, materia subiectului divulgată în prezent nu este limitată la compoziţiile, metodele, dispozitivele, şi sistemele specifice divulgate. În plus, desenele nu sunt în mod necesar desenate la scară.

FIG. 1 furnizează o diagramă de flux de proces pentru prepararea capsulelor care conţin Ibrutinib.

FIG. 2 furnizează o diagramă de flux de proces pentru prepararea formulărilor lichide care conţin Ibrutinib.

FIG. 3 furnizează o diagramă de flux de proces pentru o preparare pe scară largă a formulării lichide care conţine Ibrutinib.

DESCRIERE DETALIATĂ A REALIZĂRILOR ILUSTRATIVE

Prezenta invenţie poate fi înţeleasă mai uşor prin referire la următoarea descriere luată în legătură cu Figurile şi Exemplele însoţitoare, din care toate formează o parte din această divulgare. Trebuie să se înţeleagă că această invenţie nu este limitată la produsele specifice, metodele, condiţiile sau parametrii descrişi şi/sau arătaţi aici, şi că terminologia utilizată aici este în scopul descrierii realizărilor particulare numai cu titlu de exemplu şi nu este intenţionată să fie limitativă pentru nici o invenţie revendicată. În mod similar, dacă nu se afirmă altfel, orice descriere a unui posibil mecanism sau mod de acţiune sau motiv de îmbunătăţire se înţelege că este numai ilustrativă, şi că invenţia de aici nu trebuie să fie constrânsă de corectitudinea sau incorectitudinea oricăror astfel de mecanisme sau mod de acţiune sau motiv de îmbunătăţire sugerate. De-a lungul acestui text, se recunoaşte că descrierea se referă atât la caracteristicile şi metodele de realizare cât şi la utilizarea compoziţiilor descrise aici.

În prezenta divulgare formele la singular „o”, „un” şi formele articulate include referinţa plurală, şi referinţa la o anumită valoare numerică include cel puţin acea valoare particulară, în afară de cazul când contextul indică clar altfel. Astfel, de exemplu, o referinţă la „un material” este o referinţă la cel puţin unul dintre astfel de materiale şi echivalenţi ai acestora cunoscuţi celor calificaţi în domeniu, şi tot aşa.

Când o valoare este exprimată ca o aproximare prin utilizarea descriptorului „aproximativ” sau „substanţial” se va înţelege că valoarea particulară formează o altă realizare. În general, utilizarea termenului „aproximativ” sau „substanţial” indică aproximări care pot varia depinzând de proprietăţile dorite căutate să fie obţinute de către materia subiectului divulgată şi trebuie să fie interpretată în

contextul specific în care este utilizată, pe baza funcţiei sale. Persoana calificată în domeniu va fi capabilă să interpreteze acest lucru ca materie de rutină. În unele cazuri, numărul figurilor semnificative utilizate pentru o valoare particulară poate fi o metodă nelimitativă de determinare a extinderii cuvântului „aproximativ" sau „substanţial". În alte cazuri, gradaţiile utilizate într-o serie de valori pot fi utilizate pentru a determina intervalul intenţionat disponibil termenului „aproximativ" sau „substanţial" pentru fiecare valoare. Unde sunt prezente, toate intervalele sunt inclusive şi combinabile. Acest lucru înseamnă că, referirile la valorile declarate în intervale includ fiecare valoare din acel interval.

Când este prezentată o listă, în afară de cazul când s-a afirmat altfel, trebuie să se înţeleagă că fiecare element individual al acelei liste şi fiecare combinaţie a acelei liste trebuie să fie interpretate ca realizări separate. De exemplu, o listă de realizări prezentate ca „A, B, sau C" trebuie să fie interpretată ca incluzând realizările, „A", „B", „C", „A sau B", „A sau C", „B sau C", sau „A, B, sau C."

Este de apreciat că anumite caracteristici ale invenţiei care sunt, pentru claritate, descrise aici în contextul de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinaţie într-o singură realizare. Acest lucru înseamnă că, în afară de cazul când este în mod evident incompatibilă sau exclusă, fiecare realizare individuală este considerată ca fiind combinabilă cu orice altă realizare (realizări) şi o astfel de combinaţie este considerată ca fiind o altă realizare. Invers, diferite caracteristici ale invenţiei care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinaţie. Este de observat în plus că revendicările pot fi redactate astfel încât să excludă orice element opţional. Ca atare, această declaraţie este intenţionată să servească ca antecedent de bază pentru utilizarea unei astfel de terminologii exclusive ca „doar", „numai" şi altele asemenea în legătură cu citarea elementelor revendicării, sau utilizarea unei limitări „negative". În final, în timp ce o realizare poate fi descrisă ca parte a unei serii de etape sau parte a unei structuri mai generale, fiecare etapă menţionată poate fi de asemenea considerată ea însăşi o realizare independentă.

Termenul „subiect" aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la un animal care este tratat pentru o afecţiune care necesită Ibrutinib. Într-o realizare, subiectul este un om. Într-o altă realizare, subiectul este un adult, incluzând un adult tânăr, un adult matur, sau un adult vârstnic, sau un copil, inclusiv un adolescent.

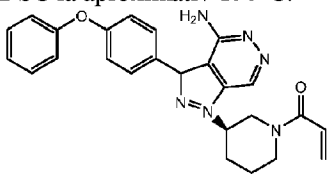
Termenul „purificat" aşa cum s-a utilizat în acest document, se referă preferabil la Ibrutinib care conţine mai puţin de aproximativ 1% impurităţi. Într-o realizare, Ibrutinib conţine mai puţin de aproximativ 0,5% impurităţi. Într-o altă realizare, Ibrutinib conţine mai puţin de aproximativ 0,1% impurităţi. Într-o realizare suplimentară, Ibrutinib este aproximativ 100% pur.

Termenii intragranular şi extragranular aşa cum s-au utilizat în acest document sunt cunoscuţi în domeniul formulărilor. O formă intragranulară a unei componente a formulării se adaugă înainte de formarea granulelor. În mod similar, o formă extragranulară a unei componente a formulării se adaugă la granulele formulării înainte de comprimare. Simplu spus, porţiunea extragranulară rupe compoziţia în granule şi porţiunea intragranulară dezintegrează granulele pentru a elibera Ibrutinib.

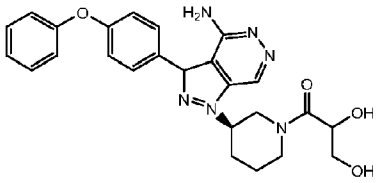
Abrevierile utilizate aici includ CCS (croscarmeloză de sodiu), MCC (celuloză microcristalină), SLS (lauril sulfat de sodiu), HPMC (hidroxipropilmetilceluloză; hipromeloză), DSC (calorimetrie cu scanare diferenţială), BHT (hidroxitoluen butilat), BHA (hidroxianisol butilat), parahidroxibenzoat de metil de sodiu, de etil de sodiu, CLL (leucemie limfocitară cronică), şi SLL (limfom limfocitar mic).

A. Forma Ibrutinib

Compoziţiile descrise aici conţin Ibrutinib (Imbruvica) ca agent activ. Ibrutinib este descris şi poate fi preparat cum s-a stabilit în brevetele SUA nr. 7.514.444; 8.003.309; 8.697.711; 8.735.403; 8.957.079; şi 8.754.091. Aşa cum este cunoscut în domeniu, Ibrutinib este 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4 d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-onă şi are următoarea structură. Ibrutinib are un punct de topire care variază de la aproximativ 149°C până la aproximativ 158°C, un coeficient de partiţie de aproximativ 4 la un pH de aproximativ 7, o constantă de disociere de aproximativ 3,7, şi o iniţiere a punctului de topire DSC la aproximativ 156°C.



Ibrutinib utilizat aici poate include alte forme, incluzând metaboliţi ai acestuia, cu condiţia că atunci forma Ibrutinib să fie stabil şi netoxic. Forma Ibrutinib poate avea de asemenea o anumită sau aceeaşi activitate ca molecula Ibrutinib de bază. Într-o realizare, un metabolit activ al Ibrutinib este cu următoarea structură.



Forma Ibrutinib utilizată aici poate cuprinde forme tautomerice de Ibrutinib şi săruri. Într-o realizare, sărurile de Ibrutinib pot fi derivate din acizi, baze, metale alcaline şi metale alcaline pământose acceptabile farmaceutic sau fiziologic. Acizii acceptabili fiziologic îi includ pe cei din acizi anorganici şi organici. Acizii anorganici sunt cunoscuţi în domeniu şi includ, fără limitare, acizii clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric, nitric, şi fosforic. Acizii organici sunt de asemenea cunoscuţi în domeniu şi includ, fără limitare, acizii lactic, formic, acetic, fumaric, citric, propionic, oxalic, succinic, glicolic, glucuronic, maleic, furoic, glutamic, benzoic, antranilic, salicilic, tartric, malonic, malic, fenilacetic, mandelic, embonic, metansulfonic, etansulfonic, pantenoic, benzensulfonic, toluensulfonic, stearic, sulfanilic, alginic, şi galacturonic. Bazele anorganice sunt cunoscute în domeniu şi includ, fără limitare, aluminiu, calciu, litiu, magneziu, potasiu, sodiu, şi sulfat de zinc sau fosfaţi. Similar, bazele organice sunt cunoscute în domeniu şi includ, fără limitare, N,N-dibenziletilendiamină, cloroprocaină, colină, dietanolamină, etilendiamină, meglumină, şi procaină. Sărurile alcaline şi sărurile de metale alcaline pământoase pot include, fără limitare, săruri de sodiu, potasiu, calciu şi magneziu sub formă de esteri, şi carbamaţi.

Promedicamentele de Ibrutinib (nerevendicate) includ, fără limitare, esteri, carbamaţi, sulfaţi, eteri, oxime, carbonaţi, printre altele. Formele de promedicament, când se administrează într-o astfel de formă, se transformă în radicalul activ in vivo. Vezi, Testa, „Prodrugs Revisited: The „Ad Hoc" Approach as a Complement to Ligand Design", Medicinal Research Reviews, 16(3):233-241, ed., John Wiley & Sons (1996).

Un „metabolit" de Ibrutinib (nerevendicat) este un compus de Ibrutinib format când compusul este metabolizat cum s-a descris în „The Pharmacological Basis of Therapeutics", ediţia a 9-a, McGraw-Hill (1996).

B. Formulări solide

Ibrutinib poate fi formulat în formulări solide pentru administrare la un subiect. Formularea solidă este substanţial uscată, adică, fără lichid. Într-o realizare, formularea solidă este uscată aproximativ 90% sau mai uscată.

Compoziţia conţine aproximativ 40 până la aproximativ 45% din masă Ibrutinib. Într-o realizare, compoziţia conţine aproximativ 41 până la aproximativ 44% din masă Ibrutinib. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 42 până la aproximativ 43% din masă Ibrutinib. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 42 sau aproximativ 43% din masă Ibrutinib. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 50 până la aproximativ 140 mg de Ibrutinib. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 50 mg de Ibrutinib.

