

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 114421 (13) C2****(51) МПК (2017.01)****A61K 47/38 (2006.01)****A61K 47/30 (2006.01)****A61K 9/48 (2006.01)****A61P 35/00****A61P 29/00**

**МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 14091	(72) Винахідник(и):	Сміт Марк (US), Голдман Ерік (US), Вірт Девід Д. (US), Пурро Норберт (US)
(22) Дата подання заявки:	03.06.2013	(73) Власник(и):	ФАРМАСАЙКЛІКС ЛЛС, 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, CA 94085, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.06.2017	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/655,381	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 20080108636 A1, 08.05.2008 US 20060167090 A1, 27.07.2006 US 20050090499 A1, 28.04.2005 US 6306897 B1, 23.10.2001 US 20090186898 A1, 23.07.2009 CN 103 121 999 A, 29.05.2013 WO 2011046964 A2, 21.04.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.06.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2015, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.06.2017, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/043888, 03.06.2013		

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ІНГІБІТОРУ ТИРОЗИНКІНАЗИ БРУТОНА**(57) Реферат:**

У даній заявці розкривається інгібітор тирозинкінази Брутона (Btk) 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, включаючи його кристалічні форми, сольвати та фармацевтично прийнятні солі. Також розкриваються фармацевтичні композиції, які включають інгібітор Btk, і способи застосування інгібітору Btk, самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами, для лікування аутоімунних захворювань або патологічних станів, гетероімунних захворювань або патологічних станів, раку, включаючи лімфому та запальні захворювання або патологічні стани.

UA 114421 C2

Відносно даної заявки заявляється пріоритет відповідно до попередньої заявки на патент США № 61/655,381, під заголовком "Кристалічні форми інгібітору тирозинкінази Брутона", поданої 4 червня 2012 року, що повністю включена в даний винахід за допомогою посилання.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

У даній заявці описується інгібітор тирозинкінази Брутона (Btk) 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, включаючи його кристалічні форми, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, а також фармацевтичні композиції, які включають інгібітор Btk, і способи застосування інгібітору Btk для лікування захворювань або патологічних станів, на які доброячий вплив робить інгібування Btk активності.

ВІДОМОСТІ ПРО ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Тирозинкіназа Брутона (Btk), член сімейства Тес неререцепторних тирозинкіназ, являє собою ключовий фермент системи передачі сигналу, який експресується всіма типами гемопоетичних клітин за винятком Т лімфоцитів і натуральних кілерних клітин. Btk відіграє найважливішу роль у метаболічному сигнальному шляху В-клітини, зв'язуючи стимуляцію клітинного рецептора на поверхні В-клітини (В-клітинного (антигенрозпізнавального) рецептора, BCR) з наступними внутрішньоклітинними реакціями.

Btk є ключовим регулятором розвитку, активації, сигналізації та виживання В-клітин. Крім цього, Btk бере участь у ряді метаболічних сигнальних шляхів інших гемопоетичних клітин, наприклад, у продукуванні TNF-α у макрофагах, опосередкованому Toll-подібним рецептором (TLR) і цитокиновими рецепторами, у передачі сигналу з IgE рецептора (який називається Fc epsilon RI) у гладких клітинах, в інгібуванні Fas/APO-1 апоптотичного сигналу в лімфоїдних клітинах В-клітинної лінії та у стимулюванні колагеном агрегації тромбоцитів.

За номенклатурою IUPAC 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он називається 1-((3R)-3-[4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он або 2-пропен-1-он, 1-[(3R)-3-[4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]-1-піперидиніл-, і він одержав USAN (схвалену в США) назву ібрутиніб. У даному винаході різні назви ібрутинібу застосовуються як синоніми.

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У даній заявці розкривається інгібітор Btk 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, включаючи фармацевтично прийнятні сольвати (у тому числі гідрати), поліморфи й аморфні фази, і способи їхнього застосування. Також розкриваються фармацевтично прийнятні солі інгібітору Btk, включаючи фармацевтично прийнятні сольвати (у тому числі гідрати), поліморфи й аморфні фази, і способи їхнього застосування. 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, а також його фармацевтично прийнятні солі застосовуються для одержання лікарських засобів для лікування захворювань або патологічних станів, асоційованих з Btk активністю. 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою необоротний інгібітор Btk.

Також у даній заявці описуються способи одержання кристалічних форм 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону. Крім цього описуються фармацевтичні композиції, які включають кристалічні форми, і способи застосування інгібітору Btk для лікування захворювань або патологічних станів (включаючи захворювання або патологічні стани, при яких необоротне інгібування Btk викликає терапевтичний ефект у ссавця, що страждає таким захворюванням або перебуває в такому патологічному стані).

Відповідно до одного варіанта винахід включає безводний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он.

Відповідно до іншого варіанта винахід включає кристалічний безводний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он.

Відповідно до іншого варіанта винахід включає аморфний безводний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он.

В одному аспекті винахід включає сольват 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону.

Відповідно до іншого варіанта винахід включає сольват, у якому 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он сольватований метилізопропілкетон (MIBK), толуолом або метанолом. Відповідно до одного варіанта винахід включає сольват, у якому 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он сольватований метилізопропілкетон (MIBK)

або толуолом. Відповідно до одного варіанта винахід включає сольват, у якому 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он сольватований метанолом.

Відповідно до іншого варіанта сольват є безводним.

5 Відповідно до іншого варіанта сольват є кристалічним.

Відповідно до ще одного варіанту сольват є аморфним.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону, що характеризує щонайменше одну з нижченаведених властивостей:

10 (а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 1;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2Тета, рівних $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ й $21.6 \pm 0.1^\circ$;

15 (в) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня;

(г) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня;

(д) ІЧ (IR)-спектр практично є аналогічним ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 2;

20 (е) в ІЧ (IR)-спектрі є слабкі смуги із частотою, приблизно 1584 cm^{-1} , приблизно 1240 cm^{-1} , приблизно 1147 cm^{-1} , приблизно 1134 cm^{-1} , приблизно 1099 cm^{-1} і приблизно 1067 cm^{-1} ;

(ж) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 3;

(з) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 4;

25 (и) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з 154°C і піком (максимумом) приблизно при 157°C та екзотермічним ефектом приблизно при 159°C ;

(к) відсутність гігроскопічності;

(л) експериментальна величина розчинності у воді приблизно 0.013 мг/мл при рН приблизно 8;

або

30 (м) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми А має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 1. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми А має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ та $21.6 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми А залишається практично такою самою після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми А залишається практично такою самою після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня.

40 Відповідно до деяких варіантів ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 2. Відповідно до деяких варіантів в ІЧ (IR)-спектрі кристалічної Форми А є слабкі смуги із частотою, приблизно 1584 cm^{-1} , приблизно 1240 cm^{-1} , приблизно 1147 cm^{-1} , приблизно 1134 cm^{-1} , приблизно 1099 cm^{-1} і приблизно 1067 cm^{-1} . Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма А має температуру плавлення приблизно $155\text{--}156^\circ\text{C}$. Відповідно до деяких варіантів DSC

45 термограма кристалічної Форми А практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 3. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) кристалічної Форми А практично аналогічна TGA –термограмі, представлений на Фіг. 4. Відповідно до деяких варіантів на DSC-термограмі кристалічної Форми А спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з 154°C з піком (максимумом) приблизно при 157°C та екзотермічний

50 ефект приблизно при 159°C . Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма А не є гігроскопічною. Відповідно до деяких варіантів експериментальна величина розчинності кристалічної Форми А у воді дорівнює приблизно 0.013 мг/мл при рН приблизно 8. Відповідно до

деяких варіантів кристалічна Форма А характеризується наявністю властивостей, представлених у пп. (а), (б), (в), (г), (д), (е), (ж), (з), (и), (к) і (л). Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму А одержували (кристалізацією) з етилацетату, ізопропілацетату, тетрагідрофурану, метилізобутилкетону (MIBK), метилетилкетону (МЕК), нітрометану, метанолу, етанолу, ацетонітрилу, діоксану, метил-трет-бутилового ефіру (MTBE), анізолу, ацетону, гептанів, суміші метанол/вода або суміші ацетон/гептан. Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму А одержували (кристалізацією) із суміші метанол/вода. Відповідно

до деяких варіантів кристалічна Форма А є несольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма А є безводною.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму В 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону,

5 що характеризує щонайменше одну з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 5;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ й $20.8 \pm 0.1^\circ$;

10 (в) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня;

(г) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня;

(д) ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 6;

15 (е) в ІЧ (IR)-спектрі є слабкі смуги із частотою, приблизно 1586 cm^{-1} , приблизно 1573 cm^{-1} , приблизно 1562 cm^{-1} , приблизно 1229 cm^{-1} , приблизно 1141 cm^{-1} , приблизно 1103 cm^{-1} , приблизно 1056 cm^{-1} і приблизно 1033 cm^{-1} ;

(ж) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 7;

20 (з) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 8;

(и) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з $99\text{--}154^\circ\text{C}$ і піком (максимумом) приблизно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$;

(к) експериментальна величина розчинності у воді приблизно 0.0096 мг/мл при рН близько 7.42;

25 або

(л) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми В має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 5.

30 Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми В має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ й $20.8 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми В залишається практично такою самою після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми В залишається практично такою самою після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня.

35 Відповідно до деяких варіантів ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 6. Відповідно до деяких варіантів в ІЧ (IR)-спектрі кристалічної Форми В є слабкі смуги із частотою, приблизно 1586 cm^{-1} , приблизно 1573 cm^{-1} , приблизно 1562 cm^{-1} , приблизно 1229 cm^{-1} , приблизно 1141 cm^{-1} , приблизно 1103 cm^{-1} , приблизно 1056 cm^{-1} і приблизно 1033 cm^{-1} .

40 Відповідно до деяких варіантів DSC термограма кристалічної Форми В практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 7. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) кристалічної Форми В практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 8.

Відповідно до деяких варіантів на DSC-термограмі кристалічної Форми В спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з $99\text{--}106^\circ\text{C}$ з піком (максимумом) приблизно при $115\text{--}118^\circ\text{C}$.

45 Відповідно до деяких варіантів експериментальна величина розчинності кристалічної Форми В у воді дорівнює приблизно 0.0096 мг/мл при рН близько 7.42. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма В характеризується наявністю властивостей, представлених у пп. (а), (б), (в), (г), (д), (е), (ж), (з), (и) та (к).

Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму В одержували (кристалізацією) з метанолу та води. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма В є несольватованою.

50 Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма В є безводною.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму С 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону,

яку характеризує щонайменше одна з наведених нижче властивостей:

55 (а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 9;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.0 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.7 \pm 0.1^\circ$, $18.2 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.3 \pm 0.1^\circ$, $22.1 \pm 0.1^\circ$ й $22.9 \pm 0.1^\circ$;

(в) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 10;

(г) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 11;

(д) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з 134-135 °C і піком (максимумом) приблизно при 137-139 °C;

5 або

(е) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми С має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 9.

10 Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми С має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.0 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.7 \pm 0.1^\circ$, $18.2 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.3 \pm 0.1^\circ$, $22.1 \pm 0.1^\circ$ й $22.9 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів DSC термограма кристалічної Форми С практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг.

10. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) кристалічної Форми С практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 11. Відповідно до деяких

15 варіантів на DSC-термограмі кристалічної Форми С спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з 134-135 °C з піком (максимумом) приблизно при 137-139 °C. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма С характеризується наявністю властивостей, представлених у пп. (а), (б), (в), (г) і (д). Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму С одержували (кристалізацією) з метанолу та води. Відповідно до деяких варіантів кристалічна

20 Форма С є несольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма С є безводною.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму D 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону,

яку характеризує щонайменше одна з наведених нижче властивостей:

25 (а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 12;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.2 \pm 0.1^\circ$, $8.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $14.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $21.0 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ й $22.4 \pm 0.1^\circ$;

30 (в) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 13;

або

(е) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми D має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 12.

35 Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми D має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.2 \pm 0.1^\circ$, $8.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $14.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $21.0 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ й $22.4 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) кристалічної Форми D практично аналогічна

40 TGA-термограмі, представлений на Фіг. 13. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма D характеризується наявністю властивостей, представлених у пп. (а), (б) і (в). Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму С одержували (кристалізацією) з метилізобутилкетону (MIBK). Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма D є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма D сольватована метилізобутилкетонном.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму E 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону,

45 яку характеризує щонайменше одна з наведених нижче властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 14;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.8 \pm 0.1^\circ$, $8.8 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.1 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.5 \pm 0.1^\circ$, $21.6 \pm 0.1^\circ$ й $25.2 \pm 0.1^\circ$;

50 (в) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 15;

(г) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 15;

55 або

(д) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми E має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 14.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми E має

60 характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.8 \pm 0.1^\circ$, $8.8 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.1 \pm 0.1^\circ$,

19.3±0.1°, 19.5±0.1°, 20.5±0.1°, 21.6±0.1° й 25.2±0.1°. Відповідно до деяких варіантів DSC термограма кристалічної Форми Е практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 15. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) кристалічної Форми Е практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 15. Відповідно до деяких

5 варіантів кристалічна Форма Е характеризується наявністю властивостей, представлених у пп. (а), (б), (в) і (г). Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму Е одержували (кристалізацією) з толуолу. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма Е є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма Е сольватована толуолом.

В одному аспекті даний винахід включає кристалічну Форму F 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону,

яку характеризує щонайменше одна з наведених нижче властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 16;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних 6.2±0.1°, 10.1±0.1°, 17.6±0.1°, 18.6±0.1°, 20.0±0.1°, 20.4±0.1°, 20.7±0.1°, 22.4±0.1°, 23.0±0.1°, 23.2±0.1°, 24.4±0.1°, 25.1±0.1°, 27.6±0.1°, 29.3±0.1° й 29.7±0.1°;

(в) параметри елементарної комірки практично рівні наведеним нижче параметрам при 100(2) K:

Кристалічна система	Триклинна				
Просторова група	P1	a	9. 6332(3) Å	α	105. 762(3)°
		b	9. 7536(4) Å	β	95. 132(2)°
		c	15. 0592(4) Å	γ	111. 332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Щільність (обчислена)	1. 308 Мг/м ³				
Коефіцієнт поглинання	0. 726 мм ⁻¹				
Довжина хвилі	1. 54178 Å				
F(000)	518				

або

(г) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми Е має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 16.

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми Е має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних 6.2±0.1°, 10.1±0.1°, 17.6±0.1°, 18.6±0.1°, 20.0±0.1°, 20.4±0.1°, 20.7±0.1°, 22.4±0.1°, 23.0±0.1°, 23.2±0.1°, 24.4±0.1°, 25.1±0.1°, 27.6±0.1°, 29.3±0.1° й 29.7±0.1°.

Відповідно до деяких варіантів параметри елементарної комірки кристалічної Форми Е практично рівні наведеним нижче параметрам при 100(2) K:

Кристалічна система	Триклинна				
Просторова група	P1	a	9. 6332(3) Å	α	105. 762(3)°
		b	9. 7536(4) Å	β	95. 132(2)°
		c	15. 0592(4) Å	γ	111. 332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Щільність (обчислена)	1. 308 Мг/м ³				
Коефіцієнт поглинання	0. 726 мм ⁻¹				
Довжина хвилі	1. 54178 Å				
F(000)	518				

Відповідно до деяких варіантів кристалічну Форму Е одержували (кристалізацією) з метанолу. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма F є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма F сольватована метанолом.

В одному аспекті даного винаходу припускається фармацевтично прийнятна сіль 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону, причому фармацевтично прийнятна сіль являє собою кислотно-адитивну сіль (сіль приєднання

кислоти). Відповідно до деяких варіантів фармацевтично прийнятна сіль є аморфною. Відповідно до деяких варіантів фармацевтично прийнятна сіль є кристалічною.

В іншому аспекті даного винаходу припускаються фармацевтичні композиції, які включають 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он за даним описом та щонайменше один додатковий інгредієнт, вибраний з фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів та ексципієнтів. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму А. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму В. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму С. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму D. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму Е. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить Форму F. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція перебуває у формі, придатній для перорального введення ссавцеві. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція перебуває у вигляді твердої пероральної лікарської форми. Відповідно до деяких варіантів фармацевтична композиція містить приблизно від 0.5 мг приблизно до 1000 мг кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону.

В іншому аспекті даного винаходу припускається фармацевтична композиція для перорального введення, яка містить:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача (дезінтегратора);

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % речовини, що змазує.

Відповідно до деяких варіантів наповнювач вибраний з групи, що складається з лактози, сахарози, декстрози, декстратів, мальтодекстрину, маніту, ксиліту, сорбіту, циклодекстринів, фосфату кальцію, сульфату кальцію, крохмалів, модифікованих крохмалів, мікрокристалічної целюлози і тальку. Відповідно до деяких варіантів наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу. Відповідно до деяких варіантів розпушувач вибраний з групи, що складається з натурального крохмалю, прежелатинованого крохмалю, натрію крохмалю гліколяту, кристалічної метилцелюлози, метилцелюлози, кроскармелози, кроскармелози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози, зшитої кроскармелози, зшитого крохмалю, такого як натрій крохмалю гліколяту, зшитого полімеру, такого як кросповідон, зшитого полівінілпіролідону, альгінату натрію, глини або камеді (смоли). Відповідно до деяких варіантів розпушувач являє собою кроскармелозу натрію. Відповідно до деяких варіантів поверхнево-активну речовину (ПАР) вибрано з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, моноолеату сорбітану, моноолеату поліоксиетиленсорбітану, полісорбатів, полосамерів, солей жовчних кислот, гліцерилмоностеарату, співполімерів етиленоксиду та пропіленоксиду. Відповідно до деяких варіантів ПАР являє собою лаурилсульфат натрію. Відповідно до деяких варіантів змащувальну (ковзаючу) речовину (змазку) вибрано з групи, що складається зі стеаринової кислоти, гідроксиду кальцію, тальку, кукурудзяного крохмалю, стеарилфумарату натрію, стеарату натрію, стеарату магнію, стеарату цинку та восків. Відповідно до деяких варіантів змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; та

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло [3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

5 (б) 45.9 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) 7 мас. % кроскармелози натрію;

(г) 4.2 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) 0.5 мас. % стеарату магнію.

10 Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) 151.4 мг мікрокристалічної целюлози;

(в) 23.0 мг кроскармелози натрію;

15 (г) 14.0 мг лаурилсульфату натрію; і

(д) 1.6 мг стеарату магнію.

В іншому аспекті даного винаходу припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

20 (а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача (дезінтегратора);

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини.

25 Відповідно до деяких варіантів наповнювач бранийви з групи, що складається з лактози, сахарози, декстрози, декстратів, мальтодекстрину, маніту, ксиліту, сорбіту, циклодекстринів, фосфату кальцію, сульфату кальцію, крохмалів, модифікованих крохмалів, мікрокристалічної целюлози, мікроцелюлози та тальку. Відповідно до деяких варіантів наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу. Відповідно до деяких варіантів розпушувач вибраний з групи, що

30 складається з натурального крохмалю, прежелатинованого крохмалю, натрію крохмалю гліколяту, кристалічної метилцелюлози, метилцелюлози, кроскармелози, кроскармелози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози, зшитої кроскармелози, зшитого крохмалю, такого як натрію крохмаль гліколяту, зшитого полімеру, такого як кросповідон, зшитого полівінілпіролідону, альгінату натрію, глини або камеді (смоли). Відповідно

35 до деяких варіантів розпушувач являє собою кроскармелозу натрію. Відповідно до деяких варіантів поверхнево-активну речовину (ПАР) вибрано з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, моноолеату сорбітану, моноолеату поліоксиетиленсорбітану, полісорбатів, полксамерів, солей жовчних кислот, гліцерилмоноостеарату, співполімерів етиленоксиду та пропіленоксиду. Відповідно до деяких варіантів ПАР являє собою

40 лаурилсульфат натрію. Відповідно до деяких варіантів змащувальну (ковзаючу) речовину (змазку) вибрано з групи, що складається зі стеаринової кислоти, гідроксиду кальцію, тальку, кукурудзяного крохмалю, стеарилфумарату натрію, стеарату натрію, стеарату магнію, стеарату цинку та восків. Відповідно до деяких варіантів змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

45 Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло [3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

50 (в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

55 (а) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло [3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і

60 (д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

5 (б) 45.9 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) 7 мас. % кроскармелози натрію;

(г) 4.2 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) 0.5 мас. % стеарату магнію.

10 Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг кристалічного 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) 151.4 мг мікрокристалічної целюлози;

(в) 23.0 мг кроскармелози натрію;

15 (г) 14.0 мг лаурилсульфату натрію; і

(д) 1.6 мг стеарату магнію.

Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою кристалічну Форму А. Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою кристалічну Форму В. Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою кристалічну Форму С. Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою кристалічну Форму D. Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою кристалічну Форму Е. Згідно з деякими з вищенаведених варіантів фармацевтичної композиції кристалічний 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он являє собою суміш двох або більше кристалічних форм, вибраних з групи, що складається з Форми А, Форми В, Форми С, Форми D, Форми Е і Форми F. Відповідно до іншого вищенаведеного варіанта в даному винаході припускається фармацевтична композиція, лікарська форма якої являє собою тверду желатинову капсулу.

В іншому аспекті даного винаходу припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

40 (а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг кристалічної Форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини.

45 Відповідно до деяких варіантів наповнювач вибраний з групи, що складається з лактози, сахарози, декстрази, декстратів, мальтодекстрину, маніту, ксиліту, сорбіту, циклодекстринів, фосфату кальцію, сульфату кальцію, крохмалів, модифікованих крохмалів, мікрокристалічної целюлози, мікроцелюлози і тальку. Відповідно до деяких варіантів наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу. Відповідно до деяких варіантів розпушувач вибраний з групи, що складається з натурального крохмалю, прежелатинованого крохмалю, крохмаль натрію, кристалічної метилцелюлози, метилцелюлози, кроскармелози, кроскармелози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози, зшитої кроскармелози, зшитого крохмалю, такого як натрію крохмаль гліколят, зшитого полімеру, такого як кросповідон, зшитого полівінілпіролідону, альгілату натрію, глини або камеді (смоли). Відповідно до деяких варіантів розпушувач являє собою кроскармелозу натрію. Відповідно до деяких варіантів поверхнево-активну речовину (ПАР) вибрано з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, моноолеату сорбітану, моноолеату поліоксиетиленсорбітану, полісорбатів, полоксамерів, солей жовчних кислот, гліцерилмоностеарату, співполімерів етиленоксиду та пропіленоксиду. Відповідно до деяких варіантів ПАР являє собою лаурилсульфат натрію. Відповідно до деяких варіантів змащувальну (ковзаючу) речовину (змазку) вибрано з групи, що складається зі

стеаринової кислоти, гідроксиду кальцію, тальку, кукурудзяного крохмалю, стеарилфумарату натрію, стеарату натрію, стеарату магнію, стеарату цинку та восків. Відповідно до деяких варіантів змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг кристалічної Форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % кристалічної Форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % кроскармелози натрію;

(г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг кристалічної Форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) 45.9 мас. % мікрокристалічної целюлози;

(в) 7 мас. % кроскармелози натрію;

(г) 4.2 мас. % лаурилсульфату натрію; і

(д) 0.5 мас. % стеарату магнію.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція для перорального введення, що містить:

(а) 140 мг кристалічної Форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) 151.4 мг мікрокристалічної целюлози;

(в) 23.0 мг кроскармелози натрію;

(г) 14.0 мг лаурилсульфату натрію; і

(д) 1.6 мг стеарату магнію.

В іншому аспекті даного винаходу припускається фармацевтична композиція, що містить: (а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло [3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону; (б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача; (в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача; (г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і (д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини; причому композиція перебуває у вигляді стандартної (однократної, разової) лікарської форми в блістерному упакованні, а зазначене блістерне упаковання виготовлене з металевої фольги або полімерної плівки.

Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція, що містить: (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону; (б) 45.9 мас. % мікрокристалічної целюлози; (в) 7 мас. % кроскармелози натрію; (г) 4.2 мас. % лаурилсульфату натрію; і (д) 0.5 мас. % стеарату магнію, причому композиція перебуває у вигляді стандартної лікарської форми в блістерному упакованні, а зазначена блістерна упаковка виготовлена з металевої фольги або полімерної плівки.

Відповідно до іншого варіанта у даному винаході припускається блістерне упаковання, що містить одну або більше кишень, де кожна кишень містить стандартну лікарську форму, що включає:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону;

(б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача; (в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача; (г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і (д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини;

причому матеріалом кожної кишені блістерного упакування є металева фольга або полімерна плівка.

В іншому аспекті даного винаходу припускається фармацевтична композиція, що містить: (а) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % кристалічної форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону; (б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача; (в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача; (г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і (д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини; причому композиція перебуває у вигляді стандартної лікарської форми в блістерному упакуванні, а матеріал для зазначеного блістерного упакування являє собою металеву фольгу або полімерну плівку. Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається фармацевтична композиція, що містить: (а) 140 мг 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону; (б) 45.9 мас. % мікрокристалічної целюлози; (в) 7 мас. % кроскармелози натрію; (г) 4.2 мас. % лаурилсульфату натрію; і (д) 0.5 мас. % стеарату магнію, причому композиція перебуває у вигляді стандартної лікарської форми в блістерному упакуванні, а зазначене блістерне упакування виготовлене з металевої фольги або полімерної плівки.

Відповідно до іншого варіанта у даному винаході припускається блістерне упакування, що містить одну або більше кишень, де кожна кишень містить стандартну лікарську форму, що включає:

(а) приблизно від 40 мг приблизно до 200 мг кристалічної форми А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону; (б) приблизно від 40 мас. % приблизно до 50 мас. % наповнювача; (в) приблизно від 3 мас. % приблизно до 10 мас. % розпушувача; (г) приблизно від 2 мас. % приблизно до 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і (д) приблизно від 0.2 мас. % приблизно до 1.0 мас. % змащувальної речовини;

причому матеріалом кожної кишені блістерного упакування є металева фольга або полімерна плівка.

Відповідно до одного варіанта у даному винаході припускається набір, що містить сукупність (декілька) пероральних лікарських форм, таких як таблетки або капсули, упакування, та інструкції із застосування для введення пероральних лікарських форм у відповідності зі способом за даним винаходом. Упакування для стандартних доз, такі як блістерні упакування, є гарним способом упакування для пероральної лікарської форми композицій за даним винаходом, а в інших варіантах це упакування втілюється у вигляді набору в сполученні з інструкціями із застосування. Відповідно до інших варіантів докладна інформація про продукт міститься в інструкції із застосування у наборі. Блістерне упакування особливо застосовується у випадку твердих пероральних лікарських форм, і в інших варіантах винаходу воно застосовується, наприклад, у схемах прийому ліки через день. Відповідно до одного варіанта достатнім є щоденний прийом твердих стандартних лікарських форм у вигляді однієї або більше таблеток або капсул композицій за даним винаходом, поміщених у блістерне упакування з інструкціями із застосування. Відповідно до іншого варіанта достатнім є прийом через день твердих стандартних лікарських форм у вигляді однієї або більше таблеток або капсул композицій по даному винаході, поміщених у блістерне упакування з інструкціями із застосування.

В одному аспекті даного винаходу припускаються способи лікування пацієнта шляхом введення Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів у даному винаході припускається спосіб інгібування активності тирозинкінази (тирозинкіназ), такий (такіх) як Btk, або спосіб лікування захворювання, розладу або патологічного стану в ссавця, на який благотворно діє інгібування тирозинкінази (тирозинкіназ), такої як Btk, причому цей спосіб включає введення ефективної кількості Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично активного метаболіту, фармацевтично прийнятих проліків або фармацевтично прийнятного сольвату.

В іншому аспекті даного винаходу припускається застосування Сполуки 1 для інгібування активності тирозинкінази Брутона (Btk) або для лікування захворювання, розладу або патологічного стану, на який благотворно діє інгібування активності тирозинкінази Брутона (Btk).

Відповідно до деяких варіантів кристалічну Сполуку 1 вводять людині.

Відповідно до деяких варіантів кристалічну Сполуку 1 вводять перорально.

Відповідно до інших варіантів кристалічну Сполуку 1 застосовує для готування лікарського засобу для інгібування активності тирозинкіназ. Відповідно до деяких варіантів кристалічне Сполуки 1 застосовується для готування лікарського засобу для інгібування активності тирозинкінази Брутона (Btk).

В одному аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування рака у ссавця, що включає введення ссавцеві фармацевтичної композиції за даним винаходом, що містить Сполуку 1. Відповідно до деяких варіантів рак являє собою В-клітинну злоякісну пухлину. Відповідно до деяких варіантів рак являє собою В-клітинну злоякісну пухлину, вибрану з

5 хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL)/лімфоми з малих лімфоцитів (SLL), лімфоми з клітин мантийної зони (MCL), дифузійної крупноклітинної В клітинної лімфоми (DLBCL, ДКВКЛ) і множинної мієломи. Відповідно до деяких варіантів рак являє собою лімфоми, лейкоз або солідну пухлину. Відповідно до деяких варіантів рак являє собою дифузійну крупноклітинну В

10 клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, хронічну лімфоцитарну лімфому, хронічний лейкоцитарний лейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмацитарну лімфому/макроглобулінемію Вальденстрьома, лімфому маргінальної зони селезінки, плазмоклітинну мієлому, плазмоцитому, екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, нодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, лімфому з клітин мантийної зони, медіастинальну (тимічну) крупноклітинну В-клітинну лімфому, інтраваскулярну крупноклітинну

15 В-клітинну лімфому, первинну випотну лімфому, лімфому/лейкоз Беркитта або лімфоматозний гранульоматоз. Відповідно до деяких варіантів, коли суб'єкт хворий раковим захворюванням, протираковий агент вводять суб'єктові поряд з однією з вищевказаних сполук. Відповідно до одного варіанта протираковий агент являє собою інгібітор передачі сигналу мітоген-активованої протеїнкінази.

20 В одному аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування запального або аутоімунного захворювання у ссавця, що включає введення ссавцеві фармацевтичної композиції за даним винаходом, яка містить Сполуку 1. Відповідно до деяких варіантів запальне захворювання являє собою астму, апендицит, блефарит, капілярний бронхіт (бронхіоліт), бронхіт, бурсит, цервіцит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакриoadеніт,

25 дерматит, дерматоміозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епідидиміт, фасциїт, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідраденіт, ларингіт, мастит, менінгіт, мієліт, міокардит, міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остеїт, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флебіт, пневмоніт (пульмоніт), пневмонію, проктит, простатит, пієлонефрит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт,

30 тендоніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт або вульвіт. Відповідно до деяких варіантів аутоімунне захворювання являє собою запальне захворювання кишечника, артрит, вовчак, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хворобу Стілла-Шоффара, ювенільний артрит, діабет, важку псевдопаралітичну міастенію, тиреоїдит Хашімото, тиреоїдит Орда, хворобу Грейвса, синдром Шегрена, розсіяний склероз, синдром Гієна-Барре, гострий розсіяний

35 енцефаломієліт, хворобу Аддісона, опсуклонус-міоклонус-синдром (синдром танцюючих очей), анкілозуючий спонділоартрит, антифосфоліпідний синдром, апластичну анемію, аутоімунний гепатит, глютену хворобу, синдром Гудпасчера, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, неврит зорового нерва (ретробульбарний неврит), склеродермію, первинний біліарний цироз, синдром Рейтера, артеріт Такаюсу, скроневиї (гігантоклітинний) артеріїт, аутоімунну

40 гемолітичну анемію, обумовлену тепловими антитілами, гранульоматоз Вегенера, псоріаз, загальну алопецію, хворобу Бехчета, хронічну втому, вегетативну дистонію, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, нейроміотонію, склеродермію або вульводінію.

У даному винаході припускаються вироби, що включають пакувальний матеріал, Сполуку 1 усередині пакувального матеріалу та етикетку (листок-вкладиш), на якій (у якому) вказується,

45 що Сполуку 1 застосовують для інгібування активності тирозинкінази (тирозинкіназ), такої як Btk.

В іншому аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування аутоімунного захворювання у ссавця, що включає введення ссавцеві Сполуки 1.

В іншому аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування гетероімунного захворювання або патологічного стану у ссавця, що включає введення ссавцеві Сполуки 1.

В іншому аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування запального захворювання у ссавця, що включає введення ссавцеві Сполуки 1.

В іншому аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування ракового захворювання у ссавця, що включає введення ссавцеві Сполуки 1.

55 В іншому аспекті даного винаходу припускається спосіб лікування тромбоемболічної хвороби (порушення) у ссавця, що включає введення ссавцеві Сполуки 1. Тромбоемболічні хвороби (порушення) включають, але без обмеження, інфаркт міокарда, стенокардію, реоклюзію після ангіопластики, рестеноз після ангіопластики, реоклюзію після аортокоронарного шунтування, рестеноз після аортокоронарного шунтування, удар,

транзиторну ішемічну атаку, оклюзійну хворобу периферичних судин, легеневу емболію або тромбоз глибоких вен.

В іншому аспекті даного винаходу припускаються способи модуляції, що включають необоротне інгібування активності Btk або інших тирозинкіназ, причому інші тирозинкінази 5
гомологічні Btk за рахунок наявності цистеїнового залишку (у тому числі залишку Cys 481), що може утворювати ковалентний зв'язок зі Сполукою 1 у ссавця, ці способи включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості Сполуки 1. В іншому аспекті винаходу припускаються способи модуляції, що включають необоротне інгібування активності Btk у ссавця, що полягають у введенні ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості 10
Сполуки 1. В іншому аспекті винаходу припускаються способи лікування Btk-залежних або Btk-опосередковуваних патологічних станів або захворювань, що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості Сполуки 1.

В іншому аспекті винаходу припускаються способи лікування запалення, що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості Сполуки 1.

В іншому аспекті винаходу припускаються способи лікування ракового захворювання, що 15
включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективною кількості Сполуки 1. Тип раку може включати, але без обмеження, рак підшлункової залози та інші солідні або гематологічні пухлини.

В іншому аспекті винаходу припускаються способи лікування респіраторних захворювань, 20
що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективною кількості Сполуки 1. Відповідно до іншого варіанта даного аспекту винаходу респіраторним захворюванням є астма. Відповідно до іншого варіанта даного аспекту винаходу респіраторне захворювання включає, але без обмеження, респіраторний дистрес-синдром дорослих та алергічну (екзогенну) бронхіальну астму, неалергічну (ендогенну) бронхіальну астму, астматичний стан, хронічну 25
астму, клінічну астму, нічну астму, астму, викликану алергеном, аспіринову астму, астму, викликану фізичним навантаженням, ізокапічну гіпервентиляцію, дитячу астму, астму у дорослих, кашльову астму, професійну бронхіальну астму, стійку до стероїдів астму, сезонну астму.

В іншому аспекті винаходу припускаються способи попередження ревматоїдного артриту 30
та/або остеоартриту, що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективною кількості Сполуки 1.

В іншому аспекті винаходу припускаються способи лікування запальних реакцій шкіри, що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості Сполуки 1. Такі 35
запальні реакції шкіри включають, наприклад, дерматит, контактний дерматит, екзему, кропивницю, червоні вугрі (розацеа) і рубці. В іншому аспекті винаходу припускаються способи зменшення псоріатичних уражень на шкірі, у суглобах або інших тканинах або органах, що включають введення ссавцеві, щонайменше однократно, ефективного кількості Сполуки 1.

В іншому аспекті винаходу припускається застосування Сполуки 1 для одержання 40
лікарського засобу для лікування запального захворювання або патологічного стану у тварини, у якій активність Btk або інших тирозинкіназ, гомологічних Btk за рахунок наявності цистеїнового залишку (у тому числі залишку Cys 481), що може утворювати ковалентний зв'язок щонайменше з одним необоротним інгібітором за даним винаходом, сприяє прояву патології та/або симптомів захворювання або патологічного стану. Відповідно до одного варіанта даного аспекту винаходу тирозинкіназний білок являє собою Btk. Відповідно до іншого або додаткового варіанта даного 45
аспекту винаходу запальні захворювання або патологічні стани являють собою респіраторні, серцево-судинні або проліферативні захворювання.

Будь-які з вищевказаних аспектів включають додаткові варіанти, у яких Сполуку 1 (а) 50
вводять ссавцеві системно; (б) вводять ссавцеві перорально; (в) вводять ссавцеві внутрішньовенно; (г) вводять за допомогою інгаляції; (д) вводять назально; або (е) вводять ссавцеві у вигляді ін'єкції; (ж) вводять ссавцеві місцево (дермально); (з) вводять ссавцеві в очі; або (і) вводять ссавцеві ректально.

Будь-які з вищевказаних аспектів мають додаткові варіанти, що включають одноразове введення ефективною кількості Сполуки 1, у тому числі варіанти, у яких Сполуку 1 (і) вводять 55
однократно; (ii) вводять кілька разів протягом одного дня; (iii) неодноразово; або (iv) постійно.

Будь-які з вищевказаних аспектів мають додаткові варіанти, що включають багаторазове введення Сполуки 1, у тому числі додаткові варіанти, у яких (i) Сполуку 1 вводять у вигляді 60
разової дози; (ii) час між введеннями при багаторазовому введенні становить 6 годин; (iii) Сполуку 1 вводять ссавцеві кожні 8 годин. Відповідно до інших або альтернативних варіантів спосіб включає лікарські канікули, під час яких введення Сполуки 1 тимчасово припиняли або

дозу сполуки, що вводиться, поступово знижували; по закінченні лікарських канікул введення доз Сполуки 1 відновляли. Тривалість лікарських канікул може варіюватися від 2 днів до 1 року.

Відповідно до деяких варіантів у будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, є оптично чистою(-им) (тобто за визначенням методом ВЕРХ (HPLC) її (її) хіральна чистота вище 99 %). Відповідно до деяких варіантів у будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, замінюється на: а) Сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, з більше низькою хіральною чистотою; б) 1-((S)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват, будь-якої оптичної чистоти; або в) рацемічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он, або його фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують аморфну Сполуку 1. У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1. У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму А). У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму В). У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму С). У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму D). У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму Е). У будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) застосовують кристалічну Сполуку 1 (Форму F).

Відповідно до деяких варіантів у будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, замінюється активним метаболітом Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів активний метаболіт перебуває в кристалічному виді. Відповідно до деяких варіантів активний метаболіт перебуває в аморфному стані. Відповідно до інших варіантів метаболіт є виділеним. Відповідно до деяких варіантів у будь-яких варіантах даного винаходу (включаючи способи, застосування, композиції, комплексну терапію і т.д.) Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, замінюється проліками Сполуки 1, або дейтерированим аналогом Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Інші цілі, ознаки та переваги способів і композицій, описаних у даній заявці, стануть очевидними з нижчеподаного докладного опису. Однак варто розуміти, що докладний опис і конкретні приклади, хоча й показують конкретні варіанти винаходу, даються тільки для ілюстрації, тому що різні зміни та модифікації, що відповідають сутності та обсягу даного винаходу, будуть зрозумілі спеціалістам у даній області техніки з даного докладного опису. Заголовки розділів у даній заявці даються тільки з організаційною метою, та їх не слід трактувати як обмежуючі описуваний предмет винаходу. Всі документи, або уривки з (частини) документів, цитовані в даній заявці, включаючи, але без обмеження, патенти, заявки на патент, статті, книги, довідники й наукові праці, тим самим однозначно включені у даний винахід за допомогою посилання у всій повноті для будь-яких цілей.

ВКЛЮЧЕННЯ ВІДОМОСТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОСИЛАННЯ

Всі публікації та заявки на патент, зазначені в даному описі, включені в даний винахід за допомогою посилання у відповідних і релевантних випадках.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На Фіг. 1 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми А.

На Фіг. 2 показаний інфрачервоний (ІЧ, IR) спектр Форми А.

На Фіг. 3 показана DSC-термограма Форми А.

На Фіг. 4 показана термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми А.

На Фіг. 5 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми В.

На Фіг. 6 показаний інфрачервоний (ІЧ, IR) спектр Форми В.

На Фіг. 7 показана DSC-термограма Форми В.

На Фіг. 8 показана термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми В.

На Фіг. 9 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми С.

На Фіг. 10 показана DSC-термограма Форми С.

На Фіг. 11 показана термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми С.

На Фіг. 12 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми D.

На Фіг. 14 показана термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми D.

5 На Фіг. 14 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми E.

На Фіг. 15 показана DSC-термограма та термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми E.

На Фіг. 16 показана порошкова рентгенограма (XRPD) Форми F.

ВІДОМОСТІ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

10 Різні ролі, які грає сигнальний шлях Btk у різних функціях гемопоетичних клітин, наприклад, в активації B-клітинних рецепторів, наводять на думку, що низькомолекулярні інгібітори Btk, такі як Сполука 1, застосовні для зниження ризику або для лікування ряду захворювань, на які впливають та які впливають на багато типів клітин гемопоетичної лінії, включаючи, наприклад, аутоімунні захворювання, гетероімунні патологічні стани або захворювання, запальні

15 захворювання, рак (наприклад, B-клітинні проліферативні розлади) і тромбоемболічні захворювання (порушення). Необоротні інгібітори Btk за даним винаходом, такі як Сполука 1, можна також застосовувати для інгібування невеликої підгрупи інших тирозинкіназ, які гомологічні Btk за рахунок наявності цистеїнового залишку (у тому числі залишку Cys 481), що може утворювати ковалентний зв'язок з необоротним інгібітором.

20 Відповідно до деяких варіантів Сполуку 1 можна застосовувати для лікування аутоімунного захворювання у ссавця, що включає, але без обмеження, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, остеоартрит, хворобу Стілла-Шоффара, ювенільний артрит, вовчак, діабет, важку псевдопаралітичну міастенію, тиреоїдит Хашімото, тиреоїдит Орда, хворобу Грейвса, синдром Шегрена, розсіяний склероз, синдром Гійєна-Барре, гострий розсіяний енцефаломієліт, хворобу

25 Аддісона, опсуклонус-міоклонус-синдром (синдром танцюючих очей), анкілозуючий спонділоартрит, антифосфоліпідний синдром, апластичну анемію, аутоімунний гепатит, глютену хворобу, синдром Гудпасчера, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, неврит зорового нерва (ретробульбарний неврит), склеродермію, первинний біліарний цироз, синдром Рейтера, артеріїт Такаюсу, скроневий (гігантоклітинний) артеріїт, обумовлену тепловими

30 антитілами аутоімунну гемолітичну анемію, гранульоматоз Вегенера, псоріаз, загальну алопецію, хворобу Бехчета, хронічну утому, вегетативну дистонію, ендометріоз, інтерстиціальний цистит, нейроміотонію, склеродермію та вульводинію.

Відповідно до деяких варіантів Сполуку 1 можна застосовувати для лікування гетероімунних захворювань або патологічних станів, які включають, але без обмеження, гомологічну хворобу

35 (вторинну, реакцію трансплантата-проти-хазяїна), трансплантацію, переливання крові, анафілаксію, алергію (наприклад, алергію на пилок рослин, латекс, ліки, харчові продукти, отрути комах, шерсть тварин, лупу тварин, кліщовий алерген домашнього пилу або тарганів), підвищену чутливість типу I, алергійний кон'юнктивіт, алергійний риніт та atopічний дерматит.

Відповідно до деяких варіантів Сполуку 1 можна застосовувати для лікування запального

40 захворювання у ссавця, що включає, але без обмеження, астму, запальне захворювання кишечника, апендицит, блефарит, капілярний бронхіт, бронхіт, бурсит, цервицит, холангіт, холецистит, коліт, кон'юнктивіт, цистит, дакриоденит, дерматит, дерматоміозит, енцефаліт, ендокардит, ендометрит, ентерит, ентероколіт, епікондиліт, епідидиміт, фасціїт, фіброзит, гастрит, гастроентерит, гепатит, гнійний гідраденіт, ларингіт, мастит, менінгіт, мієліт, міокардит,

45 міозит, нефрит, оофорит, орхіт, остеїт, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитоніт, фарингіт, плеврит, флебіт, пневмоніт (пульмоніт), пневмонію, проктит, простатит, пієлонефрит, риніт, сальпінгіт, синусит, стоматит, синовіт, тендоніт, тонзиліт, увеїт, вагініт, васкуліт і вульвіт.

Відповідно до деяких варіантів способи за даним винаходом можна застосовувати для лікування раку, наприклад, B-клітинних проліферативних розладів, які включають, але без

50 обмеження, дифузійну крупноклітинну B-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, хронічну лімфоцитарну лімфому, хронічний лімфоцитарний лейкоз, B-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазмочитарну лімфому/макроглобулінемію Вальденстрема, лімфому маргінальної зони селезінки, плазмочітинну мієлому, плазмочитому, екстранодальну B-клітинну лімфому маргінальної зони, модальну B-клітинну лімфому маргінальної зони, лімфому з клітин мантії зони, медіастинальну (тимічну) крупноклітинну B-клітинну лімфому, інтраваскулярну (внутрішньосудинну) крупноклітинну B-клітинну лімфому, первинну випотну лімфому, лімфому/лейкоз Беркітта та лімфоматоїдний гранульоматоз.

Відповідно до інших варіантів способи за даним винаходом можна застосовувати для лікування тромбоемболічних хвороб (тромбоемболічних порушень), які включають, але без

60 обмеження, інфаркт міокарда, стенокардію (у тому числі нестабільну стенокардію), реоклюзії

або рестенози після ангіопластики або після аортокоронарного шунтування, удар, транзиторну ішемічну атаку, оклюзійну хворобу периферичних судин, легеневу емболію або тромбоз глибоких вен.

Гематологічні злоякісні пухлини

5 Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування гематологічної злоякісної пухлини у об'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1.

Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою неходжкінську лімфому (NHL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою 10 хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), лімфому з малих лімфоцитів (SLL), лімфому високого ризику CLL, або не-CLL/SLL лімфому. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою фолікулярну лімфому (FL), дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), лімфому з клітин мантийної зони (MCL), макроглобулінемію Вальденстрема, множинну мієлому (MM), лімфому маргінальної зони, лімфому Беркітта, неберкіттовську В-клітинну 15 лімфому високого ступеня злоякісності або екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою гострий або хронічний мієлогенний (або мієлоїдний) лейкоз, мієлодиспластичний синдром, гострий лімфобластний лейкоз або гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В лімфоцитів. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою хронічний 20 лімфобластний лейкоз (CLL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою лімфому з клітин мантийної зони (MCL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), ABC підтипу. Відповідно до деяких 25 варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), GCB підтипу. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою макроглобулінемію Вальденстрема (WM). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою множинну мієлому (MM). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою лімфому Беркітта. Відповідно до деяких 30 варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою фолікулярну лімфому (FL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою трансформовану фолікулярну лімфому (лімфому з трансформованих клітин). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою лімфому маргінальної зони.

Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу 35 або рефракторну (стійку, яка не піддається лікуванню) неходжкінську лімфому (NHL). Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу лімфому з клітин мантийної зони (MCL) або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу фолікулярну лімфому (FL) або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу 40 CLL або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу SLL або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу множинну мієлому або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу макроглобулінемію Вальденстрема або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу множинну мієлому (MM) або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу лімфому маргінальної зони або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу лімфому Беркітта або 45 таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу неберкіттовську В-клітинну лімфому високого ступеня злоякісності або таку, яка не піддається лікуванню, рецидивуючу екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони або таку, яка не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий або хронічний мієлогенний (або мієлоїдний) лейкоз, рецидивуючий мієлодиспластичний синдром або такий, що не піддається лікуванню, рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий лімфобластний лейкоз або рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В лімфоцитів. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючий хронічний лімфобластний лейкоз (CLL) або такий, що не піддається 55 лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу лімфому з клітин мантийної зони (MCL) або таку, яка не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) або таку, яка не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу 60 дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), ABC підтипу, або таку, яка не

піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), GCB підтипу, або таку, яка не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу макроглобулінемію Вальденстрема (WM) або таку, яка не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу множинну мієлому (MM) або таку, що не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу лімфому Беркитта або таку, що не піддається лікуванню. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою рецидивуючу фолікулярну лімфому (FL) або таку, що не піддається лікуванню.

Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою таку гематологічну злоякісну пухлину, що класифікується як злоякісна пухлина з високим ступенем ризику. Відповідно до деяких варіантів гематологічна злоякісна пухлина являє собою CLL з високим ступенем ризику або SLL з високим ступенем ризику.

В-лімфопроліферативні порушення (BCLDs) являють собою новоутворення (пухлини) крові та охоплюють, зокрема, неходжкінську лімфому, множинну мієлому та лейкоз. BCLDs можуть виникати або в лімфатичних тканинах (як у випадку лімфому), або у кістковому мозку (як у випадку лейкозу або мієломи), і всі вони пов'язані з неконтрольованим ростом лімфоцитів або лейкоцитів. Є безліч підтипів BCLD, наприклад, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) і неходжкінська лімфома (NHL). Плин захворювання та лікування BCLD залежить від типу BCLD; однак, навіть усередині кожного підтипу клінічні прояви, морфологічна картина та відповідь на терапію розрізняються.

Злоякісні лімфоми являють собою неопластичні трансформації клітин, які перебувають переважно в лімфоїдних тканинах. Дві групи злоякісних лімфом являють собою лімфому Ходжкіна та неходжкінську лімфому (NHL). Обидва типи лімфом проникають у ретикулоендотеліальну систему (систему макрофагів). Однак вони розрізняються походженням неопластичних клітин, первинним осередком захворювання, наявністю системних симптомів і відповіддю на лікування (результатом лікування) (Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (видання, схвалене Американським онкологічним суспільством, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003).

Неходжкінські лімфоми

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування неходжкінської лімфому у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1.

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає також спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, неходжкінської лімфому у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів неходжкінська лімфома являє собою рецидивуючу або таку, що не піддається лікуванню, дифузійну крупноклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), рецидивуючу або таку, що не піддається лікуванню, лімфому з клітин мантийної зони, рецидивуючу або таку, що не піддається лікуванню, фолікулярну лімфому, рецидивуючу CLL або таку, що не піддається лікуванню.

Неходжкінські лімфоми (NHL) являють собою групу різноманітних злоякісних пухлин переважно В-клітинного походження. NHL може з'являтися в будь-яких органах лімфатичної системи, таких як селезінка, лімфатичні вузли або мигдалини, і в будь-якому віці. NHL часто характеризується збільшеними лімфовузлами, лихоманкою та втратою ваги. NHL відноситься або до В-клітинного, або до Т-клітинного NHL. Лімфоми, що відносяться до лімфопроліферативних порушень, з наступною трансплантацією кісткового мозку або стовбурних клітин, звичайно є В-клітинними NHL. Відповідно до діючої класифікаційної системи NHL ділиться на категорії з низьким, середнім (проміжним) і високим ступенем злоякісності залежно від природного перебігу хвороби (див. "The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project", Cancer 49(1982): 2112-2135). Лімфоми низького ступеня злоякісності є індолентними (що в'яло протікають) із середньою виживаністю від 5 до 10 років (Hornig and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311: 1471-1475). Хоча хіміотерапія може викликати ремісію більшості в'яло протікаючих лімфом, випадки видужання є рідкими, і в більшості пацієнтів рано або пізно спостерігається рецидив, що вимагає додаткового лікування. Лімфоми з середнім (проміжним) і високим ступенем злоякісності є більш агресивними пухлинами, але в цьому випадку є більш висока ймовірність лікування за допомогою хіміотерапії. Однак у значної частини цих пацієнтів спостерігається рецидив і потрібне додаткове лікування.

Необмежувальний перелік В-клітинних NHL включає лімфому Беркітта (наприклад, ендемічну лімфому Беркітта та спорадичну (випадкову) лімфому Беркітта), шкірну В-клітинну лімфому, шкірну лімфому маргінальної зони (MZL), дифузійну крупноклітинну лімфому (DLBCL), дифузійну змішану дрібно- і крупноклітинну лімфому, дифузійну дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому з розщепленими ядрами, дифузійну лімфому з малих лімфоцитів, екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, фолікулярну лімфому, фолікулярну дрібноклітинну лімфому з розщепленими ядрами (Ступінь 1), фолікулярну змішану дрібно- і крупноклітинну лімфому з розщепленими ядрами (Ступінь 2), фолікулярну крупноклітинну лімфому (Ступінь 3), інтраваскулярну (внутрішньосудинну) крупноклітинну В-клітинну лімфому, інтраваскулярний лімфоматоз, крупноклітинну імунобластну лімфому, крупноклітинну лімфому (LCL), імунобластну лімфому, MALT лімфому, лімфому з клітин мантийної зони (мантийно-клітинну лімфому, MCL), лімфобластну лімфому з попередників В-клітин, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL)/дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (SLL), екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони-лімфому мукозо-асоційованої лімфоїдної тканини (MALT), медіастинальну крупноклітинну В-клітинну лімфому (лімфому середостіння), нодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, В-клітинну лімфому маргінальної зони селезінки, первинну медіастинальну В-клітинну лімфому, лімфоплазмоцитарну лімфому, волосяноклітинний лейкоз, макроглобулінемію Вальденстрема та первинну лімфому центральної нервової системи (ЦНС, CNS). Інші неходжкінські лімфоми входять в обсяг даного винаходу та відомі спеціалістам у даній області техніки.

DLBCL (ДКВКЛ)

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування DLCBL у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, DLCBL у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "дифузійна крупноклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL, ДКВКЛ)" відноситься до новоутворення В-лімфоцитів, що походять з гермінативного (зародкового) центра (лімфовузла) з дифузійним патерном росту та високим-середнім (проміжним) індексом проліферації. DLBCLs становлять приблизно 30 % всіх лімфом і можуть існувати в декількох морфологічних варіантах, включаючи підтипи: центробластний, імунобластний, збагачений Т-клітинами/гістіоцитами, анапластичний та плазмобластний. Генетичні тести показали, що є різні підтипи DLBCL. Очевидно, ці підтипи мають різні перспективи (прогнози) і результати лікування. DLBCL можуть вражати представників будь-якої вікової групи, але найчастіше зустрічаються у старих людей (середній вік близько 65 років).

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування дифузійної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, підтипу з активованих В-клітин (ABC-DLBCL), у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові необоротного інгібітору Btk у кількості від 300 мг/день аж до 1000 мг/день. Вважають, що дифузійна крупноклітинна В-клітинна лімфома ABC підтипу (ABC-DLBCL) утворюється післязародковими В клітинами, які блокуються (придушуються) у ході диференціювання у плазматичні клітини. DLBCL ABC підтипу (ABC-DLBCL) становить приблизно 30 % випадків захворювання DLBCL. Вважають, що із всіх молекулярних підтипів DLBCL вона гірше всього піддається лікуванню, та з цієї причини коефіцієнт виживаності пацієнтів, у яких діагностована ABC-DLBCL, значно нижче у порівнянні з хворими DLCBL інших типів. Звичайно ABC-DLBCL асоціюється з хромосомними транслокаціями, що дерегулюють основний регулятор зародкового (гермінативного) центра BCL6, і з мутаціями, що інактивують ген PRDM1, що кодує білок, який придушує транскрипцію (репресор), і який необхідний для диференціювання плазматичних клітин.

Особливо релевантним сигнальним шляхом у патогенезі ABC-DLBCL є сигнальний шлях, що опосередковується комплексом ядерного транскрипційного фактора (NF)-κB. Сімейство NF-κB включає 5 членів (p50, p52, p65, c-rel та RelB), які утворюють гомо- і гетеродимери та поведуться як транскрипційні фактори, опосередковуючи цілий ряд проліферативних, апоптотичних, запальних та імунних реакцій, і є найважливішими для нормального розвитку та життєстійкості В-клітин. NF-κB широко використовуються еукаріотичними клітинами як регулятор генів, які контролюють проліферацію клітин і життєстійкість клітин. Відповідно, у безлічі різних типів людських пухлин є неправильно регульований NF-κB: тобто, NF-κB конститутивно (постійно) активний. Активний NF-κB включає експресію генів, які підтримують клітинну проліферацію та охороняють клітину від умов, які могли б викликати її загибель шляхом апоптозу.

Залежність ABC DLBCLs від NF-κB визначається сигнальним шляхом до IκB кінази, який складається з CARD11, BCL10 й MALT1 (комплекс CBM). "Накладення" шляху CBM гасить

сигнал NF- κ B у клітинах ABC DLBCL та індукує апоптоз. Молекулярна основа конститутивної активності сигналу NF- κ B є предметом даного дослідження, але деякі соматичні зміни в геномі ABC DLBCLs безсумнівно активізують цей шлях. Наприклад, соматичні мутації домену суперспіралі (типу coiled-coil) CARD11 у DLBCL повідомляють цьому сигнальному каркасному білку здатність спонтанно ставати центром білк-білкової взаємодії з MALT1 й BCL10, викликаючи активність IKK та активацію NF- κ B. Конститутивна активність рецепторного сигнального шляху В-клітинного рецептора спричиняє активацію NF- κ B в ABC DLBCLs за допомогою CARD11 дикого типу, а вона безпосередньо пов'язана з мутаціями в цитоплазматичному кінці субодиниць CD79A й CD79B В-клітинного рецептора. Мутації, що активують онкоген у адаптері сигнального шляху MYD88 активують NF- κ B і за рахунок посилення (сумування с) сигналом В-клітинного рецептора підтримують виживання (життєстійкість) клітин ABC DLBCL. Крім того, інактивуючі мутації в негативному регуляторі сигнального шляху NF κ B, A20, відбуваються майже винятково в ABC DLBCL.