Unul sau mai mulţi agenţi de punere în suspensie pot fi incluşi în compoziţia lichidă discutată aici. Într-o realizare, celuloza microcristalină este de asemenea inclusă în compoziţiile descrise aici. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 44 până la aproximativ 47% din masă celuloză microcristalină. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 45 până la aproximativ 46% din masă celuloză microcristalină.

Compoziţiile pot conţine de asemenea croscarmeloză de sodiu. Croscarmeloza de sodiu poate fi într-o formă intragranulară sau extragranulară. Într-o realizare, compoziţia conţine aproximativ 6 până la aproximativ 8% din masă croscarmeloză de sodiu. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 7% din masă croscarmeloză de sodiu. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 3 până la aproximativ 5% din masă croscarmeloză de sodiu intragranulară. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 4% din masă croscarmeloză de sodiu intragranulară. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 2 până la aproximativ 4% din masă croscarmeloză de sodiu extragranulară. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 3% din masă croscarmeloză de sodiu. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 13 mg de croscarmeloză de sodiu intragranulară şi aproximativ 9,9 mg croscarmeloză de sodiu extragranulară. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 4,6 mg de croscarmeloză de sodiu intragranulară şi aproximativ 3,5 mg croscarmeloză de sodiu extragranulară.

Laurilul sulfat de sodiu poate fi de asemenea inclus în compoziţiile discutate aici. Laurilul sulfat de sodiu poate fi în formă intragranulară şi/sau extragranulară. Într-o realizare, compoziţia conţine aproximativ 1 până la aproximativ 5% din masă lauril sulfat de sodiu. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 2 până la aproximativ 4,5% din masă lauril sulfat de sodiu. Într-o realizare

suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 3 până la aproximativ 4% din masă lauril sulfat de sodiu. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 2,5 până la aproximativ 3% din masă lauril sulfat de sodiu intragranular. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 3% din masă lauril sulfat de sodiu intragranular. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1 până la aproximativ 2% din masă lauril sulfat de sodiu extragranular. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,4% din masă lauril sulfat de sodiu extragranular. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 9,4 mg lauril sulfat de sodiu intragranular şi aproximativ 4,6 mg lauril sulfat de sodiu extragranular. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 3,3 mg lauril sulfat de sodiu intragranular şi aproximativ 1,6 mg lauril sulfat de sodiu extragranular.

Compoziţiile descrise aici pot conţine de asemenea stearat de magneziu. Stearatul de magneziu poate fi în formă intragranulara şi/sau extragranulară. Într-o realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,4 până la aproximativ 0,6% din masă stearat de magneziu. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,4 până la aproximativ 0,5% din masă stearat de magneziu. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,45 până la aproximativ 0,5% din masă stearat de magneziu. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 0,2 până la aproximativ 0,3% din masă stearat de magneziu intragranular. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,2 până la aproximativ 0,3% din masă stearat de magneziu extragranular. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,8 mg stearat de magneziu intragranular şi aproximativ 0,8 mg stearat de magneziu extragranular. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,3 mg stearat de magneziu intragranular şi aproximativ 0,3 mg stearat de magneziu extragranular.

Într-o realizare, este descrisă aici o compoziţie farmaceutică şi include o intragranulare care conţine Ibrutinib, celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, şi stearat de magneziu.

Divulgată, dar nerevendicată, este o compoziţie farmaceutică care include o extragranulare care conţine croscarmeloză de sodiu, lauril sulfat de sodiu, şi stearat de magneziu.

Divulgată, dar nerevendicată, este furnizată o compoziţie farmaceutică şi conţine (i) aproximativ 40 până la aproximativ 45% din masă Ibrutinib; (ii) aproximativ 44 până la aproximativ 47% din masă celuloză microcristalină; (iii) aproximativ 6 până la aproximativ 8% din masă croscarmeloză de sodiu; (iv) aproximativ 1 până la aproximativ 5% din masă lauril sulfat de sodiu; şi (v) aproximativ 0,2 până la aproximativ 0,3% din masă stearat de magneziu.

Divulgată, dar nerevendicată, este furnizată o compoziţie farmaceutică şi conţine (i) aproximativ 140 mg de Ibrutinib; (ii) aproximativ 151 mg de celuloză microcristalină; (iii) aproximativ 23 mg de croscarmeloză de sodiu; (iv) aproximativ 14 mg de lauril sulfat de sodiu; şi (v) aproximativ 1,6 mg de stearat de magneziu.

Divulgată, dar nerevendicată, este furnizată o compoziţie farmaceutică şi conţine (i) aproximativ 50 mg de Ibrutinib; (ii) aproximativ 54 mg de celuloză microcristalină; (iii) aproximativ 8 mg de croscarmeloză de sodiu; (iv) aproximativ 5 mg de lauril sulfat de sodiu; şi (v) aproximativ 0,6 mg de stearat de magneziu.

Divulgate, dar nerevendicate, sunt furnizate compoziţii farmaceutice care conţin componentele din Tabelul 1.

Tabelul 1

Ingredient	**Cantitate (mg) capsule de 140 mg**	**Cantitate (mg) capsule de 50 mg**
Intragranular		
Ibrutinib, micronizat (Lonza, Nansha)	140,00	50,00
Celuloză microcristalină (Avicel PH 101)	151,40	54,07
Croscarmeloză de sodiu (Ac-di-sol)	13,10	4,68
Lauril sulfat de sodiu (Kolliphor SLS fin)	9,40	3,36
Stearat de magneziu (non-bovin #5712)	0,80	0,29
Extragranular		
Croscarmeloză de sodiu (Ac-di-sol)	9,90	3,54
Lauril sulfat de sodiu (Kolliphor SLS fin)	4,60	1,64
Stearat de magneziu (non-bovin #5712)	0,80	0,29

Ingredient	Cantitate (mg) capsule de 140 mg	Cantitate (mg) capsule de 50 mg
Masă totala umplutură	330,00	117,87
Capsule de gelatină tari dimensiunea 0	1	1

Compoziţiile solide descrise aici conţin particule de o dimensiune optimă pentru a permite dizolvarea compoziţiei, de exemplu, particulele sunt mai mici sau egale cu aproximativ 10 µ. Dimensiunile particulelor compoziţiei pot fi măsurate trecând compoziţia solidă prin site de dimensiuni variabile. Dacă particulele compoziţiei sunt mai mari decât dimensiunea optimă şi dacă acestea nu au fost încă încapsulate într-o capsulă sau dizolvate în unul sau mai mulţi excipienţi, acestea pot fi supuse la etape suplimentare de măcinare şi cernere, printre altele, pentru a reduce dimensiunea particulei. Ibrutinib poate fi opţional micronizat sub azot şi tehnici de micronizare convenţionale, de exemplu cu o moară Trost sau cu jet, aplicate pe Ibrutinibul nemicronizat. Totuşi, compoziţiile descrise aici nu sunt limitate la metoda cu care este produs Ibrutinibul. Ibrutinib poate avea o dimensiune medie a particulei mai mică de aproximativ 10 µm, mai mică de aproximativ 7 µm, sau de aproximativ 5 µm. Specific, 90% din particule sunt mai mici sau egale cu aproximativ 10 µm şi 50% sunt mai mici sau egale cu aproximativ 10 µm după cum s-a determinat prin metoda Malvem, care este cu uşurinţă înţeleasă de către o persoană calificată în domeniu.

O varietate de echipamente poate fi utilizată pentru a efectua procedeele de fabricare ale preparării compoziţiilor solide şi include pungi de dimensiune mică, medie, şi mare, site de dimensiuni diferite, şi amestecătoare. Procedeul poate include de asemenea amestecarea, extrudarea, fuzionarea, compactarea şi/sau măcinarea compoziţiei, utilizând de obicei compactori şi mori selectate de către cei calificaţi în domeniu. Etapa de măcinare poate fi efectuată pe particule de diferite dimensiuni, adică, particule mari, pulberi, şi pulberi fine pentru a obţine o dimensiune mai uniformă a particulei. Măcinarea poate include una sau mai multe dintre etapele de separare, reciclare, şi selecţie pentru a obţine dimensiunile dorite ale particulelor. Într-o realizare, compoziţiile pot fi preparate prin amestecarea uscată a Ibrutinibului, pe baza masei totale a compoziţiei, cu celelalte componente ale compoziţiei. Într-o altă realizare, compoziţiile descrise aici sunt preparate prin amestecarea umedă a Ibrutinibului, pe baza masei totale a compoziţiei, cu celelalte componente ale compoziţiei. Uscarea poate fi efectuată utilizând instrumente de uscare selectate de către o persoană calificată în domeniu. Vezi, de exemplu, Lachman, „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", ed. a 3-a (1986), care este încorporată prin referinţă.

Divulgate, dar nerevendicate, compoziţiile solide discutate aici sunt preparate prin (a) amestecarea celulozei microcristaline, a unei prime porţiuni de lauril sulfat de sodiu, şi a unei prime porţiuni de croscarmeloză de sodiu; (b) amestecarea produsului din etapa (a) cu o primă porţiune de Ibrutinib; (c) amestecarea produsului din etapa (b) cu o a doua porţiune de Ibrutinib; (d) amestecarea produsului din etapa (c) cu o primă porţiune de stearat de magneziu; (e) compactarea cu rolă a produsului din etapa (d); (f) măcinarea benzilor produse în etapa (e); (g) amestecarea granulelor produse în etapa (f) cu o a doua porţiune de lauril sulfat de sodiu şi croscarmeloză de sodiu; şi (h) amestecarea produsului din etapa (g) cu o a doua porţiune de stearat de magneziu. Într-o altă realizare, compoziţiile solide sunt preparate cum s-a descris în FIG. 1.

Compoziţiile solide pot fi apoi formate într-o unitate de dozare adecvată pentru livrare la un pacient după cum s-a determinat de către o persoană calificată în domeniu. Unităţile de dozare adecvate includ unităţi de dozare orală. Într-o realizare, compoziţia se adaugă la o capsulă. Într-o realizare suplimentară, capsula este pentru administrare pediatrică. În încă o altă realizare, capsula este pentru administrare de către un adult care este incapabil să înghită o formulare de medicament solidă. Într-o altă realizare, capsula este o capsulă HPMC (hipromeloză). În încă o altă realizare, capsula este o capsulă de gelatină. În încă o altă realizare, capsula este o capsulă de gelatină tare. În încă o altă realizare, capsula este o capsulă standard sau disipantă. Într-o realizare suplimentară, capsula este o capsulă portocalie suedeză. Într-o altă realizare, capsula este o capsulă de dimensiune 0. În încă o altă realizare, capsula disipantă poate fi deschisă şi conţinutul adăugat la o substanţă cum ar fi un aliment sau băutură care pot fi ingerate de catre subiect. Alimentele pot fi semisolide sau solide, incluzând alimentele moi.

Divulgate, dar nerevendicate, sunt capsulele acre conţin Ibrutinib acoperite cu film. Acoperirile adecvate cu film sunt cunoscute celor calificaţi în domeniu. De exemplu, acoperirea cu film poate fi un polimer cum ar fi HPMC, etil celuloză, alcool polivinilic, sau combinaţii ale acestora.