Дійсно, генетичні зміни, що впливають на багато складових NF- κ B сигнального шляху, були недавно ідентифіковані більш ніж в 50 % хворих з ABC-DLBCL, причому ці зміни стимулюють конститутивну активацію NF- κ B, тим самим сприяючи росту лімфоми. Ці зміни включають мутації CARD11 (в ~10 % пацієнтів), специфічного для лімфоцитів цитоплазматичного каркасного білка, який утворює, разом з MALT1 й BCL10, BCR сигнальний комплекс (сигналосому), що (яка) передає сигнали від рецепторів антигенів наступним медіаторам активації NF- κ B. Ще більша частина пацієнтів (~30 %) є носієм біалельних генетичних змін, які інактивують негативний регулятор сигнального шляху NF- κ B, A20. Також високі рівні експресії генів-мішеней NF- κ B шляху спостерігалися в зразках ABC-DLBCL пухлини. Див., наприклад, U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8: 22-23; R.E. Davis et al., (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194: 1861-1874; G. Lentz et al., (2008), *Science* 319: 1676-1679; M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459: 712-721; i L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139: 573-586).

Клітини DLBCL підтипу ABC, такі як OCI-Ly10, одержують постійні активні сигнали від BCR і дуже чутливі до інгібітору Btk за даним описом. Необоротний інгібітор Btk за даною заявою ефективно та необоротно інгібує ріст OCI-Ly10 (EC_{50} при безперервному впливі = 10 нМ, EC_{50} 1 година в імпульсному режимі = 50 нМ). Крім цього, в OCI-Ly10 спостерігається індукція апоптозу, як показано за допомогою активації капсази, проточної цитометрії із застосуванням білка анексина V та як показує збільшення фракції sub-G0. Рівні експресії Btk як у чутливих, так і у резистентних клітинах аналогічні, і в обох випадках активний сайт Btk цілком зайнятий інгібітором, як показано за допомогою міченого флуоресцентною міткою афінного зонда. Було продемонстровано, що у клітинах OCI-Ly10 постійно передається активний BCR сигнал до NF- κ B, що, залежно від дози, інгібується інгібіторами Btk за даним винаходом. Активність інгібіторів Btk у клітинних лініях, досліджуваних у даному винаході, також характеризували за допомогою порівняння профілів сигнальної трансдукції (Btk, PLC γ , ERK, NF- κ B, AKT), профілів секреції цитокінів та профілів експресії мРНК, як з BCR стимуляцією, так і без неї, і спостерігали значні розходження між цими профілями, що дало можливість визначити клінічні біомаркери, що дозволяють ідентифікувати популяції пацієнтів, найбільш чутливі до лікування за допомогою інгібіторів Btk. Див. Патент США № 7,711,492 й Staudt et al., *Nature*, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92, зміст яких повністю включений в даний винахід за допомогою посилання.

Фолікулярна лімфома

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування фолікулярної лімфоми у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, фолікулярної лімфоми у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "фолікулярна лімфома" відноситься до кожного з декількох типів неходжкінської лімфоми, у якої лімфоматозні клітини об'єднані (кластеризовані) у вигляді вузликів або фолікулів. Термін "фолікул" застосовується тому, що клітини в лімфовузлах звичайно ростуть у вигляді кола або сфери (вузла). Середній вік пацієнтів з такою лімфомою становить близько 60 років.

CLL/SLL

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування CLL або SLL у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, CLL або SLL у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз і дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (CLL/SLL) звичайно вважають тим самим захворюванням з дещо різними проявами хвороби. Назва CLL або SLL визначається тим, де накопичуються ракові клітини. Якщо ракові клітини спочатку виявляються в лімфовузлах, що нагадують квасолю Ліма (місяцеподібна квасоля) структурах лімфатичної системи, (системи, що складається головним чином з дрібних судин), то хворобу називають SLL. На SLL доводиться приблизно від 5 % до 10 % всіх лімфом. Коли ракові клітини перебувають у кровотоці та у кістковому мозку, хвороба називається CLL.

Як CLL, так і SLL являють собою повільно зростаючі пухлини, хоча пухлини у випадку CLL, що значно більше розповсюджені, звичайно ростуть повільніше. CLL та SLL лікуються однаково. Звичайно вважається, що їх не можна вилікувати стандартними лікарськими засобами, але залежно від стадії та швидкості росту пухлини пацієнти живуть більше 10 років. У рідких випадках з часом ці повільно зростаючі лімфоми можуть трансформуватися у більш агресивний тип лімфом.

Хронічний лімфоїдний лейкоз (CLL) є найпоширенішим типом лейкозу. За наявними оцінками 100,760 чоловік у Сполучених Штатах живуть з CLL або перебувають у стадії ремісії. Більшості (>75 %) людей, у яких вперше діагностований CLL, перебувають у віці старше 50 років. Сучасне лікування CLL звертає основну увагу скоріше на контроль захворювання і його симптомів, ніж на звичайне лікування. CLL лікують за допомогою хіміотерапії, променевої терапії, біологічної терапії та за допомогою трансплантації кісткового мозку. Симптоми іноді лікують хірургічним шляхом (за допомогою спленектомії - видалення збільшеної селезінки) або за допомогою променевої терапії ("циторедукція" набряклих лімфовузлів). Хоча в більшості випадків CLL прогресує повільно, як правило, його вважають невиліковним. Деякі CLL відносять до захворювань з високим ризиком. У даному контексті "CLL високого ступеня ризику" означає CLL, що характеризується щонайменше одним з наступних ознак: 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) немутовані IgVH поряд з ZAP-70+ та/або CD38+; або 4) трисомія 12 (хромосоми).

Лікування CLL звичайно проводять, коли клінічні симптоми або аналіз (формула) крові пацієнта показують, що хвороба прогресувала до такого стану, коли вона може впливати на якість життя пацієнта.

Дрібноклітинний лімфоцитарний лейкоз (SLL) дуже схожий на описаний вище CLL і також являє собою В-клітинний рак. При SLL аномальні лімфоцити перебувають головним чином у лімфатичних вузлах (лімфовузлах). Тоді як при CLL аномальні лімфоцити перебувають головним чином у крові та у кістковому мозку. Селезінка може бути враженою при обох захворюваннях. SLL доводиться приблизно на 1 з 25 хворих всіма типами неходжкінської лімфом. Він може проявлятися в будь-якому віці, починаючи з підліткового і до старості, але він рідко зустрічається раніше 50 років. SLL вважають індолентною (що в'яло протікає) лімфомою. Це означає, що хвороба прогресує дуже повільно, і пацієнти звичайно живуть багато років після того, як захворювання було діагностовано. Однак у більшості пацієнтів діагностується захворювання на пізній стадії (запущене захворювання), і хоча SLL добре піддається лікуванню рядом хіміотерапевтичних лікарських засобів, звичайно його вважають невиліковним. Хоча деякі типи раку звичайно частіше зустрічаються у представників однієї статі, ніж іншої, випадки захворювання SLL і пов'язаної з ним смерті рівномірно розподіляються між чоловіками та жінками. Середній вік на момент діагностування захворювання становить 60 років.

Хоча SLL є в'яло протікаючим, від постійно прогресує. Звичайно це захворювання характеризується швидкою відповіддю на променеву терапію та/або хіміотерапію з деяким періодом ремісії захворювання. Через місяці або роки після цього настає неминучий рецидив. Повторний курс лікування знову робить дію, але знову хвороба рецидивує. Це означає, що хоча короточасний прогноз SLL непоганий, згодом у багатьох пацієнтів з'являються неминучі ускладнення рецидивного захворювання. З огляду на вік суб'єктів, у яких звичайно діагностують CLL й SLL, можна сказати, що в даній області техніки є необхідність у простому та ефективному лікарському засобі для лікування захворювання з мінімальними побічними ефектами, що не псує якість життя пацієнта. Даний винахід задовольняє цю багаторічну потребу в даній області техніки.

Лімфома з клітин мантийної зони

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування лімфоми з клітин мантийної зони у суб'єкта, що цього потребує, що включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, лімфоми з клітин мантийної зони у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективною кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "лімфома з клітин мантийної зони" ("мантийно-клітинна лімфома") відноситься до підтипу В-клітинної лімфоми завдяки CD5 позитивної розпізнавальної антиген наївної передзародкової В-клітини усередині мантийної зони, яка оточує зародковий центр у нормальному фолікулі. Клітини MCL звичайно надлишково експресують (надекспресують) циклін D1 внаслідок t(11;14) хромосомної транслокації у ДНК. Більш конкретно, ця транслокація t(11;14)(q13;q32). Тільки близько 5 % лімфом являють собою лімфому такого типу. Клітини мають розмір від малого (дрібні) до середнього. Найчастіше це захворювання вражає чоловіків. Середній вік пацієнтів становить 60 з невеликим. До моменту діагностування лімфома звичайно вражає лімфатичні вузли, кістковий мозок і, дуже часто, селезінку. Лімфома з клітин мантийної зони є не дуже швидко зростаючою лімфомою, але вона дуже важко піддається лікуванню.

В-клітинна лімфома маргінальної зони

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування В-клітинної лімфоми маргінальної зони у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, В-клітинної лімфоми маргінальної зони у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "В-клітинна лімфома маргінальної зони" відноситься до групи родинних В-клітинних неоплазій, які включають лімфоїдні тканини в маргінальній зоні, осередки поза мантийною зоною фолікула. Лімфоми маргінальної зони становлять приблизно від 5 % до 10 % лімфом. Клітини в цих лімфомах під мікроскопом виглядають маленькими (дрібними). Є 3 основних типи лімфом маргінальної зони, включаючи екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, нодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони та лімфому маргінальної зони селезінки.

MALT

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування MALT у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, MALT у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "лімфома мукозо-асоційованої лімфоїдної тканини (MALT)" відноситься до екстранодальних проявів лімфом маргінальної зони. Більшість MALT-лімфом є лімфомами низького ступеня злоякісності, тоді як менша частина MALT-лімфом або проявляються спочатку як неходжкінська лімфома (NHL) проміжного ступеня злоякісності, або розвиваються з форми низького ступеня злоякісності. Більшість MALT-лімфом спостерігається у шлунку, і приблизно 70 % шлункових MALT лімфом пов'язано з інфекцією, викликану *Helicobacter pylori*. Було ідентифіковано декілька цитогенетичних порушень, з яких найпоширенішим є трисомія 3 або t(11;18). Багато з цих інших MALT-лімфом також були пов'язані з інфекціями, викликаними бактеріями або вірусами. Середній вік хворих на MALT-лімфому становить близько 60 років.

Нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування нодальної В-клітинної лімфоми маргінальної зони у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, нодальної В-клітинної лімфоми маргінальної зони у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони" відноситься до в'яло протікаючої (індолентної) В-клітинної лімфоми, що виявляється головним чином у лімфатичних вузлах. Ця хвороба є рідкою та становить тільки 1 % всіх неходжкінських лімфом (NHL). Найчастіше її діагностують у пацієнтів старшого віку, причому жінки їй більше піддані, ніж чоловіки. Хвороба відноситься до лімфом маргінальної зони, тому що мутація відбувається в маргінальній зоні В-клітин. Оскільки лімфома локалізована в лімфатичних вузлах, її також називають нодальною лімфомою.

В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування В-клітинної лімфоми маргінальної зони селезінки у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, В-клітинної

лімфоми маргінальної зони селезінки у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "В-клітинна лімфома маргінальної зони селезінки" відноситься до специфічної дрібноклітинної В-клітинної лімфоми низького ступеня злоякісності, що включена в класифікацію Всесвітньої Організації Охорони здоров'я. Її характеристичними ознаками є: спленомегалія, помірний лімфоцитоз з в'ящою структурою, інтрасинусоїдальний характер враження різних органів, особливо кісткового мозку, і відносно в'яло протікаючий плин захворювання. У меншій частини пацієнтів спостерігається прогресування пухлини зі збільшенням бластних форм та агресивний характер (захворювання). Молекулярні та цитогенетичні дослідження дали неоднорідні результати, можливо, через відсутність стандартних критеріїв діагностики.

Лімфома Беркітта

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування лімфоми Беркітта у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, лімфоми Беркітта у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

У даному контексті термін "лімфома Беркітта" відноситься до такого типу неходжкінських лімфом (NHL), що звичайно вражає дітей. Це високоагресивний тип В-клітинної лімфоми, що часто починається та захоплює частини тіла, відмінні від лімфатичних вузлів. Незважаючи на швидкий ріст, лімфома Беркітта часто виліковується за допомогою новітніх сильнодіючих лікарських засобів. Існує два великих типи лімфом Беркітта - спорадична (випадкова) і ендемічна лімфома Беркітта:

Ендемічна лімфома Беркітта: Хвороба вражає дітей значно частіше, ніж дорослих і в 95 % випадків пов'язана з інфекцією, викликану вірусом Епштейна-Барр (EBV). Вона спостерігається головним чином в екваторіальній Африці, де приблизно у половини всіх випадків ракові захворювання у дітей являють собою лімфому Беркітта. Характерним для неї є висока ймовірність враження щелепної кістки, відмітна ознака, що рідко зустрічається при спорадичній лімфомі Беркітта. Зазвичай вона вражає також живіт.

Спорадична лімфома Беркітта: Тип лімфоми Беркітта, що зачіпає інші частини світу, включаючи Європу та Північну і Південну Америку, являє собою спорадичний тип. У цьому випадку хвороба також головним чином спостерігається у дітей. Зв'язок з вірусом Епштейна-Барр (EBV) є не таким строгою, як у випадку ендемічного різновиду, хоча прямі ознаки EBV інфекції присутні в одного з п'яти пацієнтів. Більш, ніж лімфатичні вузли, уражений живіт, помітне залучення якого в патологічний процес спостерігається більше, ніж у 90 % дітей. Ураження кісткового мозку є більш розповсюдженим, ніж при спорадичному (ендемічному?) різновиді.

Макроглобулінемія Вальденстрема

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування макроглобулінемії Вальденстрема у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню макроглобулінемії Вальденстрема у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

Термін "макроглобулінемія Вальденстрема", також відома як лімфоплазматична лімфома, являє собою рак, що включає підтип лейкоцитів, що називаються лімфоцитами. Хвороба характеризується неконтрольованою клональною проліферацією термінально диференційованих В лімфоцитів. Вона також характеризується лімфомними клітинами, які виробляють антитіло, відоме як імуноглобулін М (IgM). Антитіла IgM циркулюють у крові у більших кількостях, у результаті чого рідка фаза крові стає більш в'язкою, схожою на сироп. Це може призвести до зменшення припливу крові до багатьох органів, у результаті чого можуть виникнути проблеми з зором (через поганий кровообіг у кровоносних судинах задньої стінки ока (очного дна)) і неврологічні проблеми (такі як головний біль, запаморочення та сплутаність свідомості) через погану циркуляцію крові у мозку. Інші симптоми можуть включати почуття втоми та слабкість і схильність до кровотеч. Етіологія цього захворювання не зовсім зрозуміла, але було ідентифіковано декілька факторів ризику, включаючи локус 6p21.3 на хромосомі 6. Ризик розвитку WM зростає в 2-3 рази у людей, в анамнезі яких є аутоімунні захворювання з (характерними) аутоантитілами, і особливо високий ризик захворювання пов'язаний з гепатитом, вірусом імунодефіциту людини та рикетсіозом.

Множинна мієлома

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування мієломи у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючої або такої, що не піддається лікуванню, мієломи у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

Множинна мієлома, також відома як ММ, мієлома, плазмоклітинна мієлома або хвороба Калера (за прізвищем австрійського лікаря Отто Калера), являє собою рак лейкоцитів, відомих як плазматичні клітини (плазмоцити). Будучи типом В клітин, плазмоцити відіграють ключову роль в імунній системі, відповідаючи за вироблення (продукування) антитіл у людини та інших хребетних. Вони утворюються в кістковому мозку та переносяться за допомогою лімфатичної системи.

Лейкоз

Відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування лейкозу у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів даний винахід також припускає спосіб лікування рецидивуючого або такого, що не піддається лікуванню, лейкозу у суб'єкта, що цього потребує, що включає введення цьому суб'єктові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1.

Лейкоз являє собою рак крові або кісткового мозку, що характеризується аномальним збільшенням числа клітин крові (гемоцитів), звичайно лейкоцитів (білих кров'яних тілець). Лейкоз - це широкий термін, що охоплює цілий спектр захворювань. Насамперед, вони діляться на гострі та хронічні форми: (i) гострий лейкоз характеризується швидким збільшенням числа незрілих клітин. Це скупчення клітин робить кістковий мозок нездатним продукувати здорові гемоцити. При гострому лейкозі необхідне термінове лікування через швидке прогресування та акумуляцію злоякісних клітин, які потім попадають у кровотік і вражають інші органи. Гострі форми лейкозу являють собою найпоширеніші форми у дітей; (ii) хронічний лейкоз відрізняється надлишковим утворенням відносно зрілих, але проте аномальних лейкоцитів. Як правило, прогресування займає місяці або роки, клітини продукуються значно швидше, ніж нормальні клітини, у результаті в крові перебуває багато аномальних лейкоцитів. В основному хронічний лейкоз зустрічається у людей старшого віку, але теоретично він може проявлятися у будь-якому віці. Крім цього, ці захворювання підрозділяються залежно від того, які гемоцити вражаються. За цією ознакою лейкози діляться на лімфобластні або лімфоцитарні лейкози та мієлоїдні або мієлогенні лейкози: (i) лімфобластні або лімфоцитарні лейкози, що відрізняються тим, що злоякісні зміни відбуваються у таких клітинах мозку, які звичайно (у нормальному стані) розвиваються з утворенням лімфоцитів, які є клітинами імунної системи, що борються з інфекцією; (ii) мієлоїдні або мієлогенні лейкози, що відрізняються тим, що злоякісні зміни відбуваються в таких клітинах мозку, які звичайно (у нормальному стані) розвиваються з утворенням еритроцитів, деяких інших типів лейкоцитів і тромбоцитів.

Усередині цих основних груп є кілька підгруп, включаючи, але без обмеження, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В лімфоцитів (ALL з клітин-попередників В-лімфоцитів; також відомий як лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В-лімфоцитів), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний мієлогенний лейкоз (CML) і волосяноклітинний лейкоз (HCL). Відповідно до цього відповідно до деяких варіантів даний винахід припускає спосіб лікування гострого лімфобластного лейкозу (ALL), гострого лімфобластного лейкозу з клітин-попередників В лімфоцитів (ALL з клітин-попередників В-лімфоцитів; також відомого як лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В-лімфоцитів), гострого мієлогенного лейкозу (AML), хронічного мієлогенного лейкозу (CML) і волосяноклітинного лейкозу (HCL) у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення цьому суб'єктові деякої кількості Сполуки 1. Відповідно до деяких варіантів лейкоз являє собою рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, лейкоз. Відповідно до деяких варіантів лейкоз являє собою рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), Відповідно до деяких варіантів лейкоз являє собою рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В лімфоцитів (ALL з клітин-попередників В-лімфоцитів; також відомий як лімфобластний лейкоз з клітин-попередників В-лімфоцитів), рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, гострий мієлогенний лейкоз (AML), рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, хронічний мієлогенний лейкоз (CML) або рецидивуючий або такий, що не піддається лікуванню, волосяноклітинний лейкоз (HCL).

Для кожного з вищевказаних патологічних станів відомі симптоми, діагностичні тести та прогностичні тести. Див., наприклад, "Harrison's Principles of Internal Medicine©", 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24), і класифікаційну систему

"Revised European American Lymphoma" (REAL) (див., наприклад, веб сайт (website), що підтримується Національним інститутом раку).

Для встановлення інтервалу терапевтично ефективних доз необоротних інгібіторів Btk, таких як Сполука 1, для лікування кожного з вищевказаних захворювань використовують різні тваринні моделі.

Терапевтичну ефективність Сполуки 1 для кожного з вищенаведених захворювань можна оптимізувати у процесі лікування. Наприклад, можна провести діагностичну оцінку суб'єкта, що проходить лікування, щоб встановити зв'язок ослаблення симптомів захворювання або патологій з інгібуванням *in vivo* Btk активності, що досягається при введенні даної дози Сполуки 1. Для визначення *in vivo* активності Btk можна використати клітинні аналізи, відомі з рівня техніки, за наявності або під час відсутності необоротного інгібітору Btk. Наприклад, оскільки активована Btk фосфорильована за залишком тирозину 223 (Y223) і тирозину 551 (Y551), можна застосовувати фосфоспецифічне імуноцитохімічне фарбування Р-Y223 або Р-Y551-позитивних клітин для виявлення або кількісного визначення активації Btk у популяції клітин (наприклад, аналізом методом FACS пофарбованих клітин у порівнянні з незабарвленими). Див., наприклад, Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 2221-2226. Таким чином, кількість інгібітору Btk, що вводиться суб'єктові, при необхідності можна підвищувати або знижувати, щоб підтримувати оптимальний рівень інгібування Btk для лікування хворобливого стану суб'єкта.

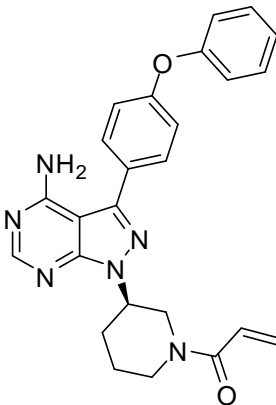
Сполука 1 може необоротно інгібувати Btk і може застосовуватися для лікування ссавців, що страждають патологічними станами або захворюваннями, що залежать від тирозинкінази Брутона або такими, що опосередковується тирозинкіназою Брутона, включаючи, але без обмеження, аутоімунні та інші запальні захворювання. Сполука 1 виявило ефективність відносно широкого ряду захворювань і патологічних станів, описаних у даній заявці.

Відповідно до деяких варіантів Сполуку 1 застосовують для одержання лікарського засобу для лікування якого-небудь із вищеописаних патологічних станів (наприклад, аутоімунних захворювань, запальних захворювань, алергійних розладів, В-клітинних проліферативних розладів або тромбоемболічних захворювань).

Сполука 1 та її фармацевтично прийнятні солі

Інгібітор Btk за даним винаходом (тобто Сполука 1) є селективною стосовно Btk і кіназ, що містять цистеїновий залишок у положенні амінокислотної послідовності тирозинкінази, що гомологічно положенню залишку цистеїна 481 в амінокислотній послідовності Btk. Інгібітор Btk може утворювати ковалентний зв'язок з Cys 481 в Btk (наприклад, за реакцією Михаєля).

Термін "Сполука 1" або назва "1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он" або "1-((3R)-3-[4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он" або "2-пропен-1-он, 1-[(3R)-3-[4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]-1-піперидиніл-", або ібрутиніб, або будь-яка інша підходяща назва, відноситься до сполуки наступної структури:



Сполука 1 утворює безліч фармацевтично прийнятних солей, які включають:

- кислотні адитивні солі (солі приєднання кислот), що утворюються реакцією Сполуки 1 з органічними кислотами, які включають аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, фенілзаміщені алканові кислоти, гідроксилвмісні алканові кислоти, алкандіові кислоти, ароматичні кислоти, аліфатичні та ароматичні сульфонові кислоти, амінокислоти і т.д. та включають, наприклад, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту і т.п.;

- кислотні адитивні солі (солі приєднання кислот), що утворюються реакцією Сполуки 1 з неорганічними кислотами, які включають хлористоводневу (соляну) кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, йодистоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, фосфорну кислоту і т.п.

5 Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосовно до Сполуки 1 означає сіль Сполуки 1, що не викликає помітного подразнення у ссавця, якому вона вводиться, і практично не "скасовує" біологічної активності та властивостей сполуки.

Варто розуміти, що термін "фармацевтично прийнятна сіль" включає розчинник-адитивні форми (сольвати). Сольвати містять стехіометричні кількості розчинника та утворюються у процесі утворення або виділення в таких розчинниках, як вода, етанол, метанол, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), діізопропіловий ефір (DIPE), етилацетат, ізопропілацетат, ізопропіловий спирт, метилізобутилкетон (MIBK), метилетилкетон (MEK), ацетон, нітрометан, тетрагідрофуран (THF), дихлорметан (DCM), діоксан, гептани, толуол, анізол, ацетонітрил і т.п. В одному аспекті сольвати утворюються при використанні таких розчинників, але без обмеження, як розчинник (розчинники) Класу 3. Класи розчинників визначені, наприклад, на Міжнародній конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для медичного застосування (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) у доповіді "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005). Гідрати утворюються, коли розчинником є вода, а спирт-адитивні форми утворюються, коли розчинник являє собою спирт. Відповідно до деяких варіантів сольвати Сполуки 1, або її фармацевтично прийнятні солі, легко отримуються або утворюються способами за даним винаходом. Відповідно до деяких варіантів сольвати Сполуки 1 є безводними. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 або її фармацевтично прийнятні солі існують у несольватованій формі. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 або її фармацевтично прийнятні солі існують у несольватованій формі і є безводними.

Відповідно до інших варіантів Сполука 1 або її фармацевтично прийнятну сіль одержують у різних формах, включаючи, але без обмеження, аморфну фазу, кристалічні форми, здрібнені форми, і у формі наночасток. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, є аморфною. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, є аморфною і безводною. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, є кристалічною. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, є кристалічною і безводною.

Відповідно до деяких варіантів Сполуку 1 одержують як описано в патенті США № 7,514,444.

Аморфна Сполука 1

35 Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є аморфною і безводною. Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є аморфною. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма Сполуки 1 (XRPD) показує відсутність кристалічної структури.

Сполука 1, Форма А

40 Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми А. Кристалічну Форму А Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 1;

45 (б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2Тета, рівних $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ й $21.6 \pm 0.1^\circ$;

(в) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня;

50 (г) практично така сама порошкова рентгенограма (XRPD) після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня;

(д) ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 2;

(е) вІЧК (IR)-спектрі є слабкі смуги з частотою, приблизно 1584 см^{-1} , приблизно 1240 см^{-1} , приблизно 1147 см^{-1} , приблизно 1134 см^{-1} , приблизно 1099 см^{-1} і приблизно 1067 див^{-1} ;

(ж) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 3;

55 (з) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 4;

(и) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з 154°C і піком (максимумом) приблизно при 157°C та екзотермічним ефектом приблизно при 159°C ;

(к) відсутність гігроскопічності;

60 (л) експериментальна величина розчинності у воді приблизно 0.013 мг/мл при рН близько 8;

або

(м) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше трьома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше чотирма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше п'ятьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше шістьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше сімома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше вісьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше дев'ятьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується щонайменше десятьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (л). Відповідно до деяких варіантів Форма А Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. від (а) до (л).

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми А практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 1. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми А має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ та $21.6 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми А залишається практично такою самою після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми А залишається практично такою самою після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня.

Згідно з деякими варіантами ІЧ (IR)-спектр Форми А практично аналогічний ІЧ-спектру, представленою на Фіг. 2. Відповідно до деяких варіантів в ІЧ (IR)-спектрі Форми А є слабкі смуги з частотою, приблизно 1584 см^{-1} , приблизно 1240 см^{-1} , приблизно 1147 см^{-1} , приблизно 1134 см^{-1} , приблизно 1099 см^{-1} і приблизно 1067 см^{-1} .

Відповідно до деяких варіантів DSC термограма Форми А практично аналогічна DSC термограмі, представленій на Фіг. 3. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми А практично аналогічна TGA-термограмі, представленій на Фіг. 4. Відповідно до деяких варіантів на DSC-термограмі Форми А спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з 154°C з піком (максимумом) приблизно при 157°C та екзотермічний ефект приблизно при 159°C .

Відповідно до деяких варіантів Форма А не є гігроскопічною.

Відповідно до деяких варіантів експериментальна величина розчинності Форми А у воді дорівнює приблизно 0.013 мг/мл при pH близько 8.

Відповідно до деяких варіантів Форму А одержували (кристалізацією) з етилацетату, ізопропілацетату, тетрагідрофурану, метилізобутилкетону (MIBK), метилетилкетону (MEK), нітрометану, метанолу, етанолу, ацетонітрилу, діоксану, метил-трет-бутилового ефіру (MTBE), анізолу, ацетону, гептанів, суміші метанол/вода або суміші ацетон/гептан.

Відповідно до деяких варіантів Форма А є несольватованою. Відповідно до деяких варіантів Форма А є безводною.

Сполука 1, Форма В

Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми В. Кристалічну Форму В Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 5;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ та $20.8 \pm 0.1^\circ$;

(в) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня;

(г) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама після зберігання при 25 °C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня;

(д) ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 6;

(е) в ІЧ (IR)-спектрі є слабкі смуги з частотою, приблизно 1586 cm^{-1} , приблизно 1573 cm^{-1} , приблизно 1562 cm^{-1} , приблизно 1229 cm^{-1} , приблизно 1141 cm^{-1} , приблизно 1103 cm^{-1} , приблизно 1056 cm^{-1} і приблизно 1033 cm^{-1} ;

(ж) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 7;

(з) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 8;

(и) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з 99-154 °C і піком (максимумом) приблизно при 115-118 °C;

(к) експериментальна величина розчинності у воді приблизно 0.0096 мг/мл при pH близько 7.42;

або

(л) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше трьома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше чотирма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше п'ятьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше шістьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше сімома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше вісьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується щонайменше дев'ятьма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (к). Відповідно до деяких варіантів Форма В Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. від (а) до (к).