Compoziţiile solide pot fi de asemenea adăugate într-un pliculeţ. Termenul „pliculeţ" aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la o pungă sau cutie care este capabilă să păstreze o compoziţie descrisă aici. Dimensiunea pliculeţului depinde de cantitatea compoziţiei care trebuie adăugată. Într-o realizare, pliculeţul este un pliculeţ de singură folosinţă. Într-o altă realizare, pliculeţul conţine o cantitate

vrac din compoziţiile descrise aici. În cel din urmă caz, pacientul, medicul, sau îngrijitorul măsoară dozajul adecvat al compoziţiilor pentru administrare. Într-o realizare suplimentară, pliculeţul este un laminat de hârtie/aluminiu/polietilenă sau un laminat de poliester/aluminiu/polietilenă, din care ambele pot fi situate opţional cu o acoperire de barieră cum ar fi etilenacetat de vinil, poliacetat de vinil, polisiloxan, sau melamină, printre altele. Într-o altă realizare, pliculeţul poate fi deschis şi conţinutul adăugat la o substanţă cum ar fi un aliment sau băutură care pot fi ingerate de către subiect. Băutura poate include, fără limitare, apă, lapte, sau alte băuturi obişnuite.

Formularea lichidă a compoziţiei solide (formulată într-un lichid) poate fi administrată unui subiect printr-un tub de alimentare. Tubul de alimentare poate fi ataşat temporar sau permanent la un pacient utilizând cunoştinţele din domeniu. Pacientul poate fi conştient, semiconştient, sau adormit, în funcţie de necesitatea determinată de medicul curant. Câteva tipuri de tuburi de alimentare sunt cunoscute în domeniu şi pot fi selectate de către medicul curant.

C. Formulare lichidă

Ibrutinib poate fi de asemenea formulat în formulări lichide pentru administrare la un subiect. Lichidele includ, fără limitare, suspensii, siropuri, şi elixire. Aceste unităţi de dozare sunt cu uşurinţă preparate utilizând metodele descrise aici şi cele cunoscute celor calificaţi în domeniu. Când este formulat ca suspensie, poate avea loc decantarea particulelor, necesitând prin urmare resuspendarea particulelor în suspensie utilizând cunoştinţele din domeniu.

Compoziţiile lichide descrise aici conţin Ibrutinib, celuloză microcristalină, carboximetilceluloză de sodiu, hidroxipropilmetilceluloză, acid citric monohidrat, fosfat acid disodic, sucraloză, parahidroxibenzoat de metil de sodiu, parahidroxibenzoat de etil de sodiu, acid clorhidric concentrat, hidroxid de sodiu, şi apă.

Corespunzător, compoziţia lichidă conţine aproximativ 30 până la aproximativ 80 mg/mL de Ibrutinib. În unele realizări, compoziţia conţine aproximativ 30 până la aproximativ 50 mg/mL de Ibrutinib. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 40 mg/mL de Ibrutinib. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 60 până la aproximativ 80 mg/mL până la aproximativ 70 mg/mL de Ibrutinib. În încă alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 70 mg/mL de Ibrutinib.

Unul sau mai mulţi agenţi de punere în suspensie pot fi incluşi în compoziţia lichidă discutată aici. Într-o realizare, celuloza microcristalină şi carboximetilceluloza de sodiu pot fi de asemenea incluse în compoziţia lichidă. În unele realizări, compoziţia conţine aproximativ 12 până la aproximativ 15 mg/mL de agent de punere în suspensie. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 13 până la aproximativ 15 mg/mL de agent de punere în suspensie. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 12 până la aproximativ 14 mg/mL de agent de punere în suspensie. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 13 mg/mL de agent de punere în suspensie. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 14 mg/mL de agent de punere în suspensie.

Compoziţia poate conţine de asemenea unul sau mai mulţi agenţi de umezire. Într-o realizare, compoziţia conţine hidroxipropilmetilceluloză. În unele realizări, compoziţia conţine aproximativ 0,5 până la aproximativ 3 mg/mL de agent de umezire. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 2 până la aproximativ 3 mg/mL de agent de umezire. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 2,5 mg/mL de agent de umezire. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 0,5 până la aproximativ 1,5 mg/mL de agent de umezire. În încă alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 1 mg/mL de agent de umezire.

Unul sau mai mulţi agenţi de tamponare, solizi sau lichizi, pot fi incluşi în compoziţie. Într-o realizare, agentul de tamponare este acid citric monohidrat sau fosfat acid disodic. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 mg/mL dintr-un agent de tamponare. În unele realizări, compoziţia conţine aproximativ 1 până la aproximativ 1,5 mg/mL dintr-un prim agent de tamponare. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 0,5 până la aproximativ 0,7 mg/mL de agent de tamponare. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 1,5 mg/mL dintr-un prim agent de tamponare şi aproximativ 1,5 mg/mL dintr-un al doilea agent de tamponare. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 1,6 mg/mL dintr-un prim agent de tamponare şi aproximativ 1,4 mg/mL dintr-un al doilea agent de tamponare. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,5 mg/mL sau 1,6 mg/mL de acid citric monohidrat. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic.

Îndulcitorii, solizi sau lichizi, pot fi de asemenea incluşi în compoziţiile descrise aici. Într-o realizare, îndulcitorul este sucraloză. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,1 până la aproximativ 1,5 mg/mL de îndulcitor. În alte realizări, compoziţia conţine 0,5 până la aproximativ 1,5 mg/mL de îndulcitor. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 1 mg/mL de îndulcitor. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,5 mg/mL de îndulcitor.

Unul sau mai mulţi conservanţi, solizi sau lichizi, pot fi incluşi suplimentar în compoziţii. Conservantul este de dorit să furnizeze o microactivitate biologică optimă în formularea lichidă. Într-o realizare, compoziţia reţine activitatea optimă a metil/etil parabenelor. Într-o realizare, conservantul este parahidroxibenzoat de metil de sodiu. Într-o altă realizare, conservantul este parahidroxibenzoat de etil de sodiu. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 1,5 până la aproximativ 2,5 mg/mL de conservant. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 1,5 până la aproximativ 2 mg/mL de conservant. Într-o realizare suplimentară, compoziţia conţine aproximativ 0,5 până la aproximativ 1,8 mg/mL dintr-un prim conservant. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,8 mg/mL dintr-un prim conservant. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,25 până la aproximativ 1,5 mg/mL dintr-un al doilea conservant. Într-o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1,1 mg/mL dintr-un prim conservant şi aproximativ 0,6 mg/mL dintr-un al doilea conservant. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 1,4 mg/mL dintr-un prim conservant şi aproximativ 0,7 mg/mL dintr-un al doilea conservant. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 1 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,6 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu. În alte realizări, compoziţia conţine aproximativ 1,4 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu. În încă o altă realizare, compoziţia conţine aproximativ 0,7 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

Dacă pH-ul soluţiei necesită ajustare, un ajustor de pH poate fi inclus în compoziţie. O persoană calificată în domeniu ar fi capabilă să selecteze ajustorul de pH adecvat pentru a asigura o compoziţie sigură, stabilă şi compatibilă cu subiectul. Într-o realizare, pH-ul compoziţiei este ajustat până la aproximativ 6. Într-o altă realizare, ajustorul de pH este un acid sau bază. Într-o realizare suplimentară, ajustorul de pH este acidul clorhidric. În încă o altă realizare, ajustorul de pH este acidul clorhidric concentrat. În încă o altă realizare ajustorul de pH este hidroxidul de sodiu.

În final, o cantitate suficientă dintr-un diluant, cum ar fi apa, poate fi inclusă în compoziţie pentru a asigura un volum de aproximativ 1 mL. Într-o realizare, diluantul este apa purificată. Compoziţiile care conţin cantităţi mai mici de Ibrutinib se pot prepara cum s-a descris aici prin diluarea compoziţiilor care conţin cantităţi mai mari de Ibrutinib utilizând diluant.

Într-o realizare, este prevăzută o compoziţie farmaceutică şi conţine (i) aproximativ 70 mg/mL de Ibrutinib; (ii) aproximativ 13 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu; (iii) aproximativ 2,5 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză; (iv) aproximativ 1,5 mg/mL de acid citric monohidrat; (v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic; (vi) aproximativ 1 mg/mL de sucraloză; (vii) aproximativ 1 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi (viii) aproximativ 0,6 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

Într-o altă realizare, este prevăzută o compoziţie farmaceutică şi conţine componentele din Tabelul 2.

Tabelul 2

Componentă	**Concentraţie (mg/mL)**
Ibrutinib micronizat	70
MCC şi CMC	13
HPMC	2,5
Acid citric monohidrat	1,513
Fosfat acid disodic	1,38
Sucraloză	1
Parahidroxibenzoat de metil de sodiu	1,145
Parahidroxibenzoat de etil de sodiu	0,575

În alte realizări, este prevăzută o compoziţie farmaceutică şi conţine (i) aproximativ 40 mg/mL de Ibrutinib; (ii) aproximativ 14 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu; (iii) aproximativ 1 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză; (iv) aproximativ 1,6 mg/mL de acid citric monohidrat; (v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic; (vi) aproximativ 0,5 mg/mL de sucraloză; (vii) aproximativ 1,4 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi (viii) aproximativ 0,7 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

În alte realizări, este prevăzută o compoziţie farmaceutică şi conţine componentele din Tabelul 3.

Tabelul 3

Componentă	**Concentraţie (mg/mL)**
Ibrutinib micronizat	40
MCC şi CMC	14
HPMC	1
Acid citric monohidrat	1,602
Fosfat acid disodic	1,38
Sucraloză	0,5
Parahidroxibenzoat de metil de sodiu	1,3582
Parahidroxibenzoat de etil de sodiu	0,6773

Compoziţiile lichide pot fi preparate prin (a) amestecarea apei, celulozei microcristaline, croscarmelozei de sodiu; (b) amestecarea apei cu hidroxipropilmetilceluloză; (c) amestecarea produsului din etapa (b) cu Ibrutinib; (d) amestecarea produsului din etapele (a) şi (c); (e) amestecare produsului din etapa (d) cu sucraloză; (f) amestecarea produsului din etapa (e) cu parahidroxibenzoat de metil de sodiu şi parahidroxibenzoat de etil de sodiu; (g) amestecarea produsului din etapa (f) cu monohidrat acid citric; şi (h) amestecarea produsul din etapa (g) cu fosfat acid disodic anhidru. Procedeul poate include în plus (i) ajustarea pH-ului produsului din etapa (h) la un pH de aproximativ 6. Într-o realizare, etapa (i) este efectuată utilizând acid clorhidric sau hidroxid de sodiu. Procedeul poate include de asemenea adăugarea apei la produsul din etapa (h) sau (i). Este de asemenea prevăzut ca produsul din etapa (a) să poată fi omogenizat utilizând cunoştinţele cunoscute în domeniu.