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми В має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 5. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми В має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ й $20.8 \pm 0.1^\circ$. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми В залишається практично такою самою після зберігання при 40 °C та відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми В залишається практично такою самою після зберігання при 25 °C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня.

Згідно з деякими варіантам ІЧ (IR)-спектр практично аналогічний ІЧ-спектру, представленому на Фіг. 6. Відповідно до деяких варіантів в ІЧ (IR)-спектрі Форми В є слабкі смуги з частотою, приблизно 1586 cm^{-1} , приблизно 1573 cm^{-1} , приблизно 1562 cm^{-1} , приблизно 1229 cm^{-1} , приблизно 1141 cm^{-1} , приблизно 1103 cm^{-1} , приблизно 1056 cm^{-1} і приблизно 1033 cm^{-1} .

Відповідно до деяких варіантів DSC термограма Форми В практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 7. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми В практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 8. Відповідно до деяких варіантів на DSC-термограмі Форми В спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з 99-106 °C з піком (максимумом) приблизно при 115-118 °C.

Відповідно до деяких варіантів експериментальна величина розчинності Форми В у воді дорівнює приблизно 0.0096 мг/мл при pH близько 7.42.

Відповідно до деяких варіантів Форму В одержували (кристалізацією) з метанолу та води.

Відповідно до деяких варіантів Форма В є несольватованою. Відповідно до деяких варіантів Форма В є безводною.

Сполука 1, Форма С

Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми С. Кристалічну Форму С Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 9;

5 (б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.0 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.7 \pm 0.1^\circ$, $18.2 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.3 \pm 0.1^\circ$, $22.1 \pm 0.1^\circ$ й $22.9 \pm 0.1^\circ$;

(в) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 10;

(г) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 11;

10 (д) DSC-термограма з ендотермічним ефектом починаючи приблизно з $134-135^\circ\text{C}$ і піком (максимумом) приблизно при $137-139^\circ\text{C}$;

або

(е) їхні комбінації.

15 Відповідно до деяких варіантів Форма С Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (д). Відповідно до деяких варіантів Форма С Сполуки 1 характеризується щонайменше трьома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (д). Відповідно до деяких варіантів Форма С Сполуки 1 характеризується щонайменше чотирма властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (д). Відповідно до деяких варіантів Форма С Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. від (а) до (д).

20 Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми С має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 9. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми С має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.0 \pm 0.1^\circ$, $14.0 \pm 0.1^\circ$, $15.7 \pm 0.1^\circ$, $18.2 \pm 0.1^\circ$, $19.1 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.3 \pm 0.1^\circ$, $22.1 \pm 0.1^\circ$ і $22.9 \pm 0.1^\circ$.

25 Відповідно до деяких варіантів DSC термограма Форми С практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 10. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми С практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 11. Відповідно до деяких варіантів на DSC-термограмі Форми С спостерігається ендотермічний ефект починаючи приблизно з $134-135^\circ\text{C}$ з піком (максимумом) приблизно при $137-139^\circ\text{C}$.

30 Відповідно до деяких варіантів Форму С одержували (кристалізацією) з метанолу та води. Відповідно до деяких варіантів Форму С одержували (кристалізацією) з метанолу.

Відповідно до деяких варіантів Форма С є несольватованою. Відповідно до деяких варіантів Форма С є безводною.

Сполука 1, Форма D

35 Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми D. Кристалічну Форму D Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

40 (а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 12;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.2 \pm 0.1^\circ$, $8.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $14.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $21.0 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ й $22.4 \pm 0.1^\circ$;

45 (в) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 13;

або

(е) їхні комбінації.

50 Відповідно до деяких варіантів Форма D Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (в). Відповідно до деяких варіантів Форма D Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. (а) (б) і (в).

55 Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми D має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 12. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) кристалічної Форми D має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.2 \pm 0.1^\circ$, $8.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $14.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $21.0 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ та $22.4 \pm 0.1^\circ$.

Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми D практично аналогічна TGA -термограмі, представлений на Фіг. 13.

Відповідно до деяких варіантів Форму D одержували (кристалізацією) з метилізобутилкетона (MIBK). Відповідно до деяких варіантів Форма D є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів Форма D сольватована метилізобутилкетаном.

Сполука 1, Форма E

Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми E. Кристалічну Форму E Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 14;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.8 \pm 0.1^\circ$, $8.8 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.1 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.5 \pm 0.1^\circ$, $21.6 \pm 0.1^\circ$ й $25.2 \pm 0.1^\circ$;

(в) DSC-термограма практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 15;

(г) термогравіметрична (TGA) крива (термограма) практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 15;

або

(д) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів Форма E Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (г). Відповідно до деяких варіантів Форма E Сполуки 1 характеризується щонайменше трьома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (г). Відповідно до деяких варіантів Форма E Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. від (а) до (г).

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми E має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 14. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми E має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.8 \pm 0.1^\circ$, $8.8 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.1 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.5 \pm 0.1^\circ$, $21.6 \pm 0.1^\circ$ і $25.2 \pm 0.1^\circ$.

Відповідно до деяких варіантів DSC термограма Форми E практично аналогічна DSC термограмі, представлений на Фіг. 15. Відповідно до деяких варіантів термогравіметрична (TGA) крива (термограма) Форми E практично аналогічна TGA-термограмі, представлений на Фіг. 15.

Відповідно до деяких варіантів Форму E одержували (кристалізацією) з толуолу.

Відповідно до деяких варіантів Форма E є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів Форма E сольватована толуолом.

Сполука 1, Форма F

Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 є кристалічною (має кристалічну структуру). Відповідно до деяких варіантів Сполука 1 являє собою сполуку кристалічної Форми F. Кристалічну Форму F Сполуки 1 характеризує щонайменше одна з нижченаведених властивостей:

(а) порошкова рентгенограма (XRPD) практично така, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 16;

(б) порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2 Тета, рівних $6.2 \pm 0.1^\circ$, $10.1 \pm 0.1^\circ$, $17.6 \pm 0.1^\circ$, $18.6 \pm 0.1^\circ$, $20.0 \pm 0.1^\circ$, $20.4 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $22.4 \pm 0.1^\circ$, $23.0 \pm 0.1^\circ$, $23.2 \pm 0.1^\circ$, $24.4 \pm 0.1^\circ$, $25.1 \pm 0.1^\circ$, $27.6 \pm 0.1^\circ$, $29.3 \pm 0.1^\circ$ й $29.7 \pm 0.1^\circ$;

(в) параметри елементарної комірки практично рівні наведеним нижче параметрам при 100(2) K:

Кристалічна система		Триклинна			
Просторова група	P1	a	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		b	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		c	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Щільність (обчислена)	1.308 Мг/м ³				
Коефіцієнт поглинання	0.726 мм ⁻¹				
Довжина хвилі	1.54178 Å				
F(000)	518				

або

(г) їхні комбінації.

Відповідно до деяких варіантів Форма F Сполуки 1 характеризується щонайменше двома властивостями, вибраними з властивостей, перерахованих у пп. від (а) до (в). Відповідно до деяких варіантів Форма F Сполуки 1 характеризується властивостями, перерахованими в пп. (а), (б) і (в).

Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми F має практично такий самий патерн, що й порошкова рентгенограма, представлена на Фіг. 16. Відповідно до деяких варіантів порошкова рентгенограма (XRPD) Форми F має характеристичні піки при значеннях кута 2 Тета, рівних $6.2 \pm 0.1^\circ$, $10.1 \pm 0.1^\circ$, $17.6 \pm 0.1^\circ$, $18.6 \pm 0.1^\circ$, $20.0 \pm 0.1^\circ$, $20.4 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $22.4 \pm 0.1^\circ$, $23.0 \pm 0.1^\circ$, $23.2 \pm 0.1^\circ$, $24.4 \pm 0.1^\circ$, $25.1 \pm 0.1^\circ$, $27.6 \pm 0.1^\circ$, $29.3 \pm 0.1^\circ$ й $29.7 \pm 0.1^\circ$.

Відповідно до деяких варіантів параметри елементарної комірки кристалічної Форми E практично рівні наведеним нижче параметрам при 100(2) K:

Кристалічна система	Триклинна				
Просторова група	P1	a	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		b	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		c	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Щільність (обчислена)	1.308 Мг/м ³				
Коефіцієнт поглинання	0.726 мм ⁻¹				
Довжина хвилі	1.54178 Å				
F(000)	518				

Відповідно до деяких варіантів Форму E одержували (кристалізацією) з метанолу.

Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма F є сольватованою. Відповідно до деяких варіантів кристалічна Форма F сольватована метанолом.

Одержання кристалічних форм

Відповідно до деяких варіантів кристалічні форми 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону одержують як викладено в розділі Приклади. Слід зазначити, що температури та інші умови реакцій, представлених у даній заявці, можуть мінятися.

Застосовні розчинники

Терапевтичні агенти, які можуть вводитися ссавцям, таким як людина, варто готувати відповідно до нижченаведених нормативних рекомендацій. Такі регульовані державою рекомендації відомі як Посібник з належної виробничої практики (GMP). У керівництві GMP зазначені прийнятні рівні домішок, що містяться в активних терапевтичних агентах, наприклад, такі як залишкова кількість розчинника в кінцевому продукті. Кращими розчинниками є такі розчинники, які придатні для застосування в підприємствах, що працюють за стандартами GMP, і узгоджуються з особливостями промислової безпеки. Групи розчинників визначені, наприклад, на Міжнародній конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для медичного застосування (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)) у доповіді "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005).

Розчинники діляться на три класи. Розчинники Класу 1 є токсичними та їхнє застосуванням не рекомендується. Що стосується розчинників Класу 2, то їхнє застосування при одержанні терапевтичного агента варто обмежувати. Розчинники Класу 3 являють собою малотоксичні розчинники зі зниженим ризиком для здоров'я людини. Дані для розчинників Класу 3 показують, що при вивченні безпосередніх ефектів препарату та при нетривалих дослідженнях вони менш токсичні й показують негативні результати в дослідженнях генотоксичності.

Розчинники Класу 1, яких варто уникати, включають: бензол; чотири хлористий вуглець; 1,2-дихлоретан; 1,1-дихлоретан та 1,1,1-трихлоретан.

Приклади розчинників Класу 2 включають: ацетонітрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлоретан, дихлорметан, 1,2-диметоксиетан, N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, 2-етоксиетанол, етиленгліколь, формамід, гексан, метанол, 2-метоксиетанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпіролідін, нітрометан, піридин, сульфолан, тетралін, толуол, 1,1,2-трихлоретан і ксилол.

Розчинники Класу 3, які мають малу токсичність, включають: оцтову кислоту, ацетон, анізол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметиловий ефір (МТБЕ), кумол, диметилсульфоксид, етанол, етилацетат, етиловий ефір, етилформіат, мурашину кислоту, гептан, ізобутилацетат, ізопропілацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилетилкетон,

метилізобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропілацетат і тетрагідрофуран.

Залишкові розчинники в активних фармацевтичних інгредієнтах (активних фармацевтичних субстанціях (АФІ, АФС, АПІs)) пояснюються способом одержання АПІ. У ряді випадків розчинники неможливо повністю видалити методами, що застосовуються на практиці. Правильний підбір розчинника для синтезу АПІs може підвищити вихід або визначити характеристики, такі як форма кристала, ступінь чистоти та розчинність. Отже, розчинник є найважливішим показником у процесі синтезу.

Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять Сполуку 1, включають органічний розчинник (органічні розчинники). Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять Сполуку 1, містять залишкові кількості органічного розчинника (органічних розчинників). Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять Сполуку 1, містять залишкові кількості органічного розчинника Класу 3. Відповідно до деяких варіантів органічний розчинник являє собою органічний розчинник Класу 3. Відповідно до деяких варіантів органічний розчинник Класу 3 вибраний з групи, що складається з оцтової кислоти, ацетону, анізолу, 1-бутанолу, 2-бутанолу, бутилацетату, трет-бутилметилового ефіру, кумолу, диметилсульфоксиду, етанолу, етилацетату, етилового ефіру, етилформіату, мурашиної кислоти, гептану, ізобутилацетату, ізопропілацетату, метилацетату, 3-метил-1-бутанолу, метилетилкетону, метилізобутилкетону, 2-метил-1-пропанолу, пентану, 1-пентанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу, пропілацетату та тетрагідрофурану. Відповідно до деяких варіантів органічний розчинник Класу 3 вибраний з етилацетату, ізопропілацетату, трет-бутилметилового ефіру, гептану, ізопропанолу та етанолу.

Деякі терміни

Якщо не зазначене інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються у даній заявці, мають таке саме значення, що відоме спеціалісту в даній області, до якої відноситься заявлений об'єкт даного винаходу.

Варто мати на увазі, що наведений вище загальний опис і наступний докладний опис є тільки зразковими та дані тільки для пояснення, і вони не обмежують сутність даного винаходу.

У даній заявці використання однини включає и множину, якщо не обговорене інше. Слід зазначити, що використання в описі та формулі винаходу термінів в однині включає ці терміни в множині, якщо з контексту не треба явно інше. У даній заявці застосування союзу "або" означає "та/або", якщо не обговорене інше. Крім того, застосування терміна "що включає", а також інших схожих термінів, таких як "включають", "включає" та "включений" не є обмежувальним.

Заголовки розділів, наведених у даній заявці, дані тільки для зручності та їх не слід розглядати як обмежуючі описаний об'єкт винаходу. Всі документи або частини документів, на які дані посилання в даній заявці, включаючи, але без обмеження, патенти, заявки на патент, статті, книги, підручники та монографії, повністю включені в дану заявку для будь-якої мети за допомогою посилання.

Термін "прийнятний" або "фармацевтично прийнятний" стосовно до препарату, композиції або інгредієнту в даному контексті означає "що не робить постійного шкідливого впливу на загальний стан здоров'я пацієнта, що проходить лікування" або "не скасовує біологічної активності або властивостей сполуки і є порівняно нетоксичним".

У даному контексті термін "агоніст" відноситься до сполуки, у результаті наявності якої проявляється біологічна активність білка, така сама, як і біологічна активність, обумовлена наявністю природного ліганда для білка, наприклад, як у випадку Btk.

У даному контексті термін "частковий агоніст" відноситься до сполуки, у результаті наявності якого проявляється біологічна активність білка того самого типу, що й біологічна активність, обумовлена наявністю природного ліганда для білка, але менша за величиною.

У даному контексті термін "антагоніст" відноситься до сполуки, наявність якої призводить до зниження величини біологічної активності білка. Відповідно до деяких варіантів наявність антагоніста призводить до повного інгібування біологічної активності білка, наприклад, як у випадку Btk. Відповідно до деяких варіантів антагоніст означає інгібітор.

У даному контексті термін "зменшення інтенсивності (ослаблення)" симптомів конкретного захворювання, порушення або стану за допомогою введення конкретної сполуки або фармацевтичної композиції відноситься до будь-якого зменшення тяжкості, затримувannya початку, уповільненню прогресування або зменшенню тривалості, постійним або тимчасовим, стійким або випадковим, які можна пояснити або зв'язати з введенням сполуки або композиції.

Термін "біодоступність" відноситься до кількості, виражених у вагових відсотках від дози сполук, що вводяться за даним винаходом, таких як сполука Формули (1), що доставляється в загальний кровотік досліджуваної тварини або людини. Сумарний вплив ($AUC_{(0-\infty)}$) ліків після внутрішньовенного введення зазвичай визначається як 100 % біодоступність (F %). Термін

"пероральна біодоступність" означає ступінь, до якої сполуки за даним винаходом, такі як сполуки Формули (1), всмоктуються в загальний кровотік, коли фармацевтичну композицію вводять перорально, у порівнянні з внутрішньовенним введенням.

Вислів "концентрація в плазмі крові", "плазматична концентрація" відноситься до концентрації сполук Формули (1) у плазмі крові суб'єкта. Зрозуміло, що концентрація сполук Формули (1) може помітно мінятися від суб'єкта до суб'єкта внаслідок варіабельності метаболізму та/або можливих взаємодій з іншими терапевтичними агентами. Відповідно до одного варіанта даного винаходу концентрація в плазмі крові сполук Формули (1) може мінятися від суб'єкта до суб'єкта. Подібним чином від суб'єкта до суб'єкта можуть мінятися такі значення, як максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) або час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}), або загальна площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу ($AUC_{(0-\infty)}$). Внаслідок цієї варіабельності необхідна кількість, що становить "терапевтично ефективну кількість" сполуки Формули (1), може мінятися від суб'єкта до суб'єкта.

Термін "тирозинкіназа Брутона" у даному контексті відноситься до тирозинкінази Брутона *Homo sapiens*, описаної, наприклад, у патенті США № 6,326,469 (№ доступу в GenBank NP_000052).

Термін "гомолог тирозинкінази Брутона", що використовується у даній заявці, відноситься до ортологів тирозинкінази Брутона, наприклад, до ортологів в організмі миші (GenBank Acession No. AAB47246), собаки (GenBank Acession No. XP_549139), пацюка (GenBank Acession No. NP_001007799), курчати (GenBank Acession No. NP_989564) або смугастої перцини (GenBank Acession No. XP_698117), і білкам злиття кожного із зазначених вище ортологів, які проявляють активність тирозинкінази відносно одного або більше субстратів тирозинкінази Брутона (наприклад, пептидного субстрату, що містить амінокислотну послідовність "AVLESEELYSSARQ").

Припускається, що терміни "спільне введення (застосування)" і т.п. у даному контексті охоплюють введення вибраних терапевтичних агентів одному пацієнтові й включають схеми лікування, у яких агенти вводять одним або різними способами введення або в той саме, або в різний час.

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" у даному контексті відносяться до достатньої кількості агента, що вводиться, або сполуки, що полегшує певною мірою один або більше симптомів захворювання або стану, що підлягає лікуванню. Результатом може явитися зменшення або ослаблення проявів, симптомів або будь-яка інша бажана зміна біологічної системи. Наприклад, "ефективна кількість" для терапевтичного застосування означає кількість композиції, що містить сполуку за винаходом, необхідну для забезпечення клінічно значимого зменшення (ослаблення) симптомів захворювання без невинуватених побічних ефектів. Підходяща "ефективна кількість" у кожному індивідуальному випадку можна визначати такими методами, як дослідження з ескалацією дози. Термін "терапевтично ефективна кількість" включає, наприклад, профілактично ефективну кількість. "Ефективна кількість" сполуки за даним винаходом означає кількість, ефективну для досягнення бажаного фармакологічного ефекту або терапевтичного поліпшення без невинуватених побічних ефектів. Зрозуміло, що "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" може мінятися від суб'єкта до суб'єкта залежно від зміни метаболізму сполуки Формули (1), віку, ваги, загального стану суб'єкта, що проходить лікування, тяжкості захворювання, що лікується, та думки лікаря. Наприклад, терапевтично ефективну кількість можна визначати, проводячи стандартні експерименти, включаючи, але без обмеження клінічні випробування з ескалацією дози.

Терміни "підсилювати" або "посилення" означають підвищення або пролонгування або активності, або тривалості бажаного ефекту. Наприклад, "посилення" ефекту терапевтичних речовин відноситься до здатності підвищувати або пролонгувати або активність, або тривалість дії терапевтичних речовин при здійсненні лікування захворювання, розладу або патологічного стану. Вислів "кількість, ефективна для посилення" у даному контексті відноситься до кількості, адекватній для посилення ефекту терапевтичного агента при лікуванні захворювання, розладу або патологічного стану. У застосуванні до пацієнта кількості, ефективні для цього застосування, залежать від ваги та плинності захворювання, розладу або патологічного стану, попереднього лікування, стану здоров'я пацієнта та реакції на ліки та судження лікаря.

Термін "гомологічний цистеїн", що використовується у даній заявці, відноситься до залишку цистеїну, що перебуває в такому положенні в послідовності, що гомологічно залишку цистеїну в положенні 481 тирозинкінази Брутона, як описано в даній заявці. Наприклад, цистеїн 482 являє собою цистеїн, гомологічний цистеїну ортолога тирозинкінази Брутона пацюка, тирозин 479 гомологічний цистеїну ортолога тирозинкінази Брутона курчати та цистеїн 481 гомологічний цистеїну ортолога тирозинкінази Брутона смугастої перцини. В іншому прикладі гомологічний

цистеїн ТХК, представника сімейства кіназ Тес, близького до тирозину Брутона, являє собою Cys 350. Див. також вирівнювання послідовностей тирозинкіназ (ТК), опубліковані на сайті kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

Термін "ідентичний" у даному контексті відноситься до двох або більше однакових послідовностей або підпослідовностей. Крім цього, термін "практично (за суттю) ідентичний" у даному контексті відноситься до двох або більше послідовностей, які мають якийсь процентний вміст однакових послідовних ланок, при порівнянні й вирівнюванні за максимальною відповідністю у вікні порівняння або в певній області за визначенням за допомогою алгоритмів порівняння або вирівнювання вручну й візуальним дослідженням. Наприклад, дві або більше послідовності можуть бути "практично ідентичними", якщо послідовні ланки приблизно на 60 % ідентичні, приблизно на 65 % ідентичні, приблизно на 70 % ідентичні, приблизно на 75 % ідентичні, приблизно на 80 % ідентичні, приблизно на 85 % ідентичні, приблизно на 90 % ідентичні або приблизно на 95 % ідентичні в конкретній області. Ідентичність послідовностей може спостерігатися на ділянці довжиною щонайменше 75-100 послідовних ланок, на ділянці довжиною близько 50 послідовних ланок, або, де не зазначена кількість ланок, по всій довжині послідовності. Це визначення також відноситься до послідовності, комплементарній до послідовності, що тестується. Наприклад, дві або більше поліпептидні послідовності є ідентичними, коли амінокислотні залишки однакові, у той час як дві або більше поліпептидні послідовності є "практично ідентичними", якщо амінокислотні залишки ідентичні приблизно на 60 %, ідентичні приблизно на 65 %, ідентичні приблизно на 70 %, ідентичні приблизно на 75 %, ідентичні приблизно на 80 %, ідентичні приблизно на 85 %, ідентичні приблизно на 90 % або ідентичні приблизно на 95 % у конкретній області. Ідентичність може спостерігатися на ділянці довжиною щонайменше 75-100 послідовних ланок, на ділянці довжиною близько 50 послідовних ланок, або, де не зазначена кількість ланок, по всій довжині поліпептидної послідовності. Далі, дві або більше полінуклеотидні послідовності є ідентичними, коли нуклеотидні залишки однакові, у той час як дві або більше полінуклеотидні послідовності є "практично ідентичними", якщо нуклеотидні залишки ідентичні приблизно на 60 %, ідентичні приблизно на 65 %, ідентичні приблизно на 70 %, ідентичні приблизно на 75 %, ідентичні приблизно на 80 %, ідентичні приблизно на 85 %, ідентичні приблизно на 90 % або ідентичні приблизно на 95 % у конкретній області. Ідентичність може спостерігатися на ділянці довжиною щонайменше 75-100 послідовних ланок, на ділянці довжиною близько 50 послідовних ланок, або, де не зазначена кількість ланок, по всій довжині полінуклеотидної послідовності.

Терміни "інгібує", "інгібування" або "інгібітор" кінази в даному контексті відноситься до інгібування фосфотрансферазної активності ферменту.

Термін "необоротний інгібітор" у даному контексті відноситься до сполуки, що, при контакті з цільовим білком (наприклад, кіназою), викликає утворення нового ковалентного зв'язку з білком або в білку, при цьому одна або більше біологічних активностей цільового білка (наприклад, фосфотрансферазна активність) знижується або анулюється незалежно від наступної наявності або відсутності необоротного інгібітору. Навпроти, оборотний інгібітор при контакті з цільовим білком не викликає утворення нового ковалентного зв'язку з білком або усередині білка та, отже, може асоціювати з цільовим білком і дисоціювати від цільового білка.

Термін "необоротний інгібітор Btk" у даному контексті відноситься до інгібітору Btk, що може утворювати ковалентний зв'язок з амінокислотним залишком Btk. Відповідно до одного варіанта необоротний інгібітор Btk може утворювати ковалентний зв'язок з залишком Cys в Btk; відповідно до конкретних варіантів необоротний інгібітор може утворювати ковалентний зв'язок з залишком Cys 481 Btk або з цистеїновим залишком у гомологічному відповідному положенні іншої тирозинкінази.

Термін "виділений" у даному контексті відноситься до відділеного відповідного компонента, що представляє інтерес, який відділений від компонентів, що не представляють інтерес. Виділені речовини можуть бути або в сухому, або в напівсухому стані, або у вигляді розчину, включаючи, але без обмеження, водяний розчин. Виділений компонент може бути в гомогенному стані або виділений компонент може бути частиною фармацевтичної композиції, що містить додаткові фармацевтично прийнятні носії та/або ексципієнти. Наприклад, нуклеїнові кислоти або білки є "виділеними", коли такі нуклеїнові кислоти або білки не містять щонайменше деяких клітинних компонентів, з якими вони асоційовані в природному стані, або, коли такі нуклеїнові кислоти концентровані щонайменше до концентрації, більш високої, ніж їхня концентрація в *in vivo* або *in vitro* продукті. Також, наприклад, ген є виділеним, якщо він ви(від)ділений з (від) відкритих рамок читування, які фланкують ген і кодуєть білок, відмінний від білка, що кодується цільовим геном.

Термін "модулювати" у даному контексті означає взаємодіяти з мішенню, або прямо, або опосередковано, таким чином, щоб змінювати активність мішені, у тому числі, наприклад, підвищувати активність мішені, інгібувати активність мішені, обмежувати активність мішені або продовжувати активність мішені.

5 Термін "модулятор" у даному контексті відноситься до сполуки, що міняє активність молекули. Наприклад, модулятор може підвищувати або знижувати величину певної активності молекули в порівнянні з величиною активності під час відсутності модулятора. Відповідно до деяких варіантів модулятор означає інгібітор, що знижує величину однієї або більше активностей молекули. Відповідно до деяких варіантів інгібітор повністю виключає одну або
10 більше активностей молекули. Відповідно до деяких варіантів модулятор означає активатор, що підвищує величину щонайменше одного виду активності молекули. Відповідно до деяких варіантів під час відсутності модулятора активність не проявляється.

Термін "профілактично ефективна кількість" у даному контексті відноситься до кількості композиції, що вводить пацієнтові, у якого до відомого ступеня проявляються один або більше симптомів захворювання, патологічного стану або розладу, що підлягає лікуванню. При
15 профілактичному застосуванні такі кількості можуть залежати від стану здоров'я пацієнта, його ваги та т.п. Спеціаліст у даній області техніки вважає, що варто визначати такі профілактично ефективні кількості за допомогою стандартних експериментів, включаючи, але без обмеження, клінічні випробування з ескалацією дози.

20 Термін "суб'єкт" у даному контексті відноситься до тварини, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Наприклад, суб'єктом може бути, але без обмеження, ссавець, включаючи, але без обмеження, людину.

У даному контексті термін "цільова активність" відноситься до біологічної активності, що може модулюватися селективним модулятором. Деякі приклади цільової активності включають,
25 але без обмеження, афіність зв'язування, сигнальну трансдукцію, ферментативну активність, ріст пухлини, запальні процеси або процеси, пов'язані з запаленням, і зменшення інтенсивності одного або більше симптомів, обумовлених захворюванням або патологічним станом.

У даному контексті термін "цільовий білок", "білок-мішень" відноситься до молекули або до фрагмента молекули білка, що здатні зв'язуватися селективно єдиною сполукою. Відповідно
30 до деяких варіантів цільовий білок являє собою Btk.

У даному контексті терміни "лікувати", "лікування" або "терапія" включають пом'якшення, ослаблення або зменшення інтенсивності симптомів захворювання або стану, попередження додаткових симптомів, зменшення інтенсивності або попередження метаболічної першопричини симптомів, інгібування захворювання або стану, наприклад, припинення прогресування
35 захворювання або стану, полегшення захворювання або стану, здатність викликати регресію захворювання або стану, полегшення стану, викликаного захворюванням або розладом, або припинення симптомів захворювання або патологічного стану. Терміни "лікувати", "лікування" або "терапія" включають, але без обмеження профілактичне та/або терапевтичне лікування.

У даному контексті IC_{50} відноситься до кількості, концентрації або дози конкретної сполуки, що тестується, при яких досягається 50 % інгібування максимальної відповіді, наприклад,
40 інгібування Btk, при проведенні аналізу, у якому кількісно визначається така відповідь.

У даному контексті EC_{50} відноситься до дози, концентрації або кількості конкретної сполуки, що тестується які проявляють дозозалежний ефект, рівний 50 % максимального прояву конкретної відповіді, що викликається, провокується або підсилюється конкретною сполукою,
45 що тестується.