Formulările lichide pot fi apoi depozitate ca unitate vrac sau distribuite în fiole separate, mai mici pentru depozitare sau cumpărare de către client. O persoană calificată în domeniu ar fi capabilă cu uşurinţă să selecteze fiolele adecvate pentru utilizare aici. Într-o realizare, compoziţia lichidă se adaugă la o fiolă. Într-o realizare suplimentară, fiola este de sticlă. Într-o altă realizare, fiola este clară sau chihlimbarie. Într-o realizare suplimentară, fiola poate fi etanşată. În încă o altă realizare, fiola este etanşată cu un opritor din cauciuc. Într-o realizare suplimentară, fiola este etanşată cu un opritor de cauciuc acoperit cu Teflon. Opritorul conţine opţional un capac de aluminiu demontabil, *adică,* care se rupe. În încă o altă realizare, fiola este o fiolă de 10 mLJ20 mm. În încă o altă realizare, fiola este o fiolă de băut.

Suplimentar, produsul medicamentos va fi administrat ca monodoză fiecărui subiect după o agitare adecvată a mostrei pentru a resuspenda particulele înainte de administrare. Mai mult, după administrarea produsului medicamentos, fiola va fi clătită cu o cantitate adecvată de apă şi întregul conţinut al fiolei va fi administrat subiectului. Din motivele menţionate mai sus, chiar dacă apare decantarea, nu este de aşteptat să aibă un efect asupra dozei livrate.

D. Componente suplimentare

Alte componente pot fi adăugate la compoziţiile descrise aici după cum s-a determinat de către o persoană calificată în domeniu. Componentele suplimentare pot fi inerte şi nu interferă cu funcţia componentelor necesare ale compoziţiilor. Compoziţiile pot include, prin urmare, alţi adjuvanţi, siropuri, elixire, diluanţi, lianţi, lubrifianţi, surfactanţi, agenţi de granulare, agenţi de dezintegrare, emolienţi, chelatori metalici, ajustori de pH, conservanţi de colorare, antioxidanţi, agenţi, surfactanţi, umpluturi, dezintegranţi, sau combinaţii ale acestora.

Conservanţii pot include acid ascorbic, BHT şi BHA, parahidroxibenzoat de metil de sodiu, parahidroxibenzoat de etil de sodiu, sau combinaţii ale acestora.

Îndulcitorii cum ar fi îndulcitorii naturali sau artificiali, sau o combinaţie a acestora, pot fi incluşi în compoziţiile descrise aici. Într-o realizare, îndulcitorul natural este zaharoza incluzând zahăr brut, zahăr granulat, zahăr maro, zahăr de cofetărie, şi zahăr turbinado, fructoză, miere, zahăr din fructe, sirop de porumb bogat în fructoză, sirop de porumb, alcooli din zahăr cum ar fi manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, hidrolizat de amidon hidrogenat, lactitol, sau maltitol, osmalt, dextroză, zahăr invertit, nectar de agave, glucoză, lactoză, maltoză, zahăr de arţar, zahăr de curmale, melasă, extract de stevie, tagatoză, trehaloză, sau orice combinaţii ale acestora. Într-o altă realizare, îndulcitorul artificial este sucraloză, aspartam, zaharină, neotam, advantam, sau acesulfam de potasiu. În încă o altă realizare, zahărul poate fi inclus în compoziţii.

Lianţii pot include, fără limitare, celuloză, metilceluloză, hidroximetilceluloză, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, hidroxipropilceluloză, ftalat de

hidroxipropilmetilceluloză, celuloză noncristalină, polipropilpirolidonă, polivinilpirolidonă (povidonă, PVP), gelatină, gumă arabică şi acacia, polietilen glicoli, amidon, zaharuri cum ar fi zaharoză, caolin, dextroză, şi lactoză, colesterol, tragacant, acid stearic, gelatină, caseină, lecitină (fosfatide), alcool cetostearilic, alcool cetilic, ceară de esteri cetil, dextraţi, dextrină, monooleat de gliceril, monostearat de gliceril, palmitostearat de gliceril, eteri alchil polioxietilenici, derivaţi polioxietilenici din ulei de ricin, stearaţi de polioxietilen, alcool polivinilic, şi gelatină, printre altele.

Lubrifianţii pot include acid silicic anhidru, talc, acid stearic, lauril sulfat de sodiu, stearat de magneziu şi fumarat stearil de sodiu, printre altele.

Agenţii de granulare pot include, fără limitare, dioxid de siliciu, amidon, carbonat de calciu, pectină, crospovidonă, şi poliplasdonă.

Agenţii de dezintegrare sau dezintegranţii pot include, fără limitare, amidon, carboximetilceluloză, hidroxipropilceluloză substituită, bicarbonat de sodiu, fosfat de calciu, citrat de calciu, amidon glicolat de sodiu, amidon pregelatinizat sau crospovidonă.

Emolienţii pot include, fără limitare, alcool stearilic, ulei de nurcă, alcool cetilic, alcool oleilic, laurat de izopropil, polietilen glicol, ulei de măsline, vaselină, acid palmitic, acid oleic, şi miristat de miristil.

Surfactanţii pot include, fără limitare, polisorbaţi, esteri de sorbitan, poloxamer, sau lauril sulfat de sodiu.

Chelatorii metalici pot include, fără limitare, agenţi chelatori acceptabili fiziologic incluzând acid edetic, acid malic, sau acid fumaric.

Compoziţiile descrise aici, în formă uscată sau lichidă, au un pH de aproximativ 5,5 până la aproximativ 6,5. Agenţii de ajustare ai pH-ului pot fi utilizaţi pentru a ajusta pH-ul soluţiei conţinând Ibrutinib până la aproximativ 6. Ajustorii de pH pot include, fără limitare, acid citric, acid ascorbic, acid fumaric, acid malic, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, săruri ale acestora, sau combinaţii ale acestora.

E. Stabilitatea compoziţiilor

Compoziţiile de Ibrutinib cum s-a descris aici, indiferent dacă sunt în formă solidă sau lichidă, sunt stabile sub condiţii neutre, adică, un pH de aproximativ 6 până la aproximativ 8. Compoziţiile sunt de asemenea stabile sub iradierea cu lumină. Într-o realizare, compoziţiile sunt stabile pe o perioadă de aproximativ 1 lună pentru mostrele depozitate la diferite temperaturi şi umidităţi. Termenul stabil aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la compoziţiile descris aici care se degradează cu mai puţin de aproximativ 3%. Într-o realizare, compoziţiile sunt stabile la aproximativ 20°C/50% umiditate relativă până la aproximativ 45°C/75% umiditate relativă. Într-o altă realizare, compoziţiile descrise aici se degradează cu mai puţin de aproximativ 3% într-o perioadă mai mare de 1 lună la temperaturi de, sau mai mari de aproximativ 25°C şi la o umiditate relativă de, sau mai mare de aproximativ 60%.

Compoziţiile solide sunt de asemenea stabile pentru cel puţin aproximativ 6 ore când sunt combinate cu un agent care este semisolid sau lichid. Într-o realizare, compoziţiile solide pot fi suspendate într-un lichid sau semisolid şi redispersate după 6 ore. Într-o altă realizare, compoziţiile solide suspendate într-un lichid sau semisolid sunt stabile timp de până la aproximativ 6 ore.

Stabilitatea poate fi monitorizată cu un număr de metode cunoscute în domeniu. Într-o realizare, se poate observa că capsulele şi lichidele detectează orice aspect fizic sau modificare a culorii. Într-o realizare, o modificare a culorii capsulei sau o deformare a capsulei poate indica degradarea sau deteriorarea capsulei şi astfel afecta siguranţa sau eficacitatea.

Compoziţiile descrise aici pot fi depozitate la temperaturi reduse, a camerei, sau ridicate. Într-o realizare, compoziţiile sunt depozitate la temperaturi de la aproximativ 0 până la aproximativ 10°C. Într-o altă realizare, compoziţiile sunt depozitate la temperaturi de la aproximativ 2 până la aproximativ 8°C. Compoziţiile pot fi depozitate în absenţa apei, aerului, şi umezelii. Totuşi, depozitarea la temperatura camerei, printre alte condiţii atmosferice, nu afectează stabilitatea globală a compoziţiilor.

F. Compoziţii pentru utilizare în metode

Sunt de asemenea furnizate compoziţii pentru utilizare într-o metodă de livrare a Ibrutinibului la un pacient, unde metoda include administrarea unei compoziţii descrise aici la un pacient. Compoziţiile sunt prin urmare utile în tratarea sau prevenirea afecţiunilor. În unele realizări, afecţiunile sunt cele enumerate în brevetele SUA nr. 8.497.277; 8.476.284; 8.703.780; şi 8.754.090.

Compoziţiile sunt utile în tratarea terapeutică a unui subiect având una sau mai multe din oricare din afecţiunile notate aici. Compoziţiile pot fi de asemenea utile profilactic, *adică,* compoziţiile pot fi administrate unui pacient susceptibil de, sau altfel la risc de, a dezvolta o malignitate. Compoziţiile pot fi utilizate suplimentar în terapia de întreţinere, adică, administrate unui pacient care este în remisie.

În anumite realizări, compoziţiile pentru utilizare în metode includ tratarea uneia sau mai multor boli autoimune. Într-o realizare, tulburarea autoimună este boală inflamatorie intestinală, artrită, lupus, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boală Still, artrită juvenilă, diabet, miastenia gravis,

tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boală Graves, sindrom Sjogren, scleroză multiplă, sindrom Guillain-Barre, encefalomielită diseminată acută, boală Addison, sindrom opsoclon-mioclon, spondilită anchilozantă, sindrom al anticorpului antifosfolipidic, anemie aplazică, hepatită autoimună, boală coeliac, sindrom Goodpasture, purpura trombocitopenică idiopatică, neurită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, aeterită temporală, anemie hemolitică autoimună la cald, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecia universalis, boală Behcet, oboseală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstiţială, neuromiotonie, sclerodermie, sau vulvodinie.

În altă realizare, compoziţiile pentru utilizare în metode includ tratarea uneia sau mai multor tulburări heteroimune. Într-o realizare, tulburarea heteroimună este boală grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergie, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, sau dermatită atopică.

În anumite realizări, compoziţiile pentru utilizare în metode includ tratarea uneia sau mai multor boli inflamatorii. Într-o realizare, boala inflamatorie este artrită, astm, apendicită, blefarită, bronhiolită, bronşită, bursită, cervicită, colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrosită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orchită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendonită, tonsilită, uveită, vaginită, vasculită, sau vulvită.

În încă alte realizări, compoziţiile pentru utilizare în metode includ tratarea unuia sau mai multor cancere. Într-o realizare, cancerul este o tulburare proliferativă cu celule B. În încă o altă realizare, cancerul este o malignitate hematologică. Într-o realizare suplimentară, cancerul este leucemie prolimfocitară cu celule B, leucemie, limfom, tulburare limfoproliferativă, limfom limfoplasmacitic, macroglobulinemie Waldenstrom, tulburare mieloidă, mielom al celulelor plasmatice, plasmacitom, limfom mediastinal cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar cu efuziune, granulomatoză limfomatoidă, CLL non-Hodgkin, SLL, CLL cu risc ridicat, limfom non-CLL/SLL, limfom folicular, limfom difuz cu celule B mari, limfom cu celule de manta, mielom multiplu, limfom al zonei marginale, limfom non-Burkitt cu celule B de grad ridicat, limfom extranodal cu celule B al zonei marginale, leucemie mielogenă acută sau cronică, sindrom mielodisplazic, leucemie limfoblastică, limfom difuz cu celule B mari recidivat sau refractar, limfom cu celule de manta recidivat sau refractar, limfom folicular recidivat sau refractar, CLL recidivat sau refractar, SLL recidivat sau refractar, mielom multiplu recidivat sau refractar, limfom Burkitt, limfom cutanat cu celule B, limfom cutanat al zonei marginale, limfom difuz amestecat cu celule mici şi mari, difuz mic cu celule clivate, folicular extranodal cu celule mici clivate, folicular amestecat cu celule clivate mici şi mari, folicular cu celule mari, limfomatoză intravasculară, limfom imunoblastic cu celule mari, limfom cu celule mari, limfom tisular limfoidic asociat cu mucoasa, limfom imunoblastic cu celule mari, limfom limfoblastic cu precursori B, leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar mic, limfom nodal cu celule B al zonei marginale, limfom splenic cu celule B al zonei marginale, limfom mediastinal primar cu celule B, leucemie cu celule păroase, şi limfom primar al sistemului nervos central. Într-o altă realizare, tulburarea proliferativă cu celule B este limfom non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom al celulelor plasmatice, sau leucemie limfocitară cronică. Într-o realizare suplimentară, tulburarea proliferativă cu celule B este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom cu celule de manta şi limfom Burkitt. În încă o altă realizare, cancerul este leucemie. În încă o altă realizare, cancerul este un limfom.

În încă alte realizări, compoziţiile pentru utilizare în metode includ tratarea unei tulburări tromboembolice. Într-o realizare, tulburarea tromboembolică este infarct miocardic, angină pectorală, reocluzie după angioplastie, restenoză după angioplastie, reocluzie după bypass-ul aortocoronarian, restenoză după bypass-ul aortocoronarian, accident vascular cerebral, ischemie tranzitorie, o tulburare oclusivă arterială periferică, embolism pulmonar, sau tromboze venoase profunde.

Cerinţele de dozare ale Ibrutinibului pot varia în funcţie de severitatea simptomelorle prezentate şi subiectul particular care este tratat. Tratamentul poate fi iniţiat cu dozaje mici, mai mici decât doza optimă de Ibrutinib. Apoi dozajul poate fi crescut până când este atins efectul optim circumstanţial. Dozajele precise vor fi determinate de medicul administrant pe baza experienţei cu subiectul individual de tratat. Într-o realizare, compoziţia este administrată la o concentraţie care va oferi rezultante eficiente fără să cauzeze nici un efect secundar nociv sau dăunător inacceptabil.

Termenul „cantitate eficientă”, aşa cum s-a utilizat în acest document, se referă la o cantitate suficientă dintr-un agent sau compus care este administrată şi care va atenua unul sau mai multe simptome ale unei tulburări proliferative cu celule B. Rezultatul poate fi reducerea şi/sau ameliorarea semnelor, simptomelor, sau cauzelor tulburării. În anumite realizări, cantitatea eficientă obţine efectul farmacologic dorit sau îmbunătăţirea terapeutică fără efecte secundare adverse excesive.

O cantitate eficientă de Ibrutinib poate varia depinzând de componentele compoziţiei, modul de livrare, severitatea afecţiunii care este tratată, vârsta şi greutatea pacientului, şi orice alt ingredient activ utilizat în compoziţie. Regimul de dozare poate fi de asemenea ajustat pentru a furniza răspunsul terapeutic optim. Câteva doze divizate pot fi livrate zilnic, de exemplu, în doze divizate de la 2 până la 4 ori pe zi, sau poate fi livrată o singură doză. Doza poate fi totuşi redusă sau crescută proporţional cum s-a indicat de către exigenţele situaţiei terapeutice. Într-o realizare, livrarea este pe o bază zilnică, săptămânală, sau lunară. Într-o altă realizare, livrarea este pe o livrare zilnică. Compoziţia poate fi administrată zilnic. În unele realizări, compoziţia poate fi administrată în fiecare altă zi. În unele realizări, compoziţia poate fi administrată o dată sau de mai multe ori pe zi. În unele realizări, compoziţia poate fi administrată de două sau de mai multe ori pe zi. În unele realizări, compoziţia poate fi administrată de trei sau de mai multe ori pe zi.

Dozajele pot fi de asemenea scăzute sau crescute pe baza livrării periodice. Medicul curant are de asemenea flexibilitatea de a continua aceeaşi administrare pe o perioadă de timp sau poate decide pentru un program de administrare modificat. Acest lucru poate fi ca rezultat al condiţiilor îmbunătăţite, reacţiilor adverse, dar nu fatale, la compoziţie, sau altele asemenea. Dacă administrarea este oprită, readministrarea poate fi continuată dacă pacientul a materializat o stabilizare sau îmbunătăţire a afecţiunii. Corespunzător, dozajul, frecvenţa administrării, sau combinaţia acestora poate fi redusă sau crescută după cum este necesar.

Cantitatea de Ibrutinib administrată poate varia depinzând de severitatea bolii, greutatea subiectului, vârsta subiectului, printre altele. Într-o realizare, o cantitate eficientă este de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 5000 mg/zi. Într-o realizare, o cantitate eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 1 până la aproximativ 1500 mg/zi. Într-o altă realizare, cantitatea eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 20 până la aproximativ 450 mg/zi. Într-o realizare suplimentară, cantitatea eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 20 până la aproximativ 420 mg/zi. În încă o altă realizare, cantitatea eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 30 până la aproximativ 300 mg/zi. În încă o altă realizare, cantitatea eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 50 până la aproximativ 200 mg/zi. Într-o altă realizare, cantitatea eficientă de Ibrutinib este de la aproximativ 70 până la aproximativ 140 mg/zi.

Doza dorită poate fi prezentată convenabil într-o singură doză sau ca doze divizate administrate simultan (sau pe o perioadă scurtă de timp) sau la intervale adecvate, de exemplu ca două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi.

Compoziţiile pot fi livrate către subiect pe orice cale adecvată, cum s-a indicat de către medicul curant. Într-o realizare, compoziţiile sunt livrate oral.

Compoziţiile pot fi coadministrate cu unul sau mai mulţi dintre un al doilea agent. Al doilea agent poate fi administrat înainte de, concomitent cu, sau ulterior la, compoziţiile discutate aici. În unele realizări, al doilea agent cuprinde un agent chimioterapeutic, steroid, agent imunoterapeutic, printre altele. Într-o altă realizare, al doilea agent este unul sau mai mulţi dintre actinomicină, agenţi alchilanţi, alitretinoină, altretamină, amzacrină, anagrelidă, inhibitori ai angiogenezei, anticorp, anti-androgeni, anti-estrogeni, antimetaboliţi, antraciclină, trioxid de arsenic, asparaginază, inhibitor al căii receptorului celulei B (inhibitor CD79A, inhibitor CD79B, inhibitor CD 19, inhibitor Lyn, inhibitor Syk, inhibitor al PI3K, inhibitor Bink, inhibitor PLCy, inhibitor PKCP), basiliximab, bexarotenă, bortezomib, inhibitori de calcineurină, canakinumah, celecoxib, ceradenovec, derivaţi de colchicină, antibiotice citotoxice, daclizumab, denileukin diftitox, agent de deteriorare al ADN, epoxide, estramustină, estrogeni, etilen imină, analogi ai acidului folic, interferoni de eliberarea gonadotropinei, factori de creştere, inhibitor HDAC, inhibitor hedgehog, inhibitor al Hsp90, inhibitori ai histon deacetilazei, hormoni, analogi de hormoni, antagonişti de hormoni, hidroxicarbamide, inhibitor IAP, imunostimulanţi de ibritumomab, imunosupresive, inhibitori de interleukină, interleukine, irinotecan, inhibitor Jakl/2, lonidamină, masoprocol, mepolizumab, miltefosein, mitoguazonă, mitotan, anticorpi monoclonali, inhibitor mTOR, metilhidrazină, iperite de azot, nitrosouree, inhibitor al PI3K, oblimersen, inhibitor PARP, pegaspargază, pentostatin, inhibitor PKC, alcaloizi de plante, compuşi pe bază de platină (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, sau satraplatin), derivaţi de podofilotoxină, progestogeni, inhibitor de proteazom, inhibitor de protein kinază, inhibitor de protează, analogi de purină, analogi de pirimidină, radioimunoterapeutice, sensibilizatori, romidepsină, sitimagenă tiazofurină, topotecan, tretinoin, factor de necroză tumorală, inhibitori TNF-α, tacilizurnab, inhibitor de telomerază, tiuxetan, tositumomabtriazene, ustekinumab, alcaloizi vinca, sau vorinostat. Într-o realizare suplimentară, al doilea agent include, adriamicină, dactinomicină, bleomicină, vinblastină, cisplatină, acivicină; aclarubicină; clorhidrat de acodazol; acromină; adozelesină; aldesleukină; alemtuzurnab, altretamină; ambomicină; acetat de arnetantronă; aminoglutetimidă; amsacrină; anastrozol; antramicină; asparaginază; asperlină; azacitidină; azetepă; azotomicină; batimastat; bendamustină, bevacizumab; benzodep; bicalutamidă; clorhidrat de bisantrenă; dimesilat de bisnafidă; bizelesină; sulfat de bleomicină; brechinar de sodiu; bropirimină; busulfan;