Фармацевтична композиція/препарати

Фармацевтичні композиції можна готувати звичайним методом із застосуванням одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, що включають ексципієнти та допоміжні речовини, які полегшують готування препаратів з активних сполук для фармацевтичного застосування.
50 Відповідна лікарська форма залежить від обраного способу (шляху) введення. Будь-який із загальновідомих методів, носіїв та ексципієнтів можна застосовувати як прийнято в даній області техніки. Короткий опис фармацевтичних композицій, описаних у даній заявці, можна знайти, наприклад, у довідниках Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical
55 Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; і Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), які включені в даний винахід за допомогою посилання у всій повноті.

Термін "фармацевтична композиція", що використовується у даній заявці, відноситься до суміші сполуки Формули 1 з іншими хімічними компонентами, такими як носії, стабілізатори,
60

наповнювачі, диспергуючі агенти, суспендуючі агенти, загущуючі агенти та/або ексципієнти. Фармацевтична композиція полегшує введення сполуки за винаходом ссавцеві. При здійсненні способів лікування або застосування, описаних у даній заявці, терапевтично ефективні кількості сполуки Формули 1 вводяться у складі фармацевтичної композиції ссавцеві, у якого

спостерігається захворювання, розлад або стан, які потрібно лікувати. Переважно, коли ссавцем є людина. Терапевтично ефективна кількість може мінятися в широких межах залежно від ступеня серйозності захворювання, віку, і стану здоров'я суб'єкта, активності застосовуваної сполуки та інших факторів. Сполуки можуть використовуватися окремо або в комбінації з одним або більше терапевтичними агентами як компоненти суміші.

Термін "фармацевтична комбінація", що використовується у даній заявці, означає продукт, що утворюється в результаті змішування, або поєднання більше одного активного інгредієнта та включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів.

Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука Формули 1 та агент, що спільно вводиться, обоє вводяться пацієнтові одночасно у вигляді однієї порції або дози. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука Формули 1 та агент, що спільно вводиться, вводяться пацієнтові у вигляді окремих порцій або одночасно, паралельно або послідовно з нефіксованими інтервалами часу, при цьому таке введення забезпечує ефективні рівні двох сполук в організмі пацієнта. Це відноситься також до застосування коктейлів, наприклад, до ведення трьох або більше активних інгредієнтів.

Відповідно до деяких варіантів винаходу при одержанні твердих оральних лікарських форм у фармацевтичній композиції вводиться кристалічна сполука Формули 1. Відповідно до інших варіантів кристалічна сполука Формули 1 використовується для готування фармацевтичних композицій, що відрізняються від оральних твердих лікарських форм.

Фармацевтичні препарати за даним винаходом можна вводити суб'єктові багатьма способами, включаючи, але без обмеження, пероральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий), інтраназальний, трансбукальний, місцевий, ректальний або трансдермальний способи введення. Фармацевтичні препарати за даним винаходом включають, але без обмеження, водні дисперсії (дисперсії на водній основі), самоемульгуючі дисперсії, тверді розчини, дисперсії ліпосом (ліпосомальні дисперсії), аерозолі, тверді лікарські форми, порошки, препарати з миттєвим вивільненням, препарати з контрольованим вивільненням, легкоплавкі (швидко плавляться) препарати, таблетки, капсули, пігулки, препарати з затриманим вивільненням, препарати з пролонгованим вивільненням, препарати з пульсуючим вивільненням, препарати з безлічі окремих часток і змішані препарати з миттєвим і контрольованим вивільненням.

Фармацевтичні композиції, що включають сполуки за даним винаходом, можна одержувати звичайним способом, наприклад, таким як звичайні методи змішання, розчинення, грануляції, готування драже, відмулювання, емульгування, інкапсулювання, захоплення (уловлювання) або пресування.

Лікарські форми

Композиції за даним винаходом можна приготувати для введення суб'єктові будь-яким звичайним способом, включаючи, але без обмеження, пероральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний або внутрішньом'язовий), трансбукальний, інтраназальний, ректальний або трансдермальний шляхи введення. У даному контексті термін "суб'єкт" вживається для позначення тварини, переважно, ссавця, включаючи людину та відмінного від людини ссавця. Терміни пацієнт і суб'єкт можуть вживатися як синоніми.

Далі, фармацевтичні композиції за даним винаходом, які включають сполуку Формули (1), можна приготувати у вигляді будь-якої підходящої лікарської форми, включаючи, але без обмеження, водні дисперсії, рідини, гелі, сиропи, еліксири, кашки, суспензії і т.п. для перорального прийому всередину пацієнтом, що проходить лікування, тверді лікарські форми, препарати з контрольованим вивільненням, легкоплавкі препарати, шипучі препарати, ліофілізовані препарати, таблетки, порошки, пігулки, драже, капсули, препарати з затриманим вивільненням, препарати з пролонгованим вивільненням, препарати з пульсуючим вивільненням, препарати з безлічі окремих часток і змішані препарати з миттєвим і контрольованим вивільненням.

Фармацевтичні препарати для перорального застосування можна одержувати змішуванням одного або більше твердих ексципієнтів з однією або більше сполук за даним винаходом, необов'язковим здрібнюванням отриманої суміші та обробкою суміші гранул, після додавання, при необхідності, відповідних допоміжних речовин з одержанням таблеток або серцевини (ядер) драже. Підходящі ексципієнти включають, наприклад, наповнювачі, такі як цукри, у тому числі лактозу, сахарозу, маніт або сорбіт; препарати целюлози, наприклад, такі як маїсовий крохмаль,

пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, камедь трагаканту, метилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза; або інші речовини, такі як полівінілпіролідон (PVP або повідон) або фосфат кальцію. При необхідності можна додавати розпушувачі, агенти, що сприяють

5 здрібнюванню, такі як зшита натрій-кроскармелоза, полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота або її сіль, така як альгінат натрію.

Фармацевтичні препарати, які можна застосовувати перорально, включають тверді желатинові капсули, а також м'які герметичні капсули з желатину та пластифікатора, такого як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з

10 наповнювачем, таким як лактоза, зв'язуючими, такими як крохмалі, та/або змащувальними речовинами, такими як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у відповідних розчинниках, таких як жирні (нелеткі) олії, вазелінове масло або рідкий поліетиленгліколь. Крім цього, можуть бути додані стабілізатори. Усі препарати для перорального застосування повинні бути у вигляді

15 доз, що підходять для такого застосування.

Відповідно до деяких варіантів тверді лікарські форми, що розкриваються у даному винаході, можуть бути у вигляді таблеток (включаючи суспендуючу таблетку, легкоплавку (швидко плавиться) таблетку, таблетку, що розпадається при натисканні зубами, таблетку. Що швидко розпадається, шипучу таблетку або каплету), пігулок, порошку (включаючи порошок у

20 стерильному упакуванні, порошок у вигляді разової дози або шипучий порошок), капсули (включаючи як м'які, так і тверді капсули, наприклад, капсули з тваринного желатину або HPMS (гіпромелози) рослинного походження або "капсули з покритими частками"), твердої дисперсії, твердого розчину, лікарської форми, що біорозкладається, препаратів з контрольованим вивільненням, лікарських форм з пульсуючим вивільненням (у пульсовому режимі), лікарських

25 форм, що складаються з безлічі часток, пелет, гранул або аерозолі. Відповідно до інших варіантів фармацевтичний препарат перебуває у вигляді порошку. Відповідно до інших варіантів фармацевтичний препарат перебуває у вигляді таблетки, включаючи, але без обмеження, легкоплавку таблетку. Крім того, фармацевтичні препарати за даним винаходом можна вводити у вигляді однієї капсули або у вигляді декількох інкапсульованих лікарських

30 форм. Відповідно до деяких варіантів фармацевтичний препарат вводять у вигляді двох, трьох або чотирьох капсул або таблеток.

Відповідно до деяких варіантів тверді лікарські форми, наприклад, таблетки, шипучі таблетки та капсули, готують змішуванням часток сполуки Формули (1) з одним або більше фармацевтичними ексципієнтами, з одержанням композиції у вигляді сухої суміші (суміші

35 навалом). Коли говорять, що ці сухі суміші є гомогенними (однорідними), це значить, що частки сполуки Формули (1) рівномірно розподілені по всій композиції таким чином, що композицію можна легко ділити на разові лікарські форми з однаковою ефективністю, такі як таблетки, пігулки й капсули. Окремі одноразові дози можуть також мати плівкове покриття, що руйнується при проковтуванні або при контакті з розбавником. Ці препарати можна виготовляти звичайними

40 фармакологічними методами.

Звичайні фармакологічні методи включають, наприклад, один метод або сполучення методів: (1) сухе змішування, (2) пряме пресування, (3) розмел, (4) суху або неводну грануляцію, (5) водну грануляцію та (6) сплавку. Див., наприклад, Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986). Інші методи включають, наприклад, розпилювальне

45 сушіння, дражирування, гранулювання з розплав, сушіння або покриття в псевдозрідженому шарі (наприклад, покриття за методом Вюрстера), тангенціальне (поверхневе) покриття, поверхневе напилування, таблетування, екструзію та т.п.

Тверді фармацевтичні лікарські форми за даним винаходом можуть включати сполуку за даним винаходом та одну або більше фармацевтично прийнятних добавок, таких як сумісні

50 носій, зв'язувач, наповнювач, суспендуючий агент, смакова речовина (коригент), підсолоджувач, агент, що сприяє розпаду (розпушувач), диспергуючий агент, поверхнево-активна речовина, змащувальна речовина, барвник, наповнювач, солюбілізатор, зволожуючий агент, пластифікатор, стабілізатор, підсилювач усмоктування, змочуючий агент, протипінний агент, антиоксидант, консервант або одну або більше їхніх комбінацій. В інших аспектах припускається

55 плівкове покриття для препарату сполуки Формули (1), що одержується стандартними методами нанесення покриття, такими, як методи, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000). Відповідно до одного варіанта покриття нанесене на деякі або на всі частки сполуки Формули (1). Відповідно до іншого варіанта деякі або всі частки сполуки Формули (1) є мікроінкапсульованими. Згідно з ще одним варіантом частки сполуки Формули (1)

60 не є ні мікроінкапсульованими, ні покритими оболонкою.

Підходящі носії для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом включають, але без обмеження, аравійську камедь, желатин, колоїдний діоксид кремнію, гліцерофосфат кальцію, лактат кальцію, мальтодекстрин, гліцерин, силікат магнію, казеїнат натрію, соєвий лецитин, хлорид натрію, трикальційфосфат, дикалійфосфат, стеароїлактат натрію, карагінан, моногліцерид, дигліцерид, попередньо желатинізований (прежелатинізований) крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, ацетат стеарат гідроксипропілметилцелюлози, сахарозу, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт і т.п.

Підходящі наповнювачі для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом включають, але без обмеження, лактозу, карбонат кальцію, фосфат кальцію, дикальційортофосфат, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрозу, декстрати, декстран, крохмалі, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат стеарат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), сахарозу, ксиліт, лактіт, маніт, сорбіт, хлорид натрію, поліетиленгліколь і т.п.

Для того, щоб вивільнити сполуку Формули (1) з твердої матриці лікарської форми як можна більш ефективно, у препараті часто застосовують речовини, що сприяють розпаду, дезінтеграції (розпушувачі), особливо, коли лікарські форми пресують зі зв'язувальною речовиною. Розпушувачі сприяють руйнуванню матриці лікарської форми за рахунок набрякання або капілярних сил, коли волога проникає в лікарську форму. Підходящі розпушувачі для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом включають, але без обмеження, натуральний крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль, прежелатинізований крохмаль, такий як National 1551 або Amijel®, або натрій-карбоксиметилкрахмал (натрію крахмал-гліколят), такий як Promogel® або Explotab®, целюлозу, таку як деревна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, наприклад, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® й Solka-Floc®, метилцелюлоза, кроскармелоза або зшита целюлоза, така як зшита натрій-карбоксиметилцелюлоза (Ac-Di-Sol®), зшита карбоксиметилцелюлоза або зшита кроскармелоза, зшитий крохмаль, такий як натрій-карбоксиметилкрохмаль, зшитий полімер, такий як кросповідон, зшитий полівінілпіролідон, альгінат, такий як альгінова кислота або сіль альгінової кислоти, таку як альгінат натрію, глину, таку як вігум Veegum® HV (силікат магнію-алюмінію), камедь, таку як агар, камедь гуара, камедь плодів ріжкового дерева, карайї, пектин або трагакант, натрій - карбоксиметилкрохмаль, бентоніт, натуральну губку, поверхнево-активну речовину, смолу, таку як катіонообмінна смола, цитрусову пульпу, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат натрію в комбінації з крохмалем і т.п.

Відповідно до деяких варіантів, що припускаються в даній заявці, розпушувач вибирається з групи, що складається з натурального крохмалю, попередньо желатинізованого крохмалю, натрію крохмаль-гліколяту, кристалічної метилцелюлози, метилцелюлози, натрію кроскармелози, зшитої натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, зшитої карбоксиметилцелюлози, зшитої кроскармелози, зшитого крохмалю, такого як натрій крохмаль-гліколят, зшитого полімеру, такого як кросповідон, зшитого полівінілпіролідону, альгінату натрію, глини або камеді. Відповідно до деяких варіантів, описаних у даній заявці, розпушувач являє собою натрій кроскармелозу.

Зв'язуючі речовини надають препаратам твердої пероральної лікарської форми когезійну здатність: у випадку препарату у вигляді капсули, заповненої порошком, вони сприяють утворенню "блоку", "пробки", які можна помістити в капсули з м'якою або твердою оболонкою, або при застосуванні для готування таблеток вони дозволяють гарантувати, що таблетка залишиться інтактною після пресування, а суміш буде однорідною перед стадією пресування або заповнення. Матеріали, придатні для застосування в якості зв'язуючих у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, але без обмеження, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу (наприклад, метоцел (Methocel®)), гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, гіпромелозу (Hypromellose) USP Pharmaccoat-603, ацетат стеарат гідроксипропілметилцелюлози (Aqoate HS-LF та HS), гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу (наприклад, клуцел (Klucel®)), етилцелюлозу (наприклад, етоцел (Ethocel®)) і мікрокристалічну целюлозу (наприклад, авіцел (Avicel®)), мікрокристалічну декстрозу, амілозу, силікат магнію-алюмінію, полісахариди з кислотними групами; бентоніти; желатин; співполімер полівінілпіролідону з вінілацетатом; кросповідон; повідон; крохмаль; прежелатинізований крохмаль; трагакант, декстрин, цукор, такий як сахароза (наприклад, Dірас®), глюкоза, декстроза, меляса, маніт, сорбіт, ксиліт (наприклад, Xylitab®) і лактоза; натуральну або синтетичну камедь (смолу), таку як гуміарабік (камедь аравійської акації), камедь трагаканту, камедь гхаті, слиз лушпайки насіння подорожника, крохмаль, полівінілпіролідон (наприклад, повідон (Povidone®) CL, колідон

(Kollidon®) CL, поліпласдон (Polyplasdone®) XL-10), арабіногалактан модрина, вігум (Veegum®), поліетиленгліколь, воски, альгінат натрію і т.п.

Як правило, кількість зв'язувальної речовини в заповнених порошком желатинових капсулах препарату становить 20-70 %. Кількість зв'язуючого в таблетках міняється залежно від того, чи застосовується пряме пресування, волога грануляція, вальцювання, або від того, чи застосовуються інші ексципієнти, такі як наповнювачі, які самі по собі можуть поводитися як помірні зв'язуючі. Спеціалісти, що розробляють рецептури, можуть визначати кількість зв'язуючого в препаратах (рецептурах), але застосування зв'язуючого в таблетках у кількості до 70 % є звичайним.

Змащувальні або ковзаючі речовини (гліданти) (регулятори сипкості), що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, але без обмеження, стеаринову кислоту, гідроксид кальцію, тальк, кукурудзяний крохмаль, стеарилфумарат натрію, солі лужних і лужноземельних металів, таких як алюміній, кальцій, магній, цинк, стеаринову кислоту, стеарат натрію, стеарат магнію, стеарат цинку, воски, Стеаровет (Stearowet®), борну кислоту, бензоат натрію, хлорид натрію, лейцин, поліетиленгліколь або метоксиполіетиленгліколь, такий як Карбовакс™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропіленгліколь, олеат натрію, гліцерил бегенат, гліцерил пальмітостеарат, лаурилсульфат магнію або натрію і т.п.

Відповідно до деяких варіантів, що припускаються в даній заявці, змащувальну речовину вибирають з групи, що складається зі стеаринової кислоти, гідроксиду кальцію, тальку, кукурудзяного крохмалю, натрієвої солі стеарилфумарату, стеаринової кислоти, стеаратів натрію, стеарату магнію, стеарату цинку та восків. Відповідно до деяких варіантів даного винаходу змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.

Наповнювачі, що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, але без обмеження, цукри (включаючи лактозу, сахарозу, декстрозу), полісахариди (включаючи декстрати та мальтодекстрин), поліюли (включаючи маніт, ксиліт і сорбіт), циклодекстрини і т.п. Відповідно до деяких варіантів, що припускаються в даній заявці, наповнювач вибраний з групи, що складається з лактози, сахарози, декстрози, декстратів, мальтодекстрину, маніту, ксиліту, сорбіту, циклодекстринів, фосфату кальцію, сульфату кальцію, крохмалів, модифікованих крохмалів, мікрокристалічної целюлози, мікроцелюлози та тальку. Відповідно до деяких варіантів даного винаходу наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу.

Термін "нерозчинний у воді наповнювач" означає сполуки, що зазвичай застосовуються у фармацевтичних препаратах, такі як фосфат кальцію, сульфат кальцію, крохмалі, модифіковані крохмалі та мікрокристалічну целюлозу та мікроцелюлозу (наприклад, що має щільність близько 0.45 г/см³, наприклад, авіцел (Avicel), порошкоподібна целюлоза) і тальк.

Змочувальні агенти, що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, наприклад, олеїнову кислоту, гліцерил моностеарат, сорбітан моноолеат, сорбітан монолаурат, триетаноламін олеат, поліоксиетилен сорбітан моноолеат, поліоксиетилен сорбітан монолаурат, четвертинні амонієві сполуки (наприклад, полікват (Polyquat 10®)), олеат натрію, лаурилсульфат натрію, стеарат магнію, докузат натрію, триацетин, вітамін Е TPGS і т.п.

Поверхнево-активні речовини, що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, наприклад, лаурилсульфат натрію, сорбітан моноолеат, поліоксиетилен сорбітан моноолеат, полісорбати, поллоксамери, солі жовчних кислот, гліцерил моностеарат, співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду, наприклад, Плуоронік (Pluronic®) (BASF) і т.п.

Відповідно до деяких варіантів даного винаходу поверхнево-активна речовина вибирається з групи, що складається з натрієвої солі лаурилсульфату, моноолеата сорбітану, поліоксиетилен сорбітану моноолеату, полісорбатів, поллоксамерів, солей жовчних кислот, гліцерил моностеарату та співполімерів етиленоксиду з пропіленоксидом. Відповідно до деяких варіантів, що припускаються у даній заявці, поверхнево-активна речовина являє собою натрієву сіль лаурилсульфату.

Суспендуючі агенти, що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, але без обмеження, полівінілпіролідон, наприклад, полівінілпіролідон K12, полівінілпіролідон K17, полівінілпіролідон K25 або полівінілпіролідон K30, поліетиленгліколь, наприклад, поліетиленгліколь, що може мати молекулярну масу приблизно від 300 приблизно до 6000, або приблизно від 3350 приблизно до 4000, або приблизно від 7000 приблизно до 5400, співполімер вінілпіролідону з вінілацетатом (S630), натрій-карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полісорбат-80,

гідроксиетилцелюлозу, альгінат натрію, камеді, наприклад, камедь трагаканту та аравійську камедь, камедь гуара, ксантани, включаючи ксантанову камедь, цукри, похідні целюлози, наприклад, такі як натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, полісорбат-80, альгінат натрію, поліетоксильований сорбітан монолаурат, повідон і т.п.

Антиоксиданти, що підходять для застосування у твердих лікарських формах за даним винаходом, включають, наприклад, бутильований гідрокситолуол (BHT), аскорбат натрію та токоферол.

Варто врахувати, що добавки, які застосовуються у твердих лікарських формах за даним винаходом, у значній мірі повторюються. Тому вищенаведені добавки варто сприймати тільки як приклад, але не як обмеження типів добавок, які можуть бути включені у тверді лікарські форми за даним винаходом. Спеціалісти в даній області техніки можуть легко визначити кількості таких добавок залежно від конкретних необхідних властивостей.

Відповідно до інших варіантів один або більше шарів фармацевтичного препарату є пластифікованими (їм надана пластичність, гнучкість). Як правило, пластифікатор являє собою тверду або рідку речовину з високою температурою кипіння. Відповідні пластифікатори можна додавати у кількості приблизно від 0.01 мас. % приблизно до 50 мас. % (мас/мас) від маси композиції покриття. Пластифікатори включають, але без обмеження, діетилфталат, ефіри лимонної кислоти, поліетиленгліколь, гліцерин, ацетильовані гліцериди, триацетин, поліпропіленгліколь, триетилцитрат, дибутилсебацінат, стеаринову кислоту, стеарин, стеарат і касторову олію.

Пресовані таблетки являють собою тверді лікарські форми, що отримуються компактуванням (пресуванням) сухого порошку препаратів, описаних вище. Відповідно до різних варіантів пресовані таблетки, призначені для розчинення в роті, включають один або більше смакових агентів. Відповідно до інших варіантів пресовані таблетки включають плівку навколо готової пресованої таблетки. Відповідно до деяких варіантів плівкове покриття може забезпечувати затримане вивільнення сполуки Формули (I) з препарату. Відповідно до інших варіантів плівкове покриття сприяє дотриманню хворим режиму та схеми лікування (прихильності лікуванню) (наприклад, покриття Opadry® (Опадрай) або покриття на основі цукру). Плівкові покриття, що включають Opadry®, як правило, становлять приблизно від 1 % приблизно до 3 % від маси таблетки. Відповідно до інших варіантів пресовані таблетки містять один або більше ексципієнтів.

Капсулу можна приготувати, поміщаючи, наприклад, суху суміш (порошок) препарату сполуки Формули (I) усередину капсули. Відповідно до деяких варіантів препарати (неводні суспензії та розчини) поміщають у м'яку желатинову капсулу. Відповідно до інших варіантів препарати поміщають у стандартні желатинові капсули або не желатинові капсули, що містять НРМС. Відповідно до інших варіантів препарат поміщають у капсули з покритими частинами, причому капсулу можна проковтувати цілком або капсулу можна відкривати перед їжею і висипати вміст у їжу. Відповідно до деяких варіантів терапевтичну дозу розділяти на декілька (наприклад, дві, три або чотири) капсули. Відповідно до деяких варіантів повну дозу препарату доставляють у вигляді капсули.

Відповідно до деяких варіантів частки сполуки Формули (1) і один або більше ексципієнтів змішують і пресують у масу, таку як таблетка, твердість якої достатня для одержання фармацевтичної композиції, що практично розпадається менше, ніж приблизно через 30 хвилин, менше, ніж приблизно через 35 хвилин, менше, ніж приблизно через 40 хвилин, менше, ніж приблизно через 45 хвилин, менше, ніж приблизно через 50 хвилин, менше, ніж приблизно через 55 хвилин або менше, ніж приблизно через 60 хвилин після перорального прийому, при цьому препарат вивільняється в біологічну рідину в шлунково-кишковому тракті.

В іншому аспекті лікарські форми можуть включати мікроінкапсульзовані препарати. Відповідно до деяких варіантів у мікроінкапсульзованому матеріалі наявні один або два інших сумісних матеріали. Приклади матеріалів включають, але без обмеження, модифікатори рН, речовини, що сприяють руйнуванню лікарської форми, протипінні агенти, антиоксиданти, смакові речовини та носії, такі як зв'язуючі речовини, суспендуєчі агенти, розпушувачі (речовини, що сприяють розпаду), наповнювачі, поверхнево-активні речовини, солюбілізатори, стабілізатори, змашувальні речовини, змочувальні речовини та наповнювачі.

Матеріали, застосовні для мікроінкапсульювання за даним винаходом, включають матеріали, сумісні зі сполуками Формули (1), які забезпечують достатню ізоляцію сполук Формули (1) від інших, несумісних, ексципієнтів. Матеріали, сумісні зі сполуками Формули (1), являють собою такі матеріали, які затримують вивільнення сполук Формули (1) in vivo.

Типові матеріали для мікроінкапсулювання, застосовні для затримування вивільнення препаратів, що містять сполуки за даним винаходом, включають, але без обмеження, прості ефіри гідроксипропілцелюлози (HPC), такі як Klucel® або Nisso HPC, прості ефіри гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення (L-HPC), прості ефіри гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), такі як Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 й Benecel MP843, полімери метилцелюлози, такі як Methocel®-A, ацетат стеарат гідроксипропілметилцелюлози Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) і Metolose®, етилцелюлози (EC) та їхньої суміші, такі як E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, полівініловий спирт (PVA), такий як Opadry AMB, гідроксиетилцелюлози, такі як Natrosol®, карбоксиметилцелюлози та солі карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такі як Aqualon®-CMC, співполімери полівінілового спирту та поліетиленгліколя, такі як Kollicoat IR®, моногліцериди (Myverol), тригліцериди (KLX), поліетиленгліколі, модифікований харчовий крохмаль, акрилові полімери та суміші акрилових полімерів з простими ефірами целюлози, такі як Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D й Eudragit® NE 40D, ацетат фталат целюлози, сепіфілми, такий як суміші HPMC і стеаринової кислоти, циклодекстрини та суміші цих матеріалів.

Відповідно до інших варіантів у матеріал для мікроінкапсулювання включають пластифікатори, такі як поліетиленгліколі, наприклад, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 й PEG 800, стеаринову кислоту, пропіленгліколь, олеїнову кислоту й триацетин. Відповідно до інших варіантів матеріал для мікроінкапсулювання, що застосовується для затримки вивільнення фармацевтичних композицій, вибраний з USP (Фармакопеї США) або з Національного Формуляра (NF). Відповідно до інших варіантів матеріалом для інкапсулювання є клуцел (Klucel). Відповідно до інших варіантів матеріалом для інкапсулювання є метоцел.

Мікроінкапсульовані сполуки Формули (1) можна приготувати методами, відомими спеціалістам у даній області техніки. Такі відомі методи включають, наприклад, процеси розпилювального сушіння, процеси із диском завихрювання наконечника, що розпилює розчинник, процеси в розплаві, методи охолодження розпиленням, процеси в псевдодозридженному шарі, електростатичне осадження, відцентрову екструзію, ротаційний поділ суспензій, полімеризацію на границі фаз рідина-газ або тверда речовина-газ, екструзію під тиском або розпилення у ванну екстракту, отриманого рідинною екстракцією. Крім цих процесів, можна також застосовувати деякі хімічні методи, наприклад, комплексну коацервацію, розпарювання розчинника, незмішуваність пар полімер-полімер, міжфазну полімеризацію в рідких середовищах, полімеризацію *in situ*, сушіння в рідкій фазі та десольватацію в рідкій фазі. Крім цих методів можна також застосовувати вальцювання, екструзію з наступною сферонізацією, коацервацію або покриття з наночастками.

Відповідно до одного варіанта частки Формули (1) мікроінкапсулюють перед приготуванням у вигляді однієї з вищенаведених форм. Згідно з ще одним варіантом на деякі частки або на основну масу часток наносять покриття перед тим, як готувати препарат стандартними методами, такими, як методи, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000).

Відповідно до інших варіантів тверді лікарські форми сполук Формули (1) пластифікують (наносять покриття) в одному або більше шарах. Наприклад, пластифікатор являє собою тверду або рідку речовину з високою температурою кипіння. Підходящі пластифікатори можуть бути додані в кількості від приблизно 0.01 % до приблизно 50 % мас. (мас/мас) розраховуючи на композицію покриття. Пластифікатори можуть включати, але без обмеження, діетилфталат, ефіри лимонної кислоти, поліетиленгліколь, гліцерин, ацетильовані гліцериди, триацетин, поліпропіленгліколь, поліетиленгліколь, триетилцитрат, дибутилсебацінат, стеаринову кислоту, стеарол (стеарилстеарат), стеарати та касторову олію.

Відповідно до інших варіантів може бути отриманий порошок, що включає сполуки Формули (I), описані в даній заявці, і один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів і смакових ароматизуючих речовин. Такий порошок може бути приготовлений, наприклад, шляхом змішування сполук і можливих фармацевтичних ексципієнтів з одержанням не розфасованого складу. Додаткові варіанти включають також суспендуючий агент та/або змочувальний агент. Цей склад рівномірно ділять на одиничні стандартні лікарські форми в упакуванні та лікарські форми в упакуванні з багатьма дозами.