cactinomicină; calusterona; caracemidă; carbetimer; carboplatin; carmustină; clorhidrat de carubicină; carzelesină; cedefingol; cetuximab; chlorambucil; cirolemicină; cladribină; mesilat de crisnatol; crizotinib; ciclofosfamidă; citarabină; dacarbazină, clorhidrat de daunorubicină; decitabină; dexormap latin; dezaguanină; mesilat de dezaguanină; diazicuonă; doxorubicină; clorhidrat de doxorubicină; droloxifenă; citrat de droloxifenă; propionat de dromostanolonă; duazomicină; edatrexat; clorhidrat de eflomitină; elsamitrucină; enloplatină; enpromat; epipropidină; clorhidrat de epirubicină; erbulozol; clorhidrat de esorubicină; estramustină; fosfat de estramustină de sodiu; etanidazol; etoposidă; fosfat de etoposidă; etoprină; clorhidrat de fadrozol; fazarabină; fenretinidă; floxuridină; fosfat de fludarabină; fluorouracil; fluorocitabină; 5-flluorouracil; foschidonă; fostriecin de sodiu; gemcitabină; clorhidrat de gemcitabină; gemtuzamab; hidroxiuree; clorhidrat de idarubicină; ifosfamidă; iimofosină; interleukină II, interferon α-2a; interferon α-2b; interferon α-nl; interferon α-n3; interferon β-1 a; interferon γ-1 b; iproplatină; clorhidrat de irinotecan; acetat de lanreotidă; letrozol; acetat de leuprolid; clorhidrat de liarozol; lometrexol de sodiu; lomustină; clorhidrat de losoxantronă; masoprocol; maitansină; clorhidrat de mecloretamină; acetat de megestrol; acetat de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurină; metotrexat; metotrexat de sodiu; metoprină; meturedepă; mitindomidă; mitocarcină; mitocromină; mitogilină; mitomalcină; mitomicină; mitosper; mitotan; clorhidrat de mitoxantronă; acid micofenolic; Nexavar®; nocodazoie; nogalamicină; ofatumumab; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargază; peliomicină; pentamustină; sulfat de peplomicină; perfosfamidă; pipobroman; piposulfan; clorhidrat de piroxantronă; plicamicină; plomestan; porfimer de sodiu; porfiromicină; prednimustină; clorhidrat de procarbazină; puromicină; clorhidrat de puromicină; pirazofurină; riboprină; rituaximab; rogletimidă; safingol; clorhidrat de safingol; semustină; simtrazenă; sparfosat de sodiu; sparsomicină; clorhidrat de spirogermaniu; spiromustină; spiroplatin; Sprycel®; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; Sutent®; talisomicină; Tarceva®; tecogalan de sodiu; tegafur; clorhidrat de teloxantronă; temoporfină; temozolomidă; teniposidă; teroxironă; testolactonă; tiamiprină; tioguanină; tiotepa; tiazofurin; tirapazamină; citrat de toremifenă; cetat de trestolonă; fosfat de triciribină; trimetrexat; glucoronat de trimetrexat; triptorelină; clorhidrat de tubulozolă; Tykerb®; muştar de uracil; uredepa; vapreotidă; verteporfin; sulfat de vinblastină; sulfat de vincristină; vindesină; sulfat de vindesină; sulfat de vinepidină; sulfat de vinglicinat; sulfat de vinleurosină; tartrat de vinorelbină; sulfat de vinrosidină; sulfat de vinzolidină; vorozol; wortmanin; zeniplatină; zinostatină; clorhidrat de zorubicină.

G. Truse care conţin compoziţiile

De asemenea sunt furnizate truse sau ambalaje care conţin Ibrutinib şi un purtător opţional adecvat pentru administrare la un subiect mamifer cum s-a discutat mai sus. Într-o realizare, capsula poate fi ambalată în sticlă, pachete de blistere, cutii de pilule, sau altele asemenea. Într-o altă realizare, formularea lichidă poate fi ambalată într-o sticlă acoperită opţional cu un capac perforabil, fiolă, contor de picături, sau într-o pungă salină.

Trusele sau ambalajele care conţin compoziţiile descrise aici sunt concepute pentru utilizare în metodele descrise aici. Trusa poate conţine opţional în plus instrucţiuni pentru administrarea compoziţiei, un purtător adecvat pentru administrarea compoziţiei, unul sau mai multe instrumente incluzând, fără limitare, seringă, pipetă, forceps, lingură de măsurare, sau altele asemenea. Alte componente pentru includere în truse ar fi clare celor calificaţi în domeniu, luând în considerare afecţiunea dorită şi modul de livrare.

Următoarele Exemple sunt furnizate pentru a ilustra unele din conceptele descrise în această divulgare. În timp ce fiecare Exemplu este considerat că furnizează realizări individuale specifice ale compoziţiei, metodelor de preparare şi utilizare, nici unul din Exemple nu ar trebui să fie considerat că limitează realizările mai generale descrise aici.

În următoarele exemple, au fost făcute eforturi pentru a asigura precizia faţă de numerele utilizate (de exemplu cantităţi, temperatură, etc.) dar unele erori şi abateri experimentale ar trebui să fie luate în considerare. În afară de cazul când se indică altfel, temperatura este în grade C, presiunea este la, sau lângă cea atmosferică.

EXEMPLE

Exemplul 1: Compoziţii solide care conţin Ibrutinib (nu în conformitate cu revendicările)

Compoziţiile solide care conţin Ibrutinib au fost preparate pentru includere într-o capsulă cum s-a descris în următoarele.

A. Capsule de 140 mg

În acest procedeu, a fost preparat un amestec intragranular prin amestecarea MCC (151,49 mg; Avicel PH 101), SLS (9,40 mg; Kolliphor; fine), şi CCS (13,10 mg; Ac-di-sol) într-un vas. Acesta a fost apoi amestecat cu Ibrutinib (70 mg; micronizat, Lonza, Nansha). Ibrutinibul rămas (70 mg) a fost apoi adăugat şi compoziţia amestecată. S-a adăugat apoi stearat de magneziu (0,8 mg; non-bovin #5712) la acest amestec şi acesta a fost amestecat pentru a furniza un amestec de compactare pre-rolă. Amestecul de

compactare pre-rolă a fost apoi compactat cu rolă pentru a forma benzi. Benzile au fost apoi măcinate pentru a furniza o compoziţie conţinând granule.

Granulele au fost apoi amestecate cu o a doua porţiune de SLS (4,6 mg; Kolliphor; fine) şi CCS (9,9 mg; Ac-di-sol). La acest amestec s-a adăugat apoi o a doua porţiune de stearat de magneziu (0,8 mg; non-bovin #5712) pentru a furniza un amestec lubrifiat. Acest amestec lubrifiat a fost apoi adăugat la o capsulă de gelatină tare portocaliu suedez de dimensiune 0.

B. Capsule de Ibrutinib de 50 mg

În acest procedeu, a fost preparat un amestec intragranular prin amestecarea MCC (54,07 mg; Avicel PH 101), SLS (3,36 mg; Kolliphor; fin), şi CCS (4,68 mg; Ac-di-sol). Acesta a fost apoi amestecat cu Ibrutinib (25 mg; micronizat, Lonza, Nansha). Ibrutinibul rămas (25 mg) a fost apoi adăugat şi compoziţia amestecată. S-a adăugat apoi stearat de magneziu (0,29 mg; non-bovin #5712) la acest amestec şi acesta a fost amestecat pentru a furniza un amestec de compactare pre-rolă. Amestecul de compactare pre-rolă a fost apoi compactat cu rolă pentru a forma benzi. Benzile au fost apoi măcinate pentru a furniza o compoziţie conţinând granule.

Granulele au fost apoi amestecate cu o a doua porţiune de SLS (1,64 mg; Kolliphor; fin) şi CCS (3,54 mg; Ac-di-sol). La acest amestec a fost apoi adăugat stearat de magneziu (0,29 mg; non-bovin #5712) pentru a furniza un amestec lubrifiat. Acest amestec lubrifiat (117,87 mg) a fost apoi adăugat, în mod independent, la o capsulă de gelatină tare portocaliu suedez de dimensiune 0 şi la o capsulă disipantă portocaliu suedez.

Exemplul 2: Compoziţie de suspensie lichidă care conţine Ibrutinib

(i) Suspensie lichidă de Ibrutinib de 70 mg/mL

A fost preparată o compoziţie lichidă conţinând 70 mg/mL de Ibrutinib. Specific, apa (300 mL) a fost amestecată cu o compoziţie MCC de CCS (Avicel RC591; 6,5 g) timp de 30 minute. Această dispersie a fost apoi omogenizată timp de 30 secunde utilizând un omogenizator SILVERSON® L2R la viteză maximă (7500 rpm). HPMC (2910 5 mPas; 1,25 g) a fost amestecat cu apă (120 mL) până la omogenizare utilizând un agitator magnetic. S-a adăugat apoi Ibrutinibul micronizat (35 g, Lonza Clinical) la soluţia HPMC şi s-a amestecat timp de 120 minute. Dispersia MCC/CCS a fost apoi amestecată cu amestecul de Ibrutinib. S-au adăugat la amestec sucraloză (0,5 g), parahidroxibenzoat de metil de sodiu (0,5725 g), şi parahidroxibenzoat de etil de sodiu (0,2875 g). După aproximativ 10 minute de agitare, s-au adăugat apoi la acest amestec acid citric monohidrat (0,7565 g), şi fosfat acid disodic anhidru parenteral (0,69 g). Amestecul a fost agitat timp de aproximativ 10 minute până când conţinutul s-a solubilizat. PH-ul amestecului a fost măsurat şi găsit ca fiind 5,99, eliminând prin urmare necesitatea de a ajusta pH-ul. Amestecul a fost apoi diluat cu apă purificată până la o greutate finală de 510,5g. PH-ul amestecului a fost din nou măsurat şi s-a găsit ca fiind de aproximativ 6.

Concentraţia pentru fiecare componentă din compoziţia lichidă finală este prevăzută în Tabelul 2.

(ii) Suspensie lichidă de Ibrutinib de 40 mg/mL

A fost preparată o compoziţie lichidă conţinând 40 mg/mL de Ibrutinib. Specific, apa (300 mL) a fost amestecată cu o compoziţie MCC de CCS (Avicel RC591; 7 g) timp de 30 minute. Această dispersie a fost apoi omogenizată timp de 30 secunde utilizând un omogenizator SILVERSON® L2R la viteza maximă (7500 rpm). HPMC (2910 5 mPas; 0,5 g) a fost amestecat cu apă (120 mL) până la omogenizare utilizând un agitator magnetic. S-a adăugat apoi Ibrutinib micronizat (20 g, Lonza Clinical) la soluţia HPMC şi s-a amestecat timp de 120 minute. Dispersia MCC/CCS a fost apoi amestecată cu amestecul de Ibrutinib. La amestec s-au adăugat sucraloză (0,25 g), parahidroxibenzoat de metil de sodiu (0,6791 g) şi parahidroxibenzoat de etil de sodiu (0,3387 g). După aproximativ 10 minute de agitare, la acest amestec s-au adăugat apoi acid citric monohidrat (0,801 g), şi fosfat acid disodic anhidru parenteral (0,69 g). Amestecul a fost agitat timp de aproximativ 10 minute până când conţinutul s-a solubilizat. PH-ul amestecului a fost măsurat şi găsit ca fiind aproximativ 5,99, eliminând prin urmare necesitatea de a ajusta pH-ul. Amestecul a fost apoi diluat cu apă purificată până la greutatea finală de 507 g. Acest amestec a fost apoi omogenizat. PH-ul a fost din nou măsurat şi a fost găsit ca fiind aproximativ 6.

Concentraţia pentru fiecare componentă din compoziţia lichidă finală este prevăzută în Tabelul 3.

Exemplul 3: Prepararea pe scară largă a unei suspensii care conţine Ibrutinib. Prepararea unui lot de 4L

S-a adăugat apă purificată (480 g) într-un vas şi s-a încălzit la aproximativ 83°C la o rată de agitare de aproximativ 400 rpm timp de aproximativ 60 minute. În vas s-a adăugat încet HPMC (10,002 g) şi amestecul a fost agitat la o rată de aproximativ 7600 rpm timp de aproximativ 4 minute până când amestecul s-a omogenizat. În acest vas s-a adăugat apă purificată (480 g) şi apoi amestecul a fost agitat timp de aproximativ 5 minute la o rată de aproximativ 500 rpm la temperatura camerei până când

amestecul a fost solubilizat. La amestec s-a adăugat încet Ibrutinib (278,6 g) şi amestecul a fost agitat la 600 rpm timp de aproximativ 2 ore până când a devenit omogen. Amestecul a fost monitorizat utilizând un microscop pentru aglomerate.

S-a adăugat apoi apă purificată (2400 g) într-un al doilea vas. La o rată de aproximativ 500 rpm, în al doilea vas s-a adăugat MCC (51,74 g; Avicel) într-o perioadă de 3 minute, urmată de agitare la o rată de aproximativ 400 rpm timp de aproximativ 60 minute. Acest amestec a fost apoi omogenizat utilizând o viteză de agitare de aproximativ 7600 tr/min pe o perioadă de aproximativ 4 minute. Amestecul a fost monitorizat utilizând un microscop pentru aglomerate.

Amestecul din primul vas a fost apoi adăugat la amestecul din cel de al doilea vas şi conţinuturile combinate au fost agitate timp de aproximativ 5 minute la o viteză de aproximativ 500 rpm. Primul vas a fost apoi clătit utilizând apă purificată (200 ml) şi conţinutul acestuia a fost adăugat la cel de al doilea vas. Sub condiţii de agitare moderate, în al doilea vas s-au adăugat secvenţial sucraloză (4,0038 g), parahidroxibenzoat de metil de sodiu (4,5838 g), şi parahidroxibenzoat de etil de sodiu (2,300 g) şi amestecul a fost agitat timp de aproximativ 11 minute până când solidele s-au solubilizat. S-a adăugat apoi acid citric monohidrat (6,052 g) în cel de al doilea vas şi amestecul a fost agitat timp de aproximativ 10 minute. S-a adăugat apoi fosfat acid disodic anhidru (5,521 g) şi amestecul a fost agitat timp de aproximativ 10 minute până când conţinutul s-a solubilizat. PH-ul soluţiei a fost măsurat şi găsit ca fiind de aproximativ 5,94, eliminând prin urmare necesitatea de a ajusta pH-ul.

Amestecul a fost apoi diluat utilizând apă purificată (4064 g) până când greutatea finală a fost de 4084 g. Acest amestec a fost apoi omogenizat. PH-ul a fost din nou măsurat şi găsit ca fiind de aproximativ 5,98. Alicotele (8 ml) amestecului au fost apoi îndepărtate sub agitare constantă la o viteză de aproximativ 500 până la aproximativ 1300 rpm pe o perioadă de aproximativ 75 minute. Fiecare alicotă a fost adăugată într-o fiolă de sticlă chihlimbarie (10 ml), un dop de injectare din cauciuc acoperit cu Flurotec (20 mm) a fost apoi inserat în fiolă, şi opritorul a fost fixat cu capac de rupere din aluminiu (20 mm). Vezi, FIG. 3.

Exemplul 4: Studii de stabilitate ale formulărilor de Ibrutinib

Stabilitatea compoziţiei solide descrise aici a fost evaluată în 3 lichide. Specific, conţinuturile a 4 capsule disipante descrise aici (fiecare conţinând 140 mg de compoziţie solidă) au fost dizolvate în apă (100 mL), lapte (100 mL), şi suc de portocale (100 mL) la temperatura camerei. După aproximativ 6 ore, culoarea laptelui şi a sucului de portocale a rămas nemodificată, în timp ce soluţia aposă a devenit alb lăptoasă.

S-a constatat utilizând cromatografia de lichide că cele trei formulări de Ibrutinib au fost stabile. Specific, cea mai mare parte a agentului activ Ibrutinib cu cantităţi minore de impurităţi a fost recuperată din aceste formulări după ce au stat 6 ore.

Exemplul 5: Studii cu tub de alimentare utilizând formulări de Ibrutinib

Au fost efectuate studii de fezabilitate pe tuburi de alimentare utilizând o compoziţie descrisă aici. Specific, au fost preparate două formulări, fiecare formulare conţinând apă (20 mL) şi conţinuturile a 4 capsule disipante descrise aici (un total de 560 mg de granule echivalente active). După trecerea formulărilor prin tuburile de alimentare ID cu dimensiunea de 2,2 mm şi de 2,7 mm, s-a observat că formulările (conţinând apă şi compoziţie) au trecut prin tuburi prin forţa gravitaţiei şi fără înfundare.

S-a constatat de asemenea că tuburile ar putea fi reutilizate înainte de introducerea unei alte formulări. Specific, aerul a fost suflat prin tuburi prin aplicarea unei mici cantităţi de presiune utilizând o seringă. Formulările suplimentare ar putea fi apoi trecute prin tuburi fără nici o întrerupere.

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/184572
- WO-A1-2014/004707
- US-A1- 2014 303 191

(57) Revendicări:

1. O compoziţie farmaceutică cuprinzând:
(a) 30 până la 80 mg/mL de Ibrutinib;
(b) 12 până la 15 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu;
(c) 0,5 până la 3 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză;
(d) 1,4 până la 1,7 mg/mL de acid citric monohidrat;
(e) 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic;
(f) 0,5 până la 1,5 mg/mL de sucraloză;
(g) 1 până la 1,5 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu;
(h) 0,5 până la 0,7 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu;
(i) acid clorhidric concentrat;
(j) hidroxid de sodiu; şi
(k) apă.

2. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând 30 până la 50 mg/mL de Ibrutinib, sau preferabil 60 până la 80 mg/mL de Ibrutinib.

3. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1 sau 2, cuprinzând 13 până la 15 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu, sau preferabil 12 până la 14 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu.

4. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre revendicările precedente, cuprinzând 2 până la 3 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză, sau preferabil 0,5 până la 1,5 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză.

5. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre revendicările precedente, cuprinzând o cantitate suficientă de acid clorhidric concentrat sau hidroxid de sodiu pentru a susţine un pH de aproximativ 6.

6. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre revendicările precedente, cuprinzând o cantitate suficientă de apă pentru a asigura un volum total de 1 mL.

7. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre revendicările precedente, care este o suspensie lichidă.

8. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând:
(i) aproximativ 70 mg/mL de Ibrutinib;
(ii) aproximativ 13 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu;
(iii) aproximativ 2,5 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză;
(iv) aproximativ 1,5 mg/mL de acid citric monohidrat;
(v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic;
(vi) aproximativ 1 mg/mL de sucraloză;
(vii) aproximativ 1 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi
(viii) aproximativ 0,6 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

9. O compoziţie farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1, cuprinzând:
(i) aproximativ 40 mg/mL de Ibrutinib;
(ii) aproximativ 14 mg/mL de celuloză microcristalină şi carboximetilceluloză de sodiu;
(iii) aproximativ 1 mg/mL de hidroxipropilmetilceluloză;
(iv) aproximativ 1,6 mg/mL de acid citric monohidrat;
(v) aproximativ 1,4 mg/mL de fosfat acid disodic;
(vi) aproximativ 0,5 mg/mL de sucraloză;
(vii) aproximativ 1,4 mg/mL de parahidroxibenzoat de metil de sodiu; şi
(viii) aproximativ 0,7 mg/mL de parahidroxibenzoat de etil de sodiu.

10. O compoziţie farmaceutică din oricare dintre revendicările precedente pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei tulburări proliferative cu celule B.

11. Compoziţia farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 10, în care respectiva tulburare proliferativă cu celule B este un limfom non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom al celulelor plasmatice, sau leucemie limfocitară cronică, în care opţional limfomul non-Hodgkin este limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom cu celule de manta sau limfom Burkitt, preferabil un limfom, sau preferabil o leucemie.

12. O compoziţie farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 9 pentru utilizare într-o metodă de tratare a limfomului cu celule de manta la un subiect care a primit deja cel puţin o terapie anterioară pentru limfomul cu celule de manta, cuprinzând administrarea compoziţiei farmaceutice o dată pe zi.

13. Compoziţia farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 10 până la 12, în care compoziţia farmaceutică este disipată în alimente cum ar fi alimentele moi.

14. Un procedeu pentru prepararea unei compoziţii conform revendicării 1, respectivul procedeu cuprinzând:

(a) amestecarea apei, celulozei microcristaline şi croscarmelozei de sodiu;

(b) amestecarea apei cu hidroxipropilmetilceluloză;

(c) amestecarea produsului din etapa (b) cu Ibrutinib;

(d) amestecarea produsului din etapele (a) şi (c);

(e) amestecarea produsului din etapa (d) cu sucraloză;

(f) amestecare produsului din etapa (e) cu parahidroxibenzoat de metil de sodiu şi parahidroxibenzoat de etil de sodiu;

(g) amestecarea produsului din etapa (f) cu acid citric monohidrat; şi

(h) amestecarea produsului din etapa (g) cu fosfat acid disodic anhidru.