Відповідно до інших варіантів даного винаходу приготують також порошки сухих шипучих напоїв. Шипучі солі використовують для розподілу лікарських речовин у воді для орального введення. Шипучі солі можуть бути у вигляді гранул або грубодисперсних порошків, що містять лікувальний засіб у сухій суміші, що зазвичай складається з бікарбонату натрію,

лимонної кислоти та/або винної кислоти. Коли солі, що входять до складу композицій, додають у воду, кислоти та основи реагують із виділенням вуглекислого газу, викликаючи при цьому "шипіння" (виділення пухирців). Приклади шипучих солей включають, наприклад, що наступні інгредієнти: бікарбонат натрію або суміш бікарбонату натрію й лимонної та винної кислот, якщо

5

ці інгредієнти є підходящими для фармацевтичного застосування та забезпечують одержання величини pH 6.0 або вище.

Відповідно до деяких варіантів винаходу тверді лікарські форми, описані в даній заявці, можуть бути отримані у вигляді оральних лікарських форм із відстроченим вивільненням, що містять ентеропокриття, тобто у вигляді оральної лікарської форми фармацевтичної композиції,

10

описаної в даній заявці, у якій використовується ентеропокриття для здійснення вивільнення в тонкій кишці шлунково-кишкового тракту. Лікарська форма з ентеропокриттям може бути пресованою або сформованою або екструдованою таблеткою/формою (з покриттям або без покриття), що містить гранули, порошок, грануляти, мікросфери або частки активного інгредієнта та/або інші компоненти композиції, які самі по собі можуть містити або не містити покриття.

15

Лікарська форма з ентеропокриттям може також являти собою капсулу (з покриттям або без покриття), що містить грануляти, мікросфери або гранули твердого носія або композиції, які самі по собі можуть містити або не містити покриття.

Термін "відстрочене вивільнення", що використовується у даній заявці, відноситься до такої форми доставки, коли вивільнення може здійснюватися в якомусь, загалом, передбачуваному місці в шлунково-кишковому тракті, більш віддаленому від того місця, де б воно відбувалося, якби не було відстроченого вивільнення. Відповідно до деяких варіантів відстрочене вивільнення виходить при нанесенні покриття. При цьому можуть бути нанесені будь-які покриття достатньої товщини, такі, щоб ентеропокриття не розчинялося в шлунково-кишковому тракті при pH нижче приблизно 5.0, але розчинялося при pH близько 5.0 і вище. Очікується, що

20

25

будь-який аніонний полімер, що характеризується pH-залежним профілем розчинності, може бути використаний для одержання ентеропокриття при здійсненні способів та одержанні композицій, описаних у даній заявці, для забезпечення доставки в нижній відділ шлунково-кишкового тракту. Відповідно до деяких варіантів полімери, описані в даній заявці, являють собою аніонні полімери з карбоксильними групами. Відповідно до інших варіантів полімери та

30

їхні сумісні суміші включають, але без обмеження:

шелак, що називається також природним лаком, який є очищеним продуктом, отриманим зі смолистих виділень комах. Покриття на основі шелаку розчиняється у середовищі при pH > 7;

акрилові полімери. Властивості та поведження акрилових полімерів (в основному, їхня розчинність у біологічних рідинах) може мінятися залежно від ступеня та типу заміщення.

35

Приклади підходящих акрилових полімерів включають співполімери метакрилової кислоти та співполімери метакрилату амонію. Полімери серії Eudragit E, L, S, RL, RS й NE (Rohm Pharma) доступні у вигляді солюбілізованих в органічному розчиннику водних дисперсій або сухих порошків. Полімери серії Eudragit RL, NE, і RS не розчиняються в шлунково-кишковому тракті, але є проникними та в основному застосовуються для націлювання на товсту кишку. Полімери серії Eudragit E розчиняються в шлунку. Полімери серії Eudragit L, L-30D та S не розчиняються в шлунку і розчиняються в кишечнику;

40

похідні целюлози. Приклади підходящих похідних целюлози являють собою етилцелюлозу, суміші часткових ацетатних ефірів целюлози з фталевим ангідридом. Поведження цих похідних може мінятися залежно від ступеня та типу заміщення. Ацетатфталат целюлози (CAP) розчиняється при pH > 6. Склад Aquateric (FMC) є водною системою і таким, що розпиляється псевдолатексом CAP з частками розміром <1 мкм. Іншими компонентами в Aquateric можуть бути Pluronic, Tweens та ацетильовані моногліцериди. Інші підходящі похідні целюлози включають ацетаттримелітат целюлози (Eastman); метилцелюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP); сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCS); і ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози (наприклад, AQOAT (Shin Etsu)). Поведження цих похідних може мінятися залежно від ступеня та типу заміщення. Наприклад, полімерами, що підходять, є HPMCP марок HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Поведження цих похідних може мінятися залежно від ступеня та типу заміщення. Наприклад, типи ацетатсукцинату гідроксипропілметилцелюлози, що підходять, включають, але без обмеження,

45

50

55

полівінілацетатфталат (PVAP). PVAP розчиняється при pH > 5 і набагато менш проникний для водяної пари та шлункових рідин.

Відповідно до деяких варіантів покриття може містити та зазвичай містить пластифікатор і необов'язково інші ексципієнти для покриттів, такі як барвники, тальк та/або стеарат магнію, які широко відомі з рівня техніки. Підходящі пластифікатори включають триетилцитрат (Citroflex 2), триацетин (триацетат гліцерину), ацетилтриетилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (поліетиленгліколь 400), діетилфталат, трибутилцитрат, ацетильовані моноглицериди, гліцерин, ефіри жирних кислот, пропіленгліколь і дибутилфталат.

Зокрема, аніонні акрилові полімери з карбоксильними групами зазвичай містять 10-25 % за масою пластифікатора, особливо, дибутилфталату, поліетиленгліколю, триетилцитрату та триацетину. Для нанесення покриттів застосовують звичайні методи, такі як розпилення або дражирування. Товщина покриття повинна бути достатньою для забезпечення цілісності оральної лікарської форми доти, поки вона не досягне бажаного місця доставки в шлунково-кишковому тракті.

Барвники, засоби для усунення липкості, поверхнево-активні речовини, протипінники, змашувальні речовини (наприклад, карнаузький віск або PEG) можуть бути додані до складу для покриття крім пластифікаторів для солюбілізації або диспергування матеріалу для покриттів і для поліпшення властивостей покриття та продукту з покриттям.

Відповідно до інших варіантів сполуки, описані в даній заявці, доставляються із застосуванням пульсуючих лікарських форм. Пульсуюча лікарська форма здатна створювати одну або більше пульсацій для негайного вивільнення в задані моменти часу після витікання контрольованого латентного періоду або в конкретні місця.

Спеціалістам у даній області відомі багато інших видів систем з контрольованим вивільненням, які придатні для застосування разом із сполуками, описаними в даній заявці. Приклади таких систем для доставки включають, наприклад, системи на основі полімерів, таких як полімолочна та полігліколева кислоти, поліангідриди та полікапролактон; пористі матриці, системи, що не містять полімерів, які являють собою ліпіди, включаючи стероли (стерини), такі як холестерин, ефіри холестерину та жирних кислот, або нейтральні жири, такі як моно-, ди- і тригліцериди; системи з вивільненням гідрогелів; силастикові системи; системи на основі пептидів; покриття на основі восків, лікарські форми, що біорозкладаються, пресовані таблетки зі звичайними зв'язуючими та т.п. Див., наприклад, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2nd Ed., Vol. 1, p. p. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., p. p. 751-753 (2002); патенти США № № 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 й 6,932,983, кожна із цих публікацій повністю включена в дану заявку за допомогою посилання.

Відповідно до деяких варіантів припускаються фармацевтичні склади (композиції), які включають частки сполук Формули (1), описаних у даній заявці, і щонайменше один диспергуючий агент або суспендуєчий агент, для орального введення суб'єктові. Склади можуть бути у вигляді порошку та/або гранул для одержання суспензії, і після змішування їх з водою виходить практично однорідна суспензія.

Варто мати на увазі, що існує перекриття між перерахованими вище добавками, що застосовуються у водних дисперсіях або суспензіях, описаних у даній заявці, тому що дана добавка часто класифікується по-різному різними практикуючими спеціалістами в даній області або зазвичай використовується з будь-якою з декількох різних функцій. Таким чином, перераховані вище добавки варто розглядати як приклади та необмежуючі типи добавок, які можуть вводитися в склади, описані в даній заявці. Кількості таких добавок можуть бути легко визначені спеціалістом у даній області відповідно до бажаних конкретних властивостей.

Способи дозування та схеми лікування

Відповідно до деяких варіантів винаходу кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 300 мг/день до 1000 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 420 мг/день до 840 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів винаходу кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить приблизно 420 мг/день, приблизно 560 мг/день або приблизно 840 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить 420 мг/день. Відповідно до інших варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить 560 мг/день.

Відповідно до деяких варіантів значення AUC₀₋₂₄ сполуки Формули 1 становить від приблизно 150 до приблизно 3500 нг х год./мл. Відповідно до деяких варіантів значення AUC₀₋₂₄ сполуки Формули 1 становить від приблизно 500 до приблизно 1100 нг х год./мл. Відповідно до деяких варіантів сполука Формули 1 вводиться перорально. Відповідно до деяких варіантів сполука Формули 1 вводиться один раз на день, два рази на день або три рази на день. Відповідно до деяких варіантів сполука Формули 1 вводиться щодня. Відповідно до деяких

варіантів сполука Формули 1 вводиться один раз на день. Відповідно до деяких варіантів сполука Формули 1 застосовується як лікарський засіб при підтримуючій терапії.

Сполука Формули 1 може бути використана при готуванні препаратів для інгібування Vtk або її гомолога, або для лікування захворювань або станів, на які робить (щонайменше частково) сприятливий вплив інгібування Vtk або її гомолога, включаючи лікування суб'єкта, у якого діагностували гематологічну злоякісну пухлину.

Крім того, спосіб лікування будь-якого із захворювань або станів, описаних у даній заявці, у суб'єкта, що має потребу в такому лікуванні, включає введення зазначеному суб'єктові фармацевтичних композицій, що містять сполуку Формули 1, або її фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятного N-оксиду, фармацевтично прийнятного метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або її фармацевтично прийнятного сольвату, у терапевтично ефективній кількості.

Композиції, що містять сполуку Формули 1, можуть вводитися для профілактичного, терапевтичного лікування або при підтримуючій терапії.

Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять сполуку Формули 1, вводяться в терапевтичних цілях (наприклад, вводяться суб'єктові, у якого діагностували гематологічну злоякісну пухлину). Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять сполуку Формули 1, вводяться в терапевтичних цілях (наприклад, вводяться суб'єктові, що сприйнятливий до розвитку гематологічної злоякісної пухлини або входить у групу ризику, у якої можливий розвиток гематологічної злоякісної пухлини). Відповідно до деяких варіантів композиції, що містять сполуку Формули 1, вводяться пацієнтові, що перебуває в стані ремісії або одержує підтримуючу терапію.

Кількості сполуки Формули 1 залежать від мети застосування (наприклад, терапевтичного, профілактичного лікування або від підтримуючої терапії).

Кількості сполуки Формули 1 залежать від ступеня серйозності та плинності захворювання або стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта, ваги, і відповіді на ліки, а також від судження лікаря.

Спеціаліст у даній області може визначити такі терапевтично ефективні кількості при рутинному експериментуванні, відомому з рівня техніки (включаючи, але без обмеження, клінічні випробування з ескалацією дози). Відповідно до деяких варіантів винаходу кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 300 мг/день до 1000 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 420 мг/день до 840 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 400 мг/день до 860 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 360 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 420 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 560 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 840 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 2 мг/день до 13 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 2,5 мг/день до 8 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 2,5 мг/день до 6 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1, що вводиться ссавцеві, становить від 2,5 мг/день до 4 мг/день (включаючи цю верхню межу). Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 2,5 мг/день. Відповідно до деяких варіантів кількість сполуки Формули 1 становить приблизно 8 мг/день.

Відповідно до деяких варіантів фармацевтичні композиції, описані в даній заявці, включають приблизно 140 мг сполуки Формули 1. Відповідно до деяких варіантів склад капсули, описаний у даній заявці, включає приблизно 140 мг сполуки Формули 1. Відповідно до деяких варіантів дві, три, чотири або п'ять капсул вводять щодня. Відповідно до деяких варіантів щодня вводять три або чотири капсули. Відповідно до деяких варіантів щодня вводять три капсули, що містять 140 мг сполуки. Відповідно до деяких варіантів щодня вводять чотири капсули, що містять 140 мг сполуки. Відповідно до деяких варіантів капсули вводять один раз на день. Відповідно до деяких варіантів один раз на день вводять безліч капсул.

Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять щодня. Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять кожний другий день.

Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять один раз на день. Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять два рази на день. Відповідно до деяких варіантів

сполуку Формули 1 вводять три рази на день. Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять чотири рази на день.

Відповідно до деяких варіантів сполуку формули 1 вводять до припинення розвитку захворювання, появи неприйнятної токсичності або залежно від стану пацієнта. Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять щодня до припинення розвитку захворювання, появи неприйнятної токсичності або залежно від стану пацієнта. Відповідно до деяких варіантів сполуку Формули 1 вводять кожний другий день до припинення розвитку захворювання, появи неприйнятної токсичності або залежно від стану пацієнта.

У випадку, коли наступило поліпшення стану пацієнта, за правом вибору лікаря введення сполук може здійснюватися безупинно; альтернативно, доза ліків, що вводиться, може бути тимчасово знижена або введення може бути тимчасово припинене на деякий проміжок часу (тобто, наступають "лікарські канікули"). Довжина цих канікул може коливатися між 2 дн й 1 год., включаючи, наприклад, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 дн, 6 дн, 7 дн, 10 дн, 12 дн, 15 дн, 20 дн, 28 дн, 35 дн, 50 дн, 70 дн, 100 дн, 120 дн, 150 дн, 180 дн, 200 дн, 250 дн, 280 дн, 300 дн, 320 дн, 350 дн або 365 дн. Зниження дози під час лікарських канікул може становити 10-100 %, включаючи, наприклад, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 100 %.

Як тільки відбудеться поліпшення стану пацієнта, вводиться колишня доза, якщо це необхідно. Потім доза або частота введення, або і те, й інше, можуть бути зменшені залежно від симптомів до рівня, при якому зберігається поліпшений стан при захворюванні або розладі. Однак пацієнтові може знадобитися інтермітована тривала терапія при виникненні симптомів захворювання.

Кількість даного агента, що буде відповідати такому стану, залежить від таких факторів, як вид конкретної сполуки, тип захворювання або стану, їхній ступінь серйозності, вага суб'єкта або хазяїна, що потребує лікування, але, проте, ця кількість може бути визначена при рутинному експериментуванні, відомому з рівня техніки, відповідно до конкретних обставин у цьому випадку, включаючи, наприклад, вид специфічного агента, що вводиться, шлях введення, стан, що піддається лікуванню, і вид суб'єкта або хазяїна, що піддається лікуванню. Однак, загалом, дози, що застосовуються для дорослих людей, зазвичай перебувають у межах 0.02-5000 мг на день або приблизно 1-1500 мг на день.

Ця бажана доза може вводиться однократно або у вигляді розділених доз, що вводять одночасно (або протягом короткого періоду часу) або з відповідними інтервалами, наприклад, у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше частин дози на день.

Фармацевтична композиція, описана в даній заявці, може бути у вигляді одиничних лікарських форм, що підходять для однократного введення точних доз. У таких стандартних лікарських формах перебуває частка складу, що містить підходящу кількість однієї або більше сполук. Одинична лікарська форма може втримуватися в упакуванні, що містить дискретні кількості складу. Необмежуваними прикладами таких одиничних лікарських форм є таблетки або капсули та порошки у флаконах і ампулах. Водні суспензії можуть бути впаковані в контейнери, що не піддаються повторній герметизації, і що містять однократні дози.

Альтернативно, можуть бути використані контейнери з можливістю повторної герметизації, що містять багато доз. У цьому випадку зазвичай до складу композиції вводять консервант. Наприклад, склади для парентеральної ін'єкції можуть бути також у вигляді одиничних лікарських форм, які втримуються, але без обмеження, в ампулах або в контейнерах для багаторазових доз і містять доданий консервант.

Відповідно до деяких варіантів кожна стандартна лікарська форма містить 140 мг сполуки Формули 1. Відповідно до деяких варіантів суб'єкт одержує одну стандартну лікарську форму на день. Відповідно до деяких варіантів суб'єкт одержує дві стандартні лікарські форми на день. Відповідно до деяких варіантів суб'єкт одержує три стандартні лікарські форми на день. Відповідно до деяких варіантів суб'єкт одержує чотири стандартні лікарські форми на день.

Зазначені вище межі є зразковими, тому що кількість змінних, що враховуються при складанні схеми лікування, є більшим, і значні відхилення від цих величин, що рекомендують, не є незвичайними.

Такі дози можуть бути змінені залежно від різних змінних без обмеження активності застосовуваної сполуки, видом захворювання або стану, що піддаються лікуванню, методом введення, вимогами індивідуального суб'єкта, ступенем серйозності захворювання або стану, що піддаються лікуванню, і судженнями практикуючого лікаря.

Токсичність сполук і терапевтична ефективність застосовуваних схем лікування можуть бути визначені за допомогою стандартних фармацевтичних методик у клітинних культурах або на експериментальних тваринах, включаючи, але без обмеження, визначення LD₅₀ (دوز, що є

летальною для 50 % популяції) і ED_{50} (دوزи, що є терапевтично ефективною для 50 % популяції).

Відношення доз, що дають токсичний і терапевтичні ефекти, називається терапевтичним індексом, що може бути виражений як відношення LD_{50} до ED_{50} .

5 Сполуки з високими терапевтичними індексами є кращими.

Дані, отримані з використанням клітинних культур і при вивченні тварин, можуть бути використані для визначення інтервалу доз для людей. Дози таких сполук перебувають, переважно, у межах циркулюючих концентрацій, які включають ED_{50} з мінімальною токсичністю. Дози можуть мінятися залежно від застосовуваних лікарських форм і методу їхнього введення.

10 Комплексна терапія

У деяких випадках доцільно вводити сполуку Формули 1 у комбінації з іншим терапевтичним агентом.

Відповідно до одного з варіантів винаходу при застосуванні композицій і при здійсненні способів, описаних у даній заявці, також застосовуються інші терапевтичні агенти, які вибирають виходячи з їхньої конкретної корисності при лікуванні даного стану. Взагалі в композиціях, описаних у даній заявці, і при здійсненні варіантів, де застосовується комплексна терапія, не обов'язково вводити інші агенти у тій самій фармацевтичній композиції, і ці агенти внаслідок їх різних фізичних і хімічних властивостей вводяться іншими способами. Відповідно до одного з варіантів спочатку введення здійснюють відповідно до встановлених протоколів і

20 потім, на підставі спостережуваних ефектів змінюють спосіб введення і час введення. Відповідно до різних варіантів сполуки вводяться паралельно (наприклад, одночасно, практично одночасно або по тому самому протоколі лікування) або послідовно, залежно від природи захворювання, стану пацієнта та виду вибраних сполук. Відповідно до деяких варіантів визначення порядку введення та кількості повторів введення кожного терапевтичного агента під час здійснення протоколу лікування засновано на оцінці плинності захворювання та стану пацієнта.

25 При комплексній терапії, описаній у даній заявці, дози сполук, що вводяться спільно, залежать від виду ліків, що застосовуються спільно, виду застосовуваних ліків, від виду захворювання, лікування якого проводиться, та інших факторів.

Окремі сполуки таких комбінацій вводяться або послідовно, або одночасно у вигляді окремих або комбінованих фармацевтичних композицій. Відповідно до одного з варіантів індивідуальні сполуки вводяться одночасно у вигляді комбінованих фармацевтичних композицій. Відповідні дози відомих терапевтичних агентів визначаються спеціалістами у даній області.

30 Комбінації терапевтичних агентів, описані в даній заявці, зазвичай застосовуються у вигляді фармацевтичних композицій разом з фармацевтично прийнятними розріджувачем (-ами) або носієм (-ями).

Відповідно до деяких варіантів припускається спосіб лікування рака у суб'єкта, що цього потребує, що включає введення суб'єктові певної кількості сполуки Формули 1. Відповідно до деяких варіантів такий спосіб включає застосування другої схеми лікування рака.

40 Відповідно до деяких варіантів введення інгібітору Btk перед застосування другої схеми лікування рака зменшує протікання імунно-обумовлених реакцій на дію ліків другої схеми лікування. Відповідно до деяких варіантів введення сполуки Формули 1 перед введенням офатумумабу зменшує протікання імунно-обумовлених реакцій на дію офатумумабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування хімотерапевтичного агента, стероїду, імунотерапевтичного агента, націленої терапії або їхню комбінацію.

45 Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування інгібітору сигнального каскаду В-клітинного рецептора. Відповідно до деяких варіантів таким інгібітором сигнального каскаду В-клітинного рецептора є інгібітор CD79A, інгібітор CD79B, інгібітор CD19, інгібітор Lyn, інгібітор Syk, інгібітор PI3K, інгібітор Blnk, інгібітор PLC γ , інгібітор PKC β або їхня комбінація.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування антитіла, інгібітору сигнального каскаду В-клітинного рецептора, інгібітору PI3K, інгібітору IAP, інгібітору mTOR, радіоімунотерапевтичного агента, агента, що ушкоджує ДНК, інгібітору протеосом, інгібітору Cyp3A4, інгібітору гістон-деацетилази, інгібітору протеїнкінази, інгібітору білка хеджехога, інгібітору Hsp90, інгібітору теломерази, інгібітору Jak1/2, інгібітору протеази, інгібітору PKC, інгібітору PARP або їхньої комбінації.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання використовує хлорамбуцил, іфосфамід, доксорубіцин, мезалазин, талідомід, леналідомід, темсиролімум, еверолімум, флударабін, фостаматиніб, паклітаксел, доцетаксел, офатумумаб, ритуксимаб,

дексаметазон, преднізон, CAL-101, ібритумомаб, тозитумомаб, бортезомиб, пентостатин, ендостатин або їхню комбінацію.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування циклофосфаміду, гідроксиду унорубіцину, вінкристину, преднізону та, не обов'язково, ритуксимабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування бендамустину та ритуксимабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування флударабіну, циклофосфаміду та ритуксимабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування циклофосфаміду, вінкристину та, не обов'язково, ритуксимабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування етопозиду, доксорубіцину, вінкристину, циклофосфаміду, преднізолону та, не обов'язково, ритуксимабу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування дексаметазону та леналідоміду.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування інгібітору протеасом. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування бортезомибу. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування епоксикетону. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування епоксимицину. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування тетрапептиду епоксикетону. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування карфілзомибу. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування дисульфаму, епігалокатехін-3-галату, саліноспораміду A, ONX 0912m CEP-18770, MLN9708 або MG132.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування інгібітору Сур3A4. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування індинавіру, нелфінавіру, ритонавіру, кларитромицину, ітраконазолу, кетоконазолу, нефазодону. Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування кетоконазолу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування інгібітору Янус-кінази (JAK). Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування лестауртинібу, тофацитинібу, руксолітинібу, СҮТ387, барицитинібу або пакритинубу.

Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування інгібітору гістон-деацетилази (інгібітору HDAC, HDI). Відповідно до деяких варіантів друга схема лікування ракового захворювання включає застосування гідроксамової кислоти (або гідроксамату), у тому числі, трихостатину A, воріностату (SAHA), беліностату (PXD101), LAQ824, іпанобіностату (LBH589), циклічного трипептиду, такого як трапоксин B, депсипептиду, бензаміду, такого як ентиностат (MS-275), CI994 і моцетиностат (MGCD0103), електрофільного кетону або сполуки аліфатичної кислоти, такого як фенолбутират, і вальпроївої кислоти.

Додаткові агенти для лікування ракового захворювання включають хлорметини, такі як, наприклад, бендамустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, преднімустин, трофосфамід; алкілсульфонати, такі як бусульфат, маносульфат, треосульфат; етиленіміни, такі як карбоксон, тіотепа, триазиксон; нітрозосечовини, такі як кармустин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин, семустин, стрептозоцин; епоксидні сполуки, такі як, наприклад, етоглюцид; інші алкілюючі агенти, такі як, наприклад, дакарбазин, мітобронітол, піпоброман, темозоломід; аналоги фолієвої кислоти, такі як, наприклад, метотрексат, перметрексед, пралатрексед, ралтітрексед; аналоги пурину, такі як, наприклад, кладрибін, клофарабін, флударабін, меркаптопурин, неларабін, тіогуанін; аналоги піримідину, такі як, наприклад, азацитидин, капєцитабін, кармофур, цитарабін, децитабін, флуороурацил, гемцитабін, тегафур; алкалоїди вінка, такі як, наприклад, вінбластин, вінкристин, віндесин, вінфлунін, вінорельбін; похідні подофілотоксину, такі як, наприклад, етопозид, теніпозид; похідні колхіцину, такі як, наприклад, демеколцин; таксани, такі як, наприклад, доцетаксел, паклітаксел, паклітакселу поліглумекс; інші рослинні алкалоїди та природні продукти, такі як, наприклад, трабектедин; актиноміцини, такі як, наприклад, дактиноміцин; антрацикліни, такі як, наприклад, акларубіцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епирубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, пирарубіцин, валрубіцин, зорубіцин; інші цитотоксичні антибіотики, такі як, наприклад, блеоміцин, іксабепілон,

мітоміцин, плікаміцин; сполуки платини, такі як, наприклад, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, сатраплатин; метилгідразини, такі як, наприклад, прокарбазин; сенсibiliзуючі речовини, такі як, наприклад, амінолевулінова кислота, ефапроксирал, метиламінолевулінат, порфимер натрій, темопорфін; інгібітори протеїнкінази, такі як, наприклад, дасатиніб, ерлотиніб, еверолімус, гефитиніб, іматиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, зорафеніб, сунітиніб, темсиролімус; інші антинеопластичні агенти, такі як, наприклад, алітретіноїн, альтретамін, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназа, бексаротен, бортезоміб, целекоксиб, денілейкіну дифлитокус, естрамустин, гідроксикарбамід, іринотекан, лонідамін, маспрокол, мілтефосеїн, мітогуазан, мітотан, облімерсен, пегаспаргаза, пентостатин, ромідепсин, ситимагену цераденовек, тіазофурин, топотекан, третіноїн, вориносат; естрогени, такі як, наприклад, діетилстильбенол, етинилестрадіол, фосфестрол, поліестрадіолу фосфат; прогестогени, такі як, наприклад, гестонорон, медроксипрогестерон, мегестрол; аналоги гонадотропін-релізінг гормону, такі як, наприклад, бусерелін, гoserелін, лейпрорелін, трипторелін; антиестрогени, такі як, наприклад, фулвестрант, тамоксифен, тореміфен; антиандрогени, такі як, наприклад, бікалутомід, флутамід, нілутамід, інгібітори ферментів, аміноглютетимід, анастрозол, ексеместан, форместан, летрозол, ворозол; інші антагоністи гормонів, такі як, наприклад, абарелікс, дегарелікс; імуностимулянти, такі як, наприклад, гістаміну дигідрохлорид, міфамуртид, підотимод, плериксафор, роквінімекс, тимопентин; імунодепресанти, такі як, наприклад, еверолімус, гусперимус, лефлуномід, мікофенольна кислота, сиролімус; інгібітори кальцінеурина, такі як, наприклад, циклоспорин, такролімус; інші імунодепресанти, такі як, наприклад, азатіоприн, леналідомід, метотрексат, талідомід; і радіофармацевтичні речовини, такі як, наприклад, йобенгуан.

Додаткові агенти для лікування раку включають інтерферони, інтерлейкіни, фактори некрозу пухлини, фактори росту і т.п.

Додаткові агенти для лікування раку включають імуностимулюючі агенти, такі як, наприклад, анцестим, філграстим, ленограстим, молграмостин, пегфілграстим, сарграмостин; інтерферони, такі як, наприклад, інтерферон альфа, інтерферон альфа природний, інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, інтерферон альфа-n1, інтерферон бета природний, інтерферон бета-1a, інтерферон бета-1b, інтерферон гама, пегінтерферон альфа-2a, пегінтерферон альфа-2b; інтерлейкіни, такі як, наприклад, альдеслейкін, опрелвекін; інші імуностимулянти, такі як, наприклад, вакцина BCG, глатірамеру ацетат, гістаміну дигідрохлорид, імуноціанін, лентинан, вакцина від меланоми, міфамуртид, пегадемаза, підотимод, плексафор, полі I:C, полі ICLC, роквінімекс, тасонермін, тимопентин; імунодепресанти, такі як, наприклад, абатасепт, абетимус, алефасепт, антилімфоцитарний імуноглобулін (кінський), антитимоцитарний імуноглобулін (кролячий), екулізумаб, ефалізумаб, еверолімус, гусперимус, лефлуномід, муромаб-CD3, мікофенольна кислота, наталізумаб, сиролімус; інгібітори TNF альфа, такі як, наприклад, адаліумаб, афелімомаб, сертолізумаб пегол, етанерсепт, голіумаб, інфліксимаб; інгібітори інтерлейкінів, такі як, наприклад, анакінра, басиліксимаб, канакінумаб, даклізумаб, меполізумаб, рілонасепт, тосилізумаб, устекинумаб; інгібітори кальціневрину, такі як, наприклад, циклоспорин, такролімус; інші імунодепресанти, такі як, наприклад, азатіоприн, леналідомід, метотрексат, талідомід.