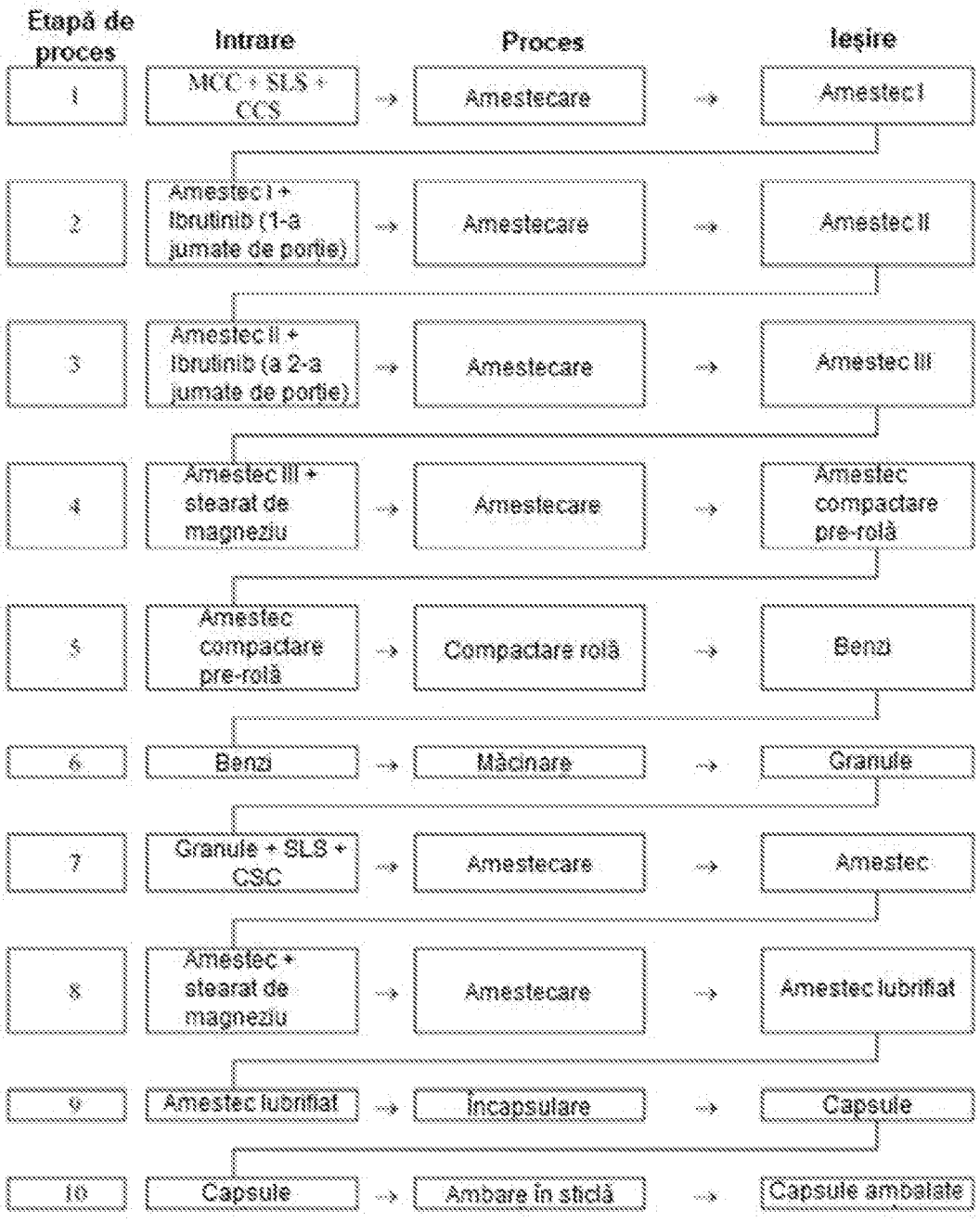

Etapă de proces
Intrare
Proces
Ieșire
1
MCC + SLS + CCS
Amestecare
Amestec I
2
Amestec I + Ibrutinib (1-a jumate de portie)
Amestecare
Amestec II
3
Amestec II + Ibrutinib (a 2-a jumate de portie)
Amestecare
Amestec III
4
Amestec III + stearat de magneziu
Amestecare
Amestec compactare pre-rolă
5
Amestec compactare pre-rolă
Compactare rolă
Benzi
6
Benzi
Măcinare
Granule
7
Granule + SLS + CSC
Amestecare
Amestec
8
Amestec + stearat de magneziu
Amestecare
Amestec lubrifiat
9
Amestec lubrifiat
Încapsulare
Capsule
10
Capsule
Ambare în sticlă
Capsule ambalate

FIG. 1

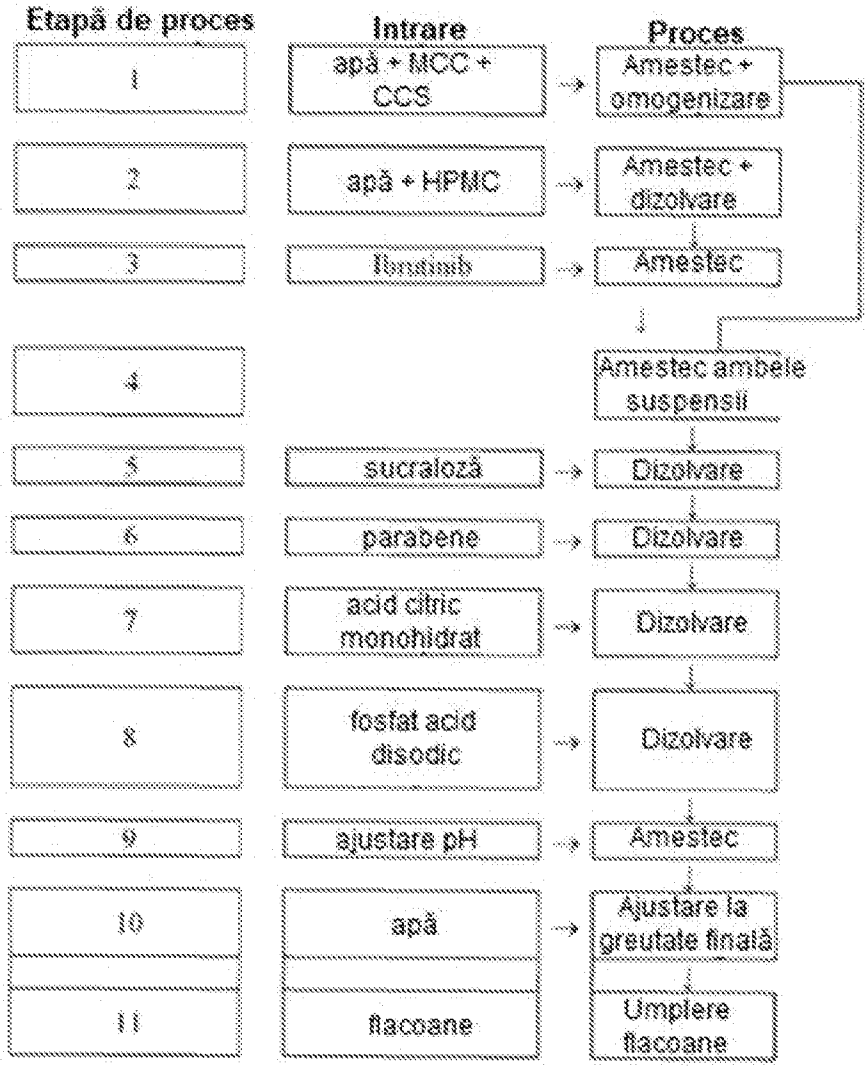

Etapă de proces
Intrare
Proces
1
apă + MCC + CCS
Amestec + omogenizare
2
apă + HPMC
Amestec + dizolvare
3
Ibrutinib
Amestec
4
Amestec ambele suspensii
5
sucralozâ
Dizolvare
6
parabene
Dizolvare
7
acid citric monohidrat
Dizolvare
8
fosfat acid disodic
Dizolvare
9
ajustare pH
Amestec
10
apă
Ajustare la greutate finală
11
flacoane
Umplere flacoane

FIG. 2

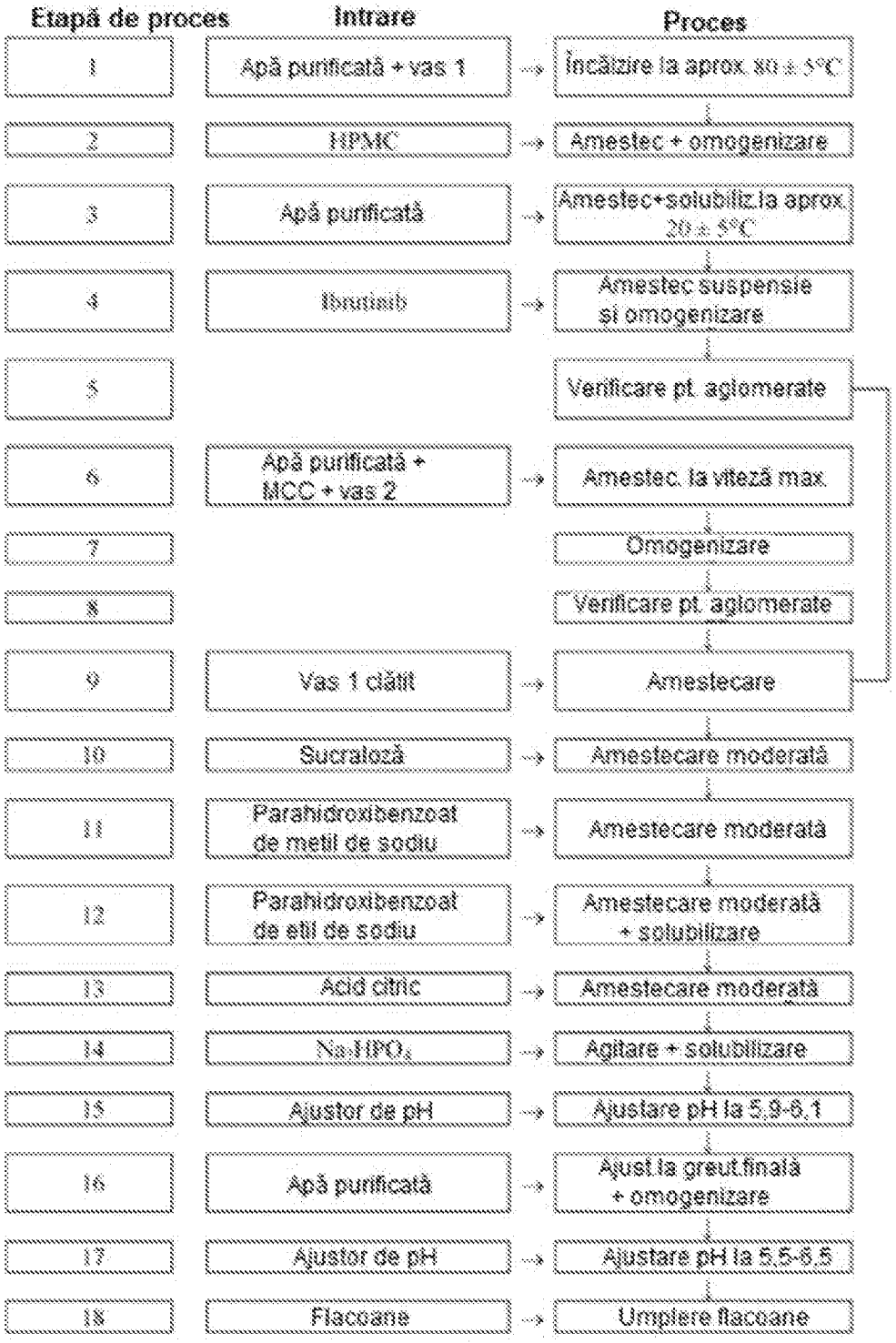

Etapă de proces
Intrare
Proces
1
Apă purificată + vas 1
Încălzire la aprox. 80 ± 5°C
2
HPMC
Amestec + omogenizare
3
Apă purificată
Amestec+solubiliz.la aprox. 20 ± 5°C
4
Ibrutinib
Amestec suspensie și omogenizare
5
Verificare pt. aglomerate
6
Apă purificată + MCC + vas 2
Amestec. la viteză max.
7
Omogenizare
8
Verificare pt. aglomerate
9
Vas 1 clătit
Amestecare
10
Sucraloză
Amestecare moderată
11
Parahidroxibenzoat de metil de sodiu
Amestecare moderată
12
Parahidroxibenzoat de etil de sodiu
Amestecare moderată + solubilizare
13
Acid citric
Amestecare moderată
14
Na_2HPO_4
Agitare + solubilizare
15
Ajustor de pH
Ajustare pH la 5,9-6,1
16
Apă purificată
Ajust.la greut.finală + omogenizare
17
Ajustor de pH
Ajustare pH la 5,5-6,5
18
Flacoane
Umplere flacoane

FIG. 3