Додаткові протиракові агенти включають адаліумаб, алемтузумаб, басиліксимаб, бевасизумаб, цетуксимаб, сертолізумабу пегол, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, гемтузумаб, ібритумомабу тіуксетан, інфліксимаб, муромонаб-CD3, наталізумаб, панітумумаб, ранібізумаб, ритуксимаб, тоситумомаб, стузузумаб або т.п. та їхні комбінації.

Додаткові протиракові агенти включають моноклональні антитіла, такі як, наприклад, алемтузумаб, бевасизумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, едреколомаб, гемтузумаб, офатумумаб, панітумумаб, ритуксимаб, трастуксумаб, імунодеперсанти, екулізумаб, ефалізумаб, муромаб-CD3, наталізумаб; інгібітори TNF альфа, такі як, наприклад, адаліумаб, афелімомаб, сертолізумабу пегол, голіумаб, інфліксимаб, інгібітори інтерлейкінів, басиліксимаб, канакінумаб, даклізумаб, меполізумаб, тосилізумаб, устекинумаб, радіофармацевтичні агенти, ібритумомабу тіуксетан, тозитумомаб; інші моноклональні антитіла, такі як, наприклад, абаговомаб, адекватумумаб, алемтузумаб, моноклональне антитіло Xma2513 проти CD30, моноклональне антитіло MetMab проти MET, апольвумаб, апомаб, аркитумомаб, басиліксимаб, диспецифічне антитіло 2B1, блвнатумомаб, брентуксимабу ведотин, капромабу пендетид, циксутумумаб, клаудіксимаб, конатумумаб, дацетузумаб, деносуамаб, екулізумаб, епратузумаб, ертумаксомаб, етарацизумаб, фігітумумаб, фресоліумаб, галіксимаб, ганітумаб, гемтузумаба озогаміцин, глембатумумаб, ібритумомаб, інотузумабу озогаміцин, іпіліумаб, лексатумумаб, лінтузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, моноклональне антитіло CC49, нецитумумаб, німотузумаб, офатумумаб, ореговомаб, пертузумаб, рамакурімаб,

ранібізумаб, сиплізумаб, сонепцизумаб, танезумаб, тосітумомаб, трастузумаб, тремелімумаб, тукотузумаба целмолейкін, велтузумаб, висилізумаб, волоциксімаб, залутумумаб.

Інші протиракові агенти включають агенти, які впливають на мікрооточення пухлини, таке як ланцюг клітинної сигналізації (наприклад, сигнальний каскад фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), сигнал від В-клітинного рецептора та IgE- рецептора).

Відповідно до деяких варіантів другий агент являє собою інгібітор PI3K або інгібітор сус-кінази. Відповідно до одного з варіантів інгібітор сус-кінази являє собою R788. Відповідно до іншого варіанта цей агент являє собою інгібітор PKC γ , такий як, наприклад, ензастаурин.

Приклади агентів, які діють на мікрооточення пухлини, включають інгібітор сигналу від PI3K, інгібітор сус-кінази, інгібітори протеїнкіназ, такі як, наприклад, дасатиніб, ерлотиніб, еверолімус, гефитиніб, іматиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, зорафеніб, сунітиніб, темсиролімус; інші інгібітори ангиогенезу, такі як, наприклад, GT-111, JI-101, R1530; інші інгібітори кіназ, такі як, наприклад, AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, акситиніб, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, бафетиніб, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, динацикліб, довитинібу лактат, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, динатрієву сіль фостаматинібу, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, лініфаніб, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, інгібітор Btk, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, прогеніпоетин, R547, R763, рамуцирумаб, регорафеніб, RO5185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281RO5126766, XL418 й XL765.

Інші приклади протиракових агентів для застосування в комбінації з інгібітором Btk включають інгібітори мітоген-активованих сигналів протеїнкіназ, наприклад, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRAY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманін або LY294002; інгібітори Syk; інгібітори mTOR; і антитіла (наприклад, ритуксан).

Інші приклади протиракових агентів для застосування в комбінації з інгібітором Btk включають адриаміцин, дактиноміцин, блеоміцин, вінбластин, цисплатин, ацивіцин; акларубіцин; акодазолу гідрохлорид; акронін; адозелесин; альдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; аміноглутетимід; амсакрин; анастозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастан; бензодепу; бікалутамід; бісантрону гідрохлорид; біснафіду димезилат; бізелесин; блеоміцину сульфат; бреквінар натрій; бропіримін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карзелесин; цедефінгол; хлорамбуцил; сироміцин; кладрибін; криснотолу мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; даунорубіцину гідрохлорид; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазиквон; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромостанолону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елсамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епіпропідин; епирубіцину гідрохлорид; ербулозол; езорубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустинфосфату натрій; етанідазол; етопозид; етопозиду фосфат; етоприн; фадрозолу гідрохлорид; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; флударабіну фосфат; флуорурацил; флуороцитабін; фосквідон; фостриєцин натрій; гемцитабін; гемцитабіну гідрохлорид; гідроксисечовину; ідарубіцину гідрохлорид; іфосфамід; імофосин; інтерлейкін II (включаючи рекомбінантний інтерлейкін II, або rI2), інтерферон альфа-2a; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n1; інтерферон альфа-n3; інтерферон бета-1a; інтерферон гама-1b; іпроплатин; іринотекану гідрохлорид; ланреотиду ацетат; летрозол; лейпролід ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометрексол натрій; ломустин; лосоксантрон гідрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлоретаміну гідрохлорид; мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; мієногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрій; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогілін; мітомальцин; митоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенольну кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргазу; пелиоміцин; пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; піроксантрон гідрохлорид; пликаміцин; плומестан; порфимер натрій; порфіроміцин; преднімустин; прокаробазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофуридин; рибоприн; роглетимід; сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрій; спарсоміцин; спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талисоміцин; текогалан натрій; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофуридин; тирапазамін; тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирибін

фосфат; триметрексат; триметрексату глюкуронат; трипторелвн; тубулозолу гідрохлорид; хлорметин; уредепу; вапреотид; вертепорфін; вінбластину сульфат; вінкристину сульфат; віндесин; віндесину сульфат; вінепідину сульфат; вінглицинату сульфат; вілейросину сульфат; вінорельбіну тартрат; вінросидину сульфат; вінзолідину сульфат; ворозол; зеніплатин; зиностатин; зорубіцину гідрохлорид.

Інші протиракові агенти, які можуть бути використані в комбінації з інгібітором Btk, включають: 20-епі-1, 25-дигідроксивітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенол; адозелесин; альдеслейкін; антагоністи ALL-TK; альтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроген, антиестроген; антинеопластон; антизмістові олігонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; модулятори апоптозних генів; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргінін-деаміназу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатірозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні бета-лактамів; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелесин; брешлат; брופірімін; будотитан; бутионіну сульфоксимін; кальципотриол; калфостин C; похідні камптотецину; канарипокс IL-2; капецитабін; карбоксамід-амінотриазол; карбоксиамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящовий інгібітор; карзелесин; інгібітори казеїн-кінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлорквінгоксаліну сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбрестатин A4; аналог комбрестатину; конагенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцін 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабіну октофосфат; цитолитичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродеммін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дідемнін B; дідокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; 9-диоксаміцин; дифенілспіромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфосин; едреколомаб; ефлорнитін; елемен; емитефур; епирубіцин; епристерид; аналогестрамустину; агоністи естрогену; антагоністи устрогену; етанідазол; етопозиду фосфат; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; фтордаунорубіцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; гадолінію тексафірин; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори гелітинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; гексаметилену бісацетамід; гіперіцин; ібандроновна кислота; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофосин; іломостат; імідазоакридини; іміквімод; імуностимулюючі пептиди; інсулін, наприклад, інгібітор рецептора фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; йобенгуан; йододоксорубіцин; іпомеанол, іроплект; ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогаліхондрин B; ітасетрон; джасплакінолід; кахалалід F; ламеларину-N триацетат; лпнреотид; лейнаміцин; ленограстим; лентинану сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, інгібуючий лейкоз; альфа-інтерферон лейкоцитів; лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамизол; ліарозол; аналог лінійного поліаміну; пептид ліпофільного дисахариду; ліпофільні сполуки платини; лісоклінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лосоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; лютецію тексафірин; лізофілін; літичні пептиди; майтансин; маностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; інгібітори матрилісину; інгібітори матриксної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; інгібітор MIF; мифепристон; милтефосин; миримостим; двуниткову місметч-РНК; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксиновий фактор росту фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональне антитіло, людський хоріонічний гонадотропін; монофосфорильний ліпід А+клітинна стінка міобактерії sk; мопідамол; інгібітор гена множинної резистентності до ліків; терапію, засновану на застосуванні онкосупресора в багатьох пухлинах; протираковий агент мустарген; екстракт клітинних стінок мікобактерій; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нейтральну ендопептидазу; нілутамід; нисаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; Об-бензилгуанін; октреотид; окиценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; оральний індуктор цитокіну; ормаплатин; осатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; палауамін; пальмітоїлпризоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргазу; пелдесин; пентозану полісульфату натрієва сіль; пентостатин; пентрозол; перфлуброн;

перфосфамід; перилиловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; пицибаніл; пілокарпін гідрохлорид; пирарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазмінотену; комплекс платини; сполуки платини; комплекс платина-триамін; порфимеру натрієва сіль; порфіроміцин; преднізон; пропіл-біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасом; імунний модулятор на основі білка А; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С; мікроалгаль; інгібітори протеїн-тирозинфосфатази; пуринові інгібітори нуклеозид-фосфорилази; пурпури; піразолоакридин; кон'югат піридоксильованою гемоглобіну з поліоксидетиленом; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори фарнезил-протеїнтрансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; деметильований релептин; етидронат ренію Re 186; ризоксин; рибозими; ретинамід RII; роглетимід; рогитукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; сентопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустин; інгібітор 1 старіння; змістові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; модулятори сигнальної трансдукції; одноланцюговий антиген-єднаний білок; сизофіран; собузоксан; борокапат натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедін-зв'язуючий білок; сонермін; спарфосову кислоту; спикаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; інгібітор стовбурових клітин; інгібітори розподілу стовбурових клітин; стипіамід; інгібітори стромелізіну; сульфіносин; надактивний антагоніст вазоактивного інтестинального пептиду; сурадисту; сурамін; свенсонин; синтетичні глюкозаміноглюкани; талімустин; метйодид тамоксифену; тауормустин; тазаротен; натрієву сіль текогалану; тегафур; телурпірілій; інгібітори теломераз; темопорфін; темозоломід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбopoетин; міметик тромбopoетину; тималфасин; агоніст рецептора тимопоетину; тимотринан; тироїд-стимулюючий гормон; етіопурин етилолову; тирапазамін; біхлорид титаноцену; топсентин; тореміфен; фактор тотипотентних стовбурових клітин; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилауридин; трицирибін; триметрексам; трипторелін; трописетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; інгібуючий фактор росту урогенітального синуса; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; вариолін В; векторну систему; генну терапію із застосуванням еритроцитів; веларесол; верамін; вердіни; вертепорфін; вінорельбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатину стимуламер.

Інші протиракові агенти, які можуть бути застосовані в комбінації з інгібітором Btk, включають алкілюючі агенти, антиметаболіти, природні продукти або гормони, наприклад, хлорметини (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил і т.п.), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан), нітросо сечовини (наприклад, кармустин, ломустин і т.п.), або триазени (декарбазен і т.п.). Приклади антиметаболітів включають, але без обмеження, аналог фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат) або аналоги піримідину (наприклад, цитарабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін і пентостатин).

Приклади алкілюючих агентів, які можуть бути застосовані в комбінації з інгібітором Btk, включають, але без обмеження, хлорметини (наприклад, мехлоретамін, циклофосфамід, хлорамбуцил, мелфалан і т.п.), етиленімін і метилмеламіни (наприклад, гексаметиленмеламін, тіотепу), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан), нітрососечовини (наприклад, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин і т.п.), або триазени (декарбазин і т.п.). Приклади антиметаболітів включають, але без обмеження, аналог фолієвої кислоти (наприклад, метотрексат) або аналоги піримідину (наприклад, фторурацил, флоксоуридин, цитарабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин).

Приклади протиракових агентів, які діють шляхом зупинки росту клітин у фазі G2-M внаслідок стабілізації мікротрубочок та які можуть бути застосовані в комбінації з інгібітором Btk, включають, але без обмеження, наступні зареєстровані для продажу ліки та ліки, які перебувають у процесі створення: ербулозол (відомий також як R-55104), доластатин 10 (відомий також як DLS-10 й NSC-376128), мівобуліну ізетіонат (відомий також як CI-980), вінкрисдин, NSC-639829, дискодермолід (відомий також як NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, відомий також як E-7010), алторитини (такі як алторитін А та алторитін С), спонгістатини (такі як спонгістатин 1, спонгістатин 2, спонгістатин 3, спонгістатин 4, спонгістатин 5, спонгістатин 6, спонгістатин 7, спонгістатин 8 і спонгістатин 9), цемадотину гідрохлорид (відомий також як U-103793 й NSC-D-669356), епотілоні (такі як епотілон А, епотілон В, епотілон С (відомий також як дезоксиепотілон А або dEpo), епотілон D (відомий також як KOS-862, dEpo, і дезоксиепотілон В), епотілон Е, епотілон F, N-оксид епотілону В, N-оксид епотілону А, 16-аза-епотілон В, 21-аміноепотілон В (відомий також як BMS-310705), 21-гідроксиепотілон D (відомий також як дезоксиепотілон F та dEpo), 26-фторепотілон), ауристатин PE (відомий також як NSC-654663), соблідотин (відомий також як TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, відомий також як LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, відомий також як LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-

112378 (Aventis), вінкристину сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, відомий також як WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, відомий також як ILX-651 й LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофіцин 52 (відомий також як LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, відомий також як AVE-8063A й CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, відомий також як AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, і RPR-258062A), вітилевуамід, тубулізин А, канаденсол, centaурейдин (відомий також як NSC-106969), T-138067 (Tularik, відомий також як T-67, TL-138067 й TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, відомий також як DDE-261 й WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), онкоцидин А1 (відомий також як BTO-956 й DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), фіджіанолід В, лаулімалід, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, відомий також як SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, відомий також як MF-569), наркозин (відомий також як NSC-5366), наскапін, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), геміастерлін, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, відомий також як MF-191), TMPN (Arizona State University), ванадоцену ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, інаноцин (відомий також як NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, відомий також як -900607), RPR-115781 (Aventis), елеутеробіни (такі як десметилелеутеробін, дезетилелеутеробін, ізоелеутеробін А й Z-елеутеробін), карибеозид, карибеолін, галіхондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), діазонамід А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), такалонолід А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), діозостатин, (-)-фенілагістин (відомий також як NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), міоцеверин В, D-43411 (Zentaris, відомий також як D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (відомий також як SPA-110, трифторацетатна сіль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатину фосфата натрієву сіль, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) і SSR-250411 (Sanofi).

Коли суб'єкт страждає від аутоімунного захворювання, запального захворювання або від алергії або ризикує занедужати цими хворобами, може бути використаний оборотний або необоротний інгібітор Vtk разом з одним або більше наступними терапевтичними агентами в будь-якій комбінації: імунодепресантами (наприклад, такролімусом, циклоспорином, рапаміцином, метотрексатом, циклофосфамідом, азатиоприном, меркаптопурином, мікофенлятом або FTY720), глюкокортикоїдами (наприклад, преднізоном, кортизону ацетатом, преднізолоном, метилпреднізолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, триамцинолоном, беклометазоном, флудрокортизону ацетатом, дезоксикортикостерону ацетатом, альдостероном), нестероїдними протизапальними засобами (наприклад, саліцилатами, арилалкановими кислотами, 2-арилпропіоновою кислотою, N-арилантраніловими кислотами, оксидами, оксидами або сульфонанілідами), специфічними інгібіторами Cox-2 (наприклад, вальдекоксибом, целекоксибом або рофекоксибом), лефлуномідом, золотою тіоглюкозою, тіомалатом золоту, ауорофіном, сульфасалазином, гідроксихлорхіноном, міноцикліном, білками, що зв'язують TNF- α (наприклад, інфліксимабом, етанерцептом або адалимумабом), абатацептом, анакінрой, інтерфероном- β , інтерфероном- γ , інтерлейкіном-2, вакцинами від алергії, антигістамінними засобами, антилейкотрієнами, бета-агоністами, теофіліном або антихолінергічними агентами.

Набори/вироби

Даний винахід припускає також набори й вироби для використання в терапії. Такі набори можуть включати носій, упакування або контейнер, що має відділення для декількох контейнерів, таких як флакони, пробірки і т.п., при цьому кожний (-і) контейнер (-и) включає (-ють) один з елементів, що використовується при здійсненні способу, описаного в даній заявці. Підходящі контейнери включають, наприклад, флакони, пляшечки, шприци та пробірки для аналізів. Контейнери можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як скло або пластик.

Вироби, що припускаються даним винаходом, містять пакувальні матеріали. Пакувальні матеріали для упакування фармацевтичних продуктів добре відомі спеціалістам у даній області, див., наприклад, патент США № 5,323,907. Приклади таких упакувань включають, але без обмеження, блістерні упакування, пляшечки й будь-який інший засіб для конкретного складу й способу введення та лікування.

Відповідно до деяких варіантів фармацевтичні композиції можуть перебувати в упакуванні або у засобі, що розподіляє, які можуть містити одну або більше одиничних лікарських форм, що містять сполуку за винаходом. Упакування може бути виготовлене, наприклад, з металевої або полімерної фольги, наприклад, у вигляді блістера. Упакування або розподільний засіб можуть супроводжуватися інструкціями із застосування. Упакування або розподільний засіб

можуть супроводжуватися повідомленням у формі, що запропоновані урядовим органом, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних засобів, при цьому таке повідомлення відбиває схвалення зазначеного органа використання ліків для людей або у ветеринарії. Таке повідомлення може містити схвалення U.S. Food and Drug Administration (Адміністрацією США з лікарських засобів і харчових продуктів) застосування ліків або продукту. Можуть бути також приготовлені композиції, що містять сполуки, передбачені даним винаходом, у сполученні із сумісним фармацевтичним носієм, що перебувають у підходящому контейнері разом з етикеткою про застосування цієї сполуки для лікування конкретного стану.

Наприклад, контейнер (-и) може (можуть) включати сполуку Формули 1, описану в даній заявці, необов'язково в композиції або в комбінації з іншим агентом, описаним у даній заявці. Такі набори можуть містити сполуку й інструкцію або етикетку, що відносяться до її використання при здійсненні способів, описаних у даній заявці.

Набір зазвичай включає етикетки, у яких перерахований вміст, і/або інструкції для застосування, може бути також набір інструкцій.

Відповідно до одного з варіантів винаходу етикетка може перебувати на контейнері або бути з'єднана з контейнером. Відповідно до одного з варіантів винаходу етикетка може перебувати на контейнері, коли букви, числа або інші знаки, що утворюють етикетку, сформовані в процесі виготовлення контейнера або вигравірувані на самому контейнері; етикетка може бути пов'язана з контейнером, коли вона перебуває усередині резервуара або відділення з носієм, що також утримується в контейнері, наприклад, у вигляді вкладиша в упакування. Етикетка показує, що вміст використовується для конкретної терапевтичної мети. Така етикетка може також показувати аспекти застосування вмісту, у тому числі, при здійсненні способів за винаходом.

Відповідно до деяких варіантів фармацевтичні композиції можуть перебувати в упакуванні або в засобі, що розподіляє, які можуть містити одну або більше одиничних лікарських форм, що містять сполуки за винаходом. Упакування може бути виготовлене, наприклад, з металевої або полімерної фольги, наприклад, у вигляді блістера. Упакування або розподільний засіб можуть супроводжуватися інструкціями із застосування. Упакування або розподільний засіб можуть супроводжуватися повідомленням у формі, що запропоновані урядовим органом, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних засобів, при цьому таке повідомлення відбиває схвалення зазначеного органа використання ліків для людей або у ветеринарії. Таке повідомлення може містити схвалення U.S. Food and Drug Administration (Адміністрацією США по лікарських засобах і харчових продуктах) застосування ліків або продукту. Можуть бути також приготовлені композиції, що містять сполуки, передбачені даним винаходом, у сполученні із сумісним фармацевтичним носієм, що перебувають у підходящому контейнері разом з етикеткою про застосування цієї сполуки для лікування конкретного стану.

ПРИКЛАДИ

Наступні інгредієнти, склади, способи й процедури здійснення даного винаходу відповідають описаним вище.

Приклад 1: Одержання кристалічних форм 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (Сполука 1)

Форма А - Спосіб 1:

Аморфну сполуку Формули 1 (приблизно 15 мг) поміщали в посудину. У цю посудину додавали десять об'ємів (150 мкл) розчинника [метилтрет бутилового ефіру (MTBE), диізопропілового ефіру (DIPE), етилацетату, ізопропілацетату, ізопропілового спирту, метилізобутилкетону (MIBK), метилетилкетону (MEK), ацетону, метанолу, нітродетану, 10 %-вого водного ацетону або 10 %-вого водного ізопропілового спирту]. Посудину герметизували та поміщали в шейкер при температурі 50 °C на одну годину.

Якщо утворювалася суспензія, додавали ще тридцять об'ємів розчинника (усього 600 мкл), потім суспензію знову нагрівали при температурі 50 °C ще годину. Якщо й після цього зразок виходив у вигляді суспензії, розчинник більше не додавали, отриманий розчин/отриману суспензію перемішували при температурі 50 °C протягом години і потім охолоджували до 0 °C зі швидкістю 0.1 °C/хв, після цього витримували при 0 °C протягом ночі. Якщо виходила суспензія, тверді речовини отфільтровували під вакуумом з одержанням Форми А сполуки 1; розчин нагрівали до кімнатної температури для повільного випару через отвір малого діаметра для одержання Форми А сполуки 1.

Форма А - Спосіб 2:

Аморфну сполуку 1 (20 мг) поміщали в посудину, додавали розчинник [гептан (10 об'ємів), діоксан (1 об'ємів), толуол (10 об'ємів), MTBE (10 об'ємів), DIPE (10 об'ємів), анізол (1 об'єм), етилацетат (10 об'ємів), ізопропілацетат (10 об'ємів), тетрагідрофуран (1 об'єм), DCM (1 об'єм),

MIBK (10 об'єм), MEK (10 об'ємів), ацетон (10 об'ємів), метанол (10 об'ємів), етанол (10 об'ємів), ацетонітрil (10 об'ємів), нітрометан (1 об'ємів), вода (10 об'ємів) або 10 % водний ізопропіловий спирт (1 об'єм)].

5 Герметичну посудину поміщали в камеру для дозрівання (цикли між 50 °C і кімнатною температурою четверту годину кожний) на 5 дн, потім тверді речовини відфільтровували під вакуумом з одержанням Форми А сполуки 1.

Відповідно до деяких варіантів аморфну сполуку 1 одержували шляхом розчинення Форми А сполуки 1 (приблизно 500 мг в 10 мл дихлорметану (DCM)). Розчинник видаляли в роторному випарнику досить швидко для запобігання кристалізації з одержанням аморфного сполуки 1.

10 Форма А - Спосіб 3:

У чистій круглодонній колбі розчиняли 12 г сполуки 1 в 120 мл метанолу шляхом нагрівання до температури 45 °C при перемішуванні магнітною мішалкою.

15 До теплового розчину розчиненої Сполуки 1 додавали 72 мл води протягом 45 хв, підтримуючи температуру усередині посудини рівну 45 °C. Розчин повільно перетворювався в суспензію, його перемішували протягом 3 год при підвищеній температурі. Відбирали зразок суспензії, відфільтровували та висушували. Суспензії давали остудитися до кімнатної температури й перемішували протягом щонайменше 16 год.

20 Відбирали інший зразок суспензії, відфільтровували й висушували. Тверді речовини відфільтровували, промивали 50 мл 3:2 суміші метанол: вода та сушили на фільтрі протягом 40 год.

Вихід Форми А склав 9,6 г (точка плавлення: перший зразок - ~152 °C, другий зразок ~154 °C, основна партія - ~154 °C).

Форму А одержували також аналогічним образом, використовуючи водний ацетон, етанол і н-пропанол.

25 Форма В - Спосіб 1:

30 Сполуку 1, Форму А, поміщали в посудину й розчиняли в метанолі (2 мл). Розчин нагрівали до температури 50 °C для забезпечення повного розчинення, потім прохолоджували до 5 °C. При температурі 5 °C до розчину додавали воду (200 мкл) у момент, коли зразок ставав мутним (усього 1000 мкл). Зародки Форми С сполуки 1 додавали відразу ж після появи мутності. Суспензію перемішували при температурі 5 °C протягом одного дня. Піпеткою відбирали аліквоту для аналізу методом порошкового рентгеноструктурного аналізу (XRPD), витримуючи масу зразка за тих самих умов. XRPD показав низьку кристалічність отриманого матеріалу, тому зразок витримували при температурі 5 °C ще протягом 3 дн. Після цього повторний аналіз аліквоти зразка показав, що матеріал перетворився у Форму В сполуки 1. Зразок виділяли шляхом фільтрування під вакуумом з одержанням Форми В сполуки 1.

35 Форма В - Спосіб 2:

Форму А Сполуки 1 (приблизно 500 мг) поміщали в посудину й розчиняли в метанолі (4 мл) при температурі 5 °C. Розчин прохолоджували до 25 °C, у посудині залишався розчин. Додавали воду (по 500 мкл, всього 2 мл) до одержання мутного розчину.

40 Отриману суспензію перемішували протягом 10 хв. Для оцінки матеріалу піпеткою відбирали аліквоту суспензії для порошкового рентгеноструктурного аналізу, у цей час зразок перемішували при 25 °C протягом години; однак, матеріал мав дуже низьку кристалічність. Після перемішування протягом години при 25 °C зразок витримували при температурі 5 °C протягом 3 дн. Потім піпеткою відбирали іншу аліквоту для проведення XRPD. Залишок суспензії фільтрували під вакуумом і сушили при 25 °C під вакуумом протягом ночі, одержували Форму В Сполуки 1.

45 Форма С

50 У чистій круглодонній колбі 2.0 г Сполуки 1 суспендували у 25 мл метанолу та нагрівали до температури 50 °C. Теплий розчин розчиненої Сполуки 1 відфільтровували в чисту круглодонну колбу. Очищеному розчину давали остудитися до кімнатної температури при перемішуванні магнітною мішалкою. Розчин перемішували протягом 14 год., він повільно перетворювався в суспензію. Тверді речовини відфільтровували, промивали 5 мл метанолу й сушили на фільтрі протягом 20 год., потім при 50 °C у печі під вакуумом протягом 8 год. Вихід Форми С Сполуки 1 склав 1,4 г (точка плавлення = ~132 °C).

55 Форма D:

Сушу суміш (приблизно по 5 мг кожного компонента) готували, використовуючи дві форми, вибрані з Форми А, Форми В або Форми С Сполуки 1. Суспензію, отриману з аморфної сполуки 1 в MIBK, відфільтровували для одержання насиченого розчину. Для готування нової суспензії в суху суміш додавали десять обсягів (100 мкл) цього насиченого розчину. Суспензію зберігали

при температурі 5 °C протягом 3 дн, потім фільтрували під вакуумом для одержання Форми D Сполуки 1.

Форма E:

Аморфну сполуку 1 поміщали в посудину, потім додавали зародки Форми C Сполуки 1 (приблизно 5 мг). У посудину для одержання суспензії додавали десять об'ємів толуолу (200 мкл). Посудину герметизували й залишали для дозрівання (цикли мінялися від 50 °C до кімнатної температури, четверта частина години кожний) протягом одного дня. Піпеткою відбирали одну аліквоту для проведення XRPD, TGA, and DSC. Дані аналізи свідчили про одержання Форми E Сполуки 1. Однак, було встановлено, що ця сполука після стояння при кімнатній температурі протягом ночі й сушіння при температурі 40 °C під вакуумом протягом одного дня перетворювалося у Форму A Сполуки 1.

Форма F:

У чистій сцинтиляційній посудині об'ємом 20 мл в 4 мл метанолу суспендували 200 мг Сполуки 1 й 50 мг активованого вугілля й нагрівали до температури 50 °C. Отриману суміш перемішували при 50 °C протягом 2,5 год. Теплий розчин Сполуки 1, видаливши вугілля, відфільтровували через шприцевий фільтр в іншу чисту посудину об'ємом 20 мл. Давали розчину остудитися до кімнатної температури. Потім розчин залишали стояти без перемішування протягом тижня до початку утворення деяких кристалів. Через проміжок часу більше 6 тижн. дно посудини покривалося великими кристалами. Ці кристали витримували під наднасиченим метанольним розчином для підготовки до проведення аналізу.

Пример 2: Порошковий рентгеноструктурний аналіз (XRPD)

Патерни порошкової рентгенограми одержували на дифрактометрі Bruker AXS C2 GADDS або Bruker AXS D8.

Bruker AXS C2 GADDS

Патерни порошкової рентгенограми одержували на дифрактометрі Bruker AXS C2 GADDS, використовуючи випромінювання Cu Ka (у режимі 40 кВ, 40 мАа), автоматизовану стадію XYZ, лазерний відеомікроскоп для позиціювання зразків, що відбирають автоматично, і детектор із двомірною поверхнею HiStar. Рентгенівська оптика складалася з одного багат шарового дзеркала Göbel, з'єднаного з коліматором із крапковою апертурою 0,3 мм. Проводили щотижневий збір даних за допомогою сертифікованого стандарту NIST 1976 Corundum (із плоскою пластиною). Росходження пучка, а саме, ефективний розмір дифрагованого пучка X-променів на зразку, становив приблизно 4 мм. Використали θ - θ безперервний тип розгорнення при відстані зразок - детектор рівній 20 см, що призводило до одержання інтервалу 2θ , що становить 3.2-29.7°. Зазвичай час експозиції зразка при дії X-променів становило 120 с. Для збору даних застосовували комп'ютерну програму GADDS для WNT 4.1.16, і дані аналізували й представляли, використовуючи пакет програм Diffrac Plus EVA v11.0. 0.2 або v13.0. 0.2.

Умови навколишнього середовища

В умовах навколишнього середовища використовували зразки порошку без розмелювання у вигляді плоских пластин. Приблизно 1-2 мг зразка злегка притискали до скляного слайда для одержання плоскої поверхні.

Режим, що не відповідає умовам навколишнього середовища

Зразки в умовах, що не відповідають умовам навколишнього середовища, закріплювали на кремнієвій вафлі з теплопровідним сполукою. Потім зразок нагрівали до відповідної температури зі швидкістю 10 °C/хв (якщо не обговорене інше) і потім витримували в ізотермічних умовах до початку збору даних.

Дифрактометр Bruker AXS D8 Advance

Порошкові рентгенограми знімали на дифрактометрі Bruker D8, використовуючи випромінювання Cu Ka (у режимі 40 кВ, 40 мА), гоніометр θ - 2θ і розходження V4 і приймальні щілини, Ge монохроматор і детектор Lynxeye. Дані знімали, застосовуючи сертифікований стандарт корунд Corundum (NIST 1976). Використали комп'ютерну програму Diffrac Plus XRD Commander v2.5. 0, і дані аналізували й представляли, застосовуючи програмний пакет Diffrac Plus EVA v11.0. 0.2 або v13.0. 0.2. Використали зразки порошку без розмелювання у вигляді плоских пластин в умовах навколишнього середовища.

Зразок обережно поміщали в порожнину, вирізану в очищеній силіконовій вафлі (510). Під час аналізу зразок обертати в його площині.

Використовувані параметри:

- Кутовий діапазон: від 2 до 42° 2θ
- Величина кроку: 0.05° 2θ
- Час збору: 0.5 с/стадію

XRPD Форми A

Порошкова рентгенограма Форми А показана на Фігурі 1. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.7 \pm 0.1^\circ$, $13.6 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.9 \pm 0.1^\circ$, $21.3 \pm 0.1^\circ$ й $21.6 \pm 0.1^\circ$.

- 5 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

XRPD Форми В

Порошкова рентгенограма Форми В показана на Фігурі 5. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $5.2 \pm 0.1^\circ$, $10.2 \pm 0.1^\circ$, $16.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$ й $20.8 \pm 0.1^\circ$.

- 10 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

XRPD Форми С

Порошкова рентгенограма Форми С показана на Фігурі 9. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.0 \pm 0.1^\circ$ 2 Тета, $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2 Тета, $15.7 \pm 0.1^\circ$ 2 Тета, $18.2 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета, $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета, $19.5 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета, $20.3 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета, $22.1 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета й $22.9 \pm 0.1^\circ$ 2-Тета.

- 15 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

XRPD Форми D

Порошкова рентгенограма Форми D представлена на Фігурі 12. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.2 \pm 0.1^\circ$, $8.0 \pm 0.1^\circ$, $9.2 \pm 0.1^\circ$, $14.5 \pm 0.1^\circ$, $18.5 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $21.0 \pm 0.1^\circ$, $21.9 \pm 0.1^\circ$ й $22.4 \pm 0.1^\circ$.

- 20 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

XRPD Форми E

Порошкова рентгенограма Форми E представлена на Фігурі 14. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $7.8 \pm 0.1^\circ$, $8.8 \pm 0.1^\circ$, $16.1 \pm 0.1^\circ$, $18.1 \pm 0.1^\circ$, $19.3 \pm 0.1^\circ$, $19.5 \pm 0.1^\circ$, $20.5 \pm 0.1^\circ$, $21.6 \pm 0.1^\circ$ й $25.2 \pm 0.1^\circ$.

- 25 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

XRPD Форми F

Імітований патерн XRPD був отриманий для Форми F. Цей патерн XRPD був отриманий на підставі даних для одиничного кристалу, отриманих у Прикладі 3 (файл cif) з використанням програми Mercury CSD v3.1 (C.F. Macrae et al. J. Appl. Cryst. (2006), 39-3, 453-457) (параметри патерна XRPD: $\text{CuK}\alpha$ 1.54056; початок/кінець 2θ 20° ; PWHW (2θ) 0.1°). Потім дані зберігали у вигляді файлу у форматі Raw. Для одержання піків 2θ /інтенсивність (%) файл у форматі Raw обробляли, використовуючи програмний пакет Diffrac Plus EVA v. 15.0.0.0.

- 30 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

Імітований патерн порошкової рентгенограми Форми F представлений на Фігурі 16. Характеристичні піки спостерігалися при значеннях кута 2 Тета, рівних $6.2 \pm 0.1^\circ$, $10.1 \pm 0.1^\circ$, $17.6 \pm 0.1^\circ$, $18.6 \pm 0.1^\circ$, $20.0 \pm 0.1^\circ$, $20.4 \pm 0.1^\circ$, $20.7 \pm 0.1^\circ$, $22.4 \pm 0.1^\circ$, $23.0 \pm 0.1^\circ$, $23.2 \pm 0.1^\circ$, $24.4 \pm 0.1^\circ$, $25.1 \pm 0.1^\circ$, $27.6 \pm 0.1^\circ$, $29.3 \pm 0.1^\circ$ й $29.7 \pm 0.1^\circ$.

- 35 Кристалічність не змінювалася після зберігання протягом одного тижня при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % або після зберігання протягом одного тижня при 25°C /97 % RH.

Приклад 3: Рентгенова дифрактограма одиничного кристалу

Дані для одиничного кристалу одержували й обробляли в такий спосіб:

Дифрактометр:	SuperNova, Dual, Cu при 0, Atlas
Джерело випромінювання:	SuperNova (Cu) X-ray Source, Cu α
Метод збору даних:	сканування по осі omega
Діапазон кута Тета при зборі даних:	від 9.11° до 74.49°
Діапазон індексів:	$-11 \leq h \leq 12$, $-12 \leq k \leq 12$, $-18 \leq l \leq 18$
Відбиття:	22842
Незалежні відбиття	9278 [R(int) = 0.0407]
Поле незалежних відбиттів:	99.4 %
Варіація перевірочних відбиттів:	н/о
Корекція абсорбції:	напівемпірична на основі еквівалентів
Max. і min. трансмісія	1.00000 й 0.73583
Методика рішення структури:	прямий метод
Програма рішення розчину:	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)
Методика найменших квадратів у полноматричному наближенні за F^2	
Програма уточнення:	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Мінімізована функція:	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Дані/обмеження/параметри:	9278/3/660
Критерій відповідності за F^2	1.004
$\Delta/\sigma_{\text{max}}$	0.000
Кінцеві індекси R:	
9185 даних; $I > 2\sigma(I)$	R1=0.0414, w2=0.1144

Всі дані:

Схема зважування:

Параметр абсолютної структури:

Коефіцієнт екстинкції:

Найбільш виражений пік і дірка:

R1=0.0417, w2=0.1149

розрах. $w=1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0810P)^2 + 0.2800P]$
де $P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3$

-0.01(13)

0.0013(3)

0.320 й -0.285 eA-3

Форма F характеризувалася параметрами елементарної комірки, приблизно рівними наступним параметрам при температурі близько 100(2) K:

Формула	$C_{53}H_{60}N_{12}O_7$				
Молекулярна вага	977.13				
Система кристалів	Триклинна				
Група симетрії	P1	a	9.6332(3) Å	α	105.762(3)°
		b	9.7536(4) Å	β	95.132(2)°
		c	15.0592(4) Å	γ	111.332(3)°
V	1240.15(7) Å ³				
Z	1				
Щільність (розрах.)	1.308 мг/м ³				
Коефіцієнт адсорбції	0.726 мм ⁻¹				
Довжина хвилі	1.54178 Å				
F(000)	518				
T	100(2) K				

5

Приклад 4: Перетворення Фур'є - ІЧ-спектри (FTIR)

Дані одержували на спектрометрі Perkin-Elmer Spectrum, оснащеному універсальним пристосуванням для збору зразків з порушенням повним відбиттям Attenuated Total Reflectance (ATR). Дані збирали й аналізували за допомогою комп'ютерної програми Spectrum v5.0.1.

10 ІЧ-спектри для Форми А показані на Фігурі 2. Спостерігалися характерні смуги із частотою: 1584 см⁻¹, 1240 см⁻¹, 1147 см⁻¹, 1134 см⁻¹, 1099 см⁻¹, 1067 см⁻¹, 985 см⁻¹, і 953 см⁻¹.

ІЧ-спектри Форми В представлені на Фігурі 6. Спостерігалися характерні смуги із частотою: 1586 см⁻¹, 1573 см⁻¹, 1562 см⁻¹, 1229 см⁻¹, 1166 см⁻¹, 1141 см⁻¹, 1103 см⁻¹, 1056 см⁻¹, 1033 см⁻¹ й 982 см⁻¹.

15 Приклад 5: Диференціальна скануюча калориметрія (DSC) і термогравіметричний аналіз (TGA)

Дані DSC одержували на приладі TA Instruments Q2000, оснащеному пристосуванням для автоматичного добору зразків (на 50 зразків). Калібрування теплоємності проводили, використовуючи сапфір, калібрування енергії й температури проводили, використовуючи індій. Зазвичай 0,5-3 мг кожного зразка поміщали в алюмінієвий тигель із отвором і нагрівали зі швидкістю 10 °C/хв від 25 °C до 300 °C. Над зразком пропускали потік сухого азоту зі швидкістю 50 мл/хв, якщо не зазначене інше. Температуру при DSC підвищували зі швидкістю 2 °C/хв, використовуючи параметри зміни температури ± 0.318 °C (амплітуда) кожні 60 с (період). Застосовували комп'ютерні програми контролю Advantage для Q Series v2.8.0.392 та Thermal Advantage v4.8.3, дані аналізували за допомогою програмного пакета Universal Analysis v4.4A.

20 Дані TGA одержували на приладі TA Instruments Q500 TGA, оснащеному пристосуванням для автоматичного добору 16 зразків. Температуру калібрували, використовуючи сертифікований матеріал Alumel і нікель. Зазвичай в попередньо зважений алюмінієвий піддон для DSC поміщали 3-10 мг кожного зразка й нагрівали зі швидкістю 10 °C/хв від кімнатної температури до 350 °C. Над зразком пропускали сухий азот зі швидкістю рівної 60 мл/хв, якщо інше не обговорено. Для контролю використали комп'ютерну програму Advantage для Q Series v2.8.0.392 й Thermal Advantage v4.8.3, дані аналізували за допомогою програмного пакета Universal Analysis v4.4A.

Форма А

35 Термограми DSC та TGA для Форми А наведені на Фігурах 3 й 4, відповідно. Втрати ваги не спостерігалися. Матеріал був безводним.

На кривій DSC (швидкість нагрівання становила 10 °C/хв або 20 °C/хв) спостерігався ендотермічний ефект, починаючи приблизно з 154° з піком (максимумом) приблизно при 157 °C. Екзотермічний ефект спостерігався при 159 °C.

40 Форма В

Термограми DSC та TGA для Форми В наведені на Фігурах 7 й 8, відповідно. Втрати ваги не спостерігалися. Матеріал був безводним.

На кривій DSC (швидкість нагрівання становила 10 °C/хв або 20 °C/хв) спостерігався ендотермічний ефект, починаючи приблизно з 99-106 °C з піком (максимумом) приблизно при 115-118 °C.

Форма С

Термограми DSC та TGA для Форми В наведені на Фігурах 7 й 8, відповідно. Втрати ваги не спостерігалися. Матеріал був безводним.

На кривій DSC (швидкість нагрівання становила 10 °C/хв або 20 °C/хв) спостерігався ендотермічний ефект, починаючи приблизно з 134-135 °C з піком (максимумом) приблизно при 137-139 °C.

Форма D

Термограма TGA для Форми D показана на Фігурі 13.

Загальна втрата ваги дорівнювала 16.6-17.8 %, що еквівалентно приблизно 1 молу MIBK, або на стадії 1, або на стадії 2.

Форма Е

Термограми DSC та TGA для Форми Е наведені на Фігурі 15.

При термогравіметричному аналізі спостерігалася втрата ваги рівна 16.5 % маса/маса, пов'язана з 2 ендотермічними ефектами в DSC при 85 °C (початок) і 151 °C (початок), що може відповідати явищу десольватування.

Приклад 6: Сорбція пари при термогравіметричному аналізі (GVS)

Ізотерми сорбції були отримані із застосуванням аналізатора SMS DVS Intrinsic moisture sorption, робота якого контролювалася за допомогою комп'ютерної програми DVS Intrinsic Control v1.0. 0.30. Температура зразка підтримувалася рівною 25 °C за допомогою вузлів керування. Вологість контролювали шляхом змішання потоків сухого та вологого азоту, що подаються із загальною швидкістю 200 мл/хв. Відносну вологість вимірювали каліброваним вологоміром Rotronic (динамічний інтервал 1.0-100 % RH), розташованим поблизу зразка. Зміну ваги (релаксацію маси) зразка як функцію % RH постійно контролювали за допомогою мікровагів (точність ± 0.005 мг). Зазвичай зразок вагою 5-20 мг поміщали у зважений сітковий кошик в умовах навколишнього середовища. Зразок поміщали та виймали при 40 % RH і при температурі 25 °C (типові умови навколишнього середовища). Ізотерму сорбції вологи одержували, як описано нижче (2 виміри, що відбивають один повний цикл). Стандартну ізотерму одержували при температурі 25 °C при інтервалах рівних 10 % RH у межах 0-90 % RH. Дані аналізу обробляли за допомогою Microsoft Excel, використовуючи програму DVS Analysis Suite v6.0.0.7. Зразок витягали після одержання ізотерми й аналізували методом XRPD.

Таблиця 1

Параметри методу визначення SMS DVS

Параметри	Величини
Адсорбція - цикл 1	40-90
Десорбція/адсорбція - цикл 2	90-0, 0-40
Інтервали (% RH)	10
Число циклів	2
Швидкість потоку (мл/хв)	200
Температура (°C)	25
Стабільність (°C/хв)	0.2
Час сорбції (години)	6 год. перерва

Форма А

Зміна маси склала менше 0.3 % маса/маса в інтервалі 0-90 % RH. Матеріал не був гігроскопічним. Після визначення GVS не спостерігалось помітних змін.

Форма В

Зміна маси склала 2.3 % маса/маса в інтервалі 0-90 % RH. Гістерезис не спостерігався. Після визначення GVS (гравіметричної сорбції пари) на дифрактограмі не було помітних змін.

Приклад 7: Термодинамічна розчинність у воді

Розчинність у воді визначали шляхом суспендування достатньої кількості сполуки у воді з одержанням кінцевої максимальної концентрації вільної форми вихідної сполуки рівної ≥ 10 мг/мл. Суспензії давали відстоятися при температурі 25 °C протягом 24 год. і потім вимірювали

величину рН. Потім відфільтровували суспензію через фільтр зі скловолокна С. Потім фільтрат розбавляли до одержання відповідного фактора розведення, наприклад, рівного 101.

- 5 Кількісне визначення розчинності проводили методом ВЕРХ (HPLC) з використанням стандартного розчину порівняння, що містить розчин сполуки в диметилсульфоксиді з концентрацією приблизно 25 мг/мл. У колонку впорскували різні об'єми стандартного розчину, розведеного та нерозведеного розчину. Розчинність визначали за площею піків, визначеною шляхом інтеграції піка при тому самому часі утримання, що й для основного піка при застосуванні стандартного розчину.

Таблиця 2

Параметри для визначення розчинності методом HPLC

Вид методу:	Обернено-фазовий з градієнтним елююванням		
Колонка:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм, 50×4.6 мм		
Температура в колонці (°C):	25		
Стандартні впорскування (мкл)	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Пробні впорскування (мкл)	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Детектування:	260, 80		
довжина хвилі, ширина хвилі (нм)			
Швидкість витікання (мл/хв):	2		
Фаза А:	0.1 % TFA у воді		
Фаза В:	0.085 % TFA в ацетонітрилі		
Програма:	Час (хв)	% фази А	% фази В
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

10

Аналізи проводили в системі Agilent HP1100, оснащеної детектором на діодній матриці, з використанням комп'ютерної програми ChemStation software v.02.01-SR1.

Розчинність Форми А у водяному розчині при різних значеннях рН показана у Таблиці 3.

Таблиця 3

Розчинність Форми А у водяному розчині при різних значеннях рН

Величина рН	Отримана концентрація (мг/мл)
1.2	1.3
1.64	1.07
1.95	0.82
3	0.10
4	0.022
5	0.017
6	0.015
8	0.013
9	0.020
10	0.010

15

Термодинамічна розчинність у воді Форми В при рН 7.42 дорівнювала 0.0096 мг/мл.

Приклад 8: Визначення ступеня хімічної чистоти

ВЕРХ (HPLC) проводили на системі Agilent HP1100/1200, оснащеної детектором на діодній матриці з використанням комп'ютерної програми Chemstation за методом, докладно описаним нижче.

20

Таблиця 4

Параметри методу

Вид методу:	Обернено-фазовий з градієнтним елююванням		
Випробуваний зразок:	~ 0.1 мг/мл в 60:40 про/про H ₂ O:ACN		
Колонка:	Gemini-NX C18, 4.6×150 мм, 3 мкм		
Температура в колонці (°C):	40		
Об'єм впорскування (мкл)	100		
Детектування:	260, від 210 до 500 нм		
Довжина хвилі, ширина смуги (нм)			
Швидкість витікання (мл/хв):	1.5		
Фаза А:	0.1 % TFA у воді		
Фаза В:	0.1 % TFA в ацетонітрилі		
Програма:	Час (хв)	% фази А	% фази В
	0	75	25
	10	70	30
	30	65	35
	45	35	65
	46	10	90
	50	10	90
	51	75	25
	60	75	25
Час утримання:	~ 20 хв		
Промивання голки:	метанол: вода (8:2)		

Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми А дорівнював більше 96 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми А дорівнював більше 97 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми А дорівнював більше 98 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми А дорівнював більше 99 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми А дорівнював 99,8 %.

Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми С дорівнював більше 95 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми С дорівнював більше 96 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми С дорівнював більше 97 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми С була дорівнював більше 98 %. Відповідно до деяких варіантів ступінь чистоти Форми С дорівнював більше 99 %. Відповідно до деяких варіантів за даними ВЕРХ ступінь чистоти Форми С дорівнював 99,4 %.

Приклад 9: Визначення ступеня хіральної чистоти

Хіральну чистоту Сполуки 1 визначали методом ВЕРХ із нормальними фазами за допомогою хіральної колонки Lux Cellulose-1.

Рухлива фаза складалася з 20 % ізопропілового спирту та 80 % гексану.

Наявність енантіомерів 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону визначали при довжині хвилі 260 нм. Відповідно до одного з варіантів винаходу Сполуку 1 розчиняли у суміші 7:3 гексан: ізопропіловий спирт (IPA) до одержання концентрації, приблизно рівної 0,2 мг/мл і визначали хіральну чистоту сполук.

Вміст R-енантіомера визначали шляхом нормалізації площі піків енантіомерів і виражали у масовому співвідношенні. Відповідно до деяких варіантів зразок Сполуки 1 містив менше 5 %, менше 4 %, менше 3 %, менше 2 % або менше 1 % (S)-ізомеру.

Тверді оральні лікарські форми

Відповідно до деяких варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он входить до складу твердої оральної лікарської форми. Відповідно до деяких варіантів 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он входить до складу таблеток. Відповідно до деяких варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-он входить до складу пігулок (драже). Відповідно до деяких варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-

іл)-піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он входить до складу капсул. Відповідно до деяких варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он поміщають у капсули без ексципієнтів або разом з ексципієнтами. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму А. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму В. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму С. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму D. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму Е. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою Форму F. У кожному із цих варіантів кристалічний 1-(3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піпередин-1-іл)проп-2-ен-1-он може являти собою суміш двох кристалічних форм, вибраних з групи, що складається з Форми А, Форми В, Форми С, Форми D, Форми Е і Форми F.

Приклад 10: Склади капсул

Відповідно до одного з варіантів капсули, що містять Сполуку 1, для введення людям одержують із наступних компонентів.

Таблиця 5

Склад капсул

Компонент	Капсула 40 мг		Капсула 140мг		Капсула140мг		Капсула 200мг	
	мас/мас %	мг/капс.	мас/мас %	мг/капс.	мас/мас %	мг/капсулу	мас/мас %	мг/капс.
Кристаліч. сполука 1	29.6	40.0	60.9	140.0	42.4	140.0	74.1	200.0
Мікрокристал. целюлоза NF	57.4	77.5	23.0	53.0	45.9	151.4	8.5	23.0
Кроскармелоза натрію NF	10.0	13.5	10.0	23.0	7.0	23.0	10.0	27.0
Лаурилсульфат натрію NF	3.0	4.0	6.1	14.0	4.2	14.0	7.4	20.0
Стеарат магнію NF	Немає дан.	Немає дан.	Немає дан.	Немає дан.	0.5	1.6	NA	NA

Відповідно до деяких варіантів спосіб виготовлення капсул включає наступні стадії: зважування зазначеної кількості компонентів, змішування цих компонентів, додавання суміші в капсулу відповідного розміру й закриття капсули. Відповідно до деяких варіантів капсули до використання зберігають при кімнатній температурі протягом тривалого часу.

Приклад 11: Таблетки з негайним вивільненням

Відповідно до деяких варіантів таблетки виготовляють із компонентів, зазначених у Таблиці 6.

Таблиця 6

Компоненти складу таблеток

Інгредієнт	Кількість
Кристаліч. сполука 1	від 5 % до 50 %
Гіпромелоза	від 2 % до 10 %
Кроскармелоза натрію	від 0 % до 15 %
Мікрокрист. целюлоза	від 5 % до 50 %
Лактоза	від 10 % до 75 %
Стеарат магнію	від 0.25 % до 2.5 %
Усього	Маса таблетки: від 300 мг до 1000 мг

Таблетки зазвичай одержують шляхом гранулювання (сухого, вологого або в розплаві) або прямого пресування.

Приклад 12: Вивчення безпеки та переносимості Сполуки 1 при хронічному лімфоцитарному лейкозі

5 Ціль: ціль цього дослідження полягає у встановленні безпеки та оптимальної дози Сполуки 1 (420 мг/день), що вводиться перорально у пацієнтів, хворих на В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL)/дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (SLL)/дифузійну високодиференційовану лімфоцитарну лімфому.

10 Первинні критерії ефективності: безпека та переносимість Сполуки 1 (частота, ступінь серйозності й подібність несприятливих ефектів).

Вторинні критерії ефективності: визначення фармакокінетики та фармакодинаміки. Відповідь пухлини - загальна відповідь, певна відповідно до останніх інструкцій по CLL та SLL (В-клітинна лімфома) і тривалість відповіді.

Відповідність вимогам: пацієнти у віці 18 років і більше, можуть бути обох статей.

15 Критерії включення: 1. Тільки для пацієнтів, що не одержували лікарської терапії: чоловіки та жінки у віці 65 років і більше з підтвердженим діагнозом CLL/SLL, яким потрібне лікування відповідно до інструкцій 11-14 NCI (Національного інституту раку) або Міжнародної робочої групи.

20 2. Тільки для групи з рецидивами, що погано піддається лікуванню: чоловіки та жінки у віці 18 років і більше з підтвердженим діагнозом наявності рецидивів або такої, що погано піддається лікуванню, CLL/SLL (рефракторні хворі), що не відповідають на лікування (а саме, що одержали 2 або більше курси лікування CLL/SLL з негативним результатом або пацієнти з CLL, які щонайменше під час одного курсу лікування повинні були приймати аналог пурину (наприклад, флударабін).

25 3. Вага пацієнтів була ≥ 40 кг.

4. Показник загального стану за матеріалами ECOG (Східної об'єднаної групи онкологів) ≤ 2 .

5. Згода застосовувати контрацептиви під час дослідження та протягом 30 дн після одержання останньої дози випробуваних ліків, якщо пацієнти були сексуально активними і здатними народжувати дітей.

30 6. Наявність бажання та можливості брати участь у всіх оглядах, що вимагаються, і процедурах за протоколом, включаючи проковтування капсул без утруднень.

7. Здатність до розуміння мети та ступеня ризику дослідження, а також до дачі датованої та інформованої згоди й дозволу використати інформацію про стан здоров'я (відповідно до національних і місцевих нормативних положень про захист конфіденційності), що охороняється законом.

35 Критерії виключення: 1. Наявність захворювань, небезпечних для життя, медичного стану або дисфункції системи органів, які, на думку дослідника, можуть зашкодити безпеці суб'єкта, перешкодити абсорбції або метаболізму Сполуки 1, що вводиться перорально, або призвести до непотрібного ризику перекручування результатів дослідження.

40 2. Будь-які види імунотерапії, хіміотерапії, радіотерапії або експериментальної терапії протягом 4 тижн. до введення першої дози випробуваних ліків (застосування кортикостероїдів для лікування симптомів хвороби дозволялося, але в цьому випадку перед введенням випробуваних ліків було потрібно вимивання препарату протягом одного тижня).

3. Враження центральної нервової системи (CNS) при наявності лімфоми.

45 4. Радикальна операція протягом 4 тижн до введення першої дози випробуваних ліків.

5. Вміст креатиніну >1.5 x верхню границю лікарняної норми (ULN); вміст загального білірубіна x верхню границю лікарняної норми (ULN) (якщо тільки це не обумовлено наявністю хвороби Гілберта) і вміст аспартат-амінотрансферази (AST) або аланін-амінотрансферази (ALT) $>2.5 \times \text{ULN}$, якщо це не пов'язане з хворобою.

50 6. Супутнє застосування лікарських препаратів, які, як відомо, викликають синдром подовженого інтервалу або шлуночкову тахікардію типу "пірует".

7. Значні аномалії при знятті кардіограми (ECG), включаючи блокаду лівої ніжки передсерцево-шлуночкового пучка, другий ступінь атриовентрикулярної блокади типу II, третій ступінь блокади серця, брадикардію та коригований інтервал QT >470 мс. Жінки, які годують грудьми або вагітні жінки.

55 Приклад 13: Безпека та ефективність Сполуки 1 для пацієнтів з рецидивами лімфоми з клітин мантийної зони, що не піддаються лікуванню

Основна мета даного дослідження полягає в оцінці ефективності Сполуки 1 для суб'єктів з рецидивами лімфоми з клітин мантийної зони (MCL)/суб'єктів, що не піддаються лікуванню. Інша

мета дослідження полягала в оцінці безпеки Сполуки 1, що застосовується в даній популяції хворих з фіксованою щоденною схемою лікування (560 мг/день у вигляді капсул).

Основні критерії ефективності: визначення кількості учасників випробування, що відповідають на застосування Сполуки 1.

5 Вторинні критерії ефективності: визначення кількості учасників з несприятливими (небажаними) ефектами як міру безпеки та переносимості цієї сполуки. Визначення фармакокінетики для діагностування відповіді організму на випробувані ліки. Результати лікування пацієнтів (визначення кількості учасників, які повідомили результати при визначенні якості життя, зв'язаного зі здоров'ям).

10 Відповідність вимогам: вік 18 років і більше; при цьому підходять обидві статі.

Критерії включення: 1. чоловіки та жінки у віці 18 років і більше. Показник загального стану за матеріалами ECOG (Східної об'єднаної групи онкологів) ≤ 2 .

2. Наявність патологічно підтвердженої MCL, при поданні документації або про надмірну експресію цикліну D1 або t (11;14), або документації, що підтверджує, що найбільший діаметр при візуалізації поперечного переріза пухлини ≥ 2 см і його вимір проведений у двох перпендикулярних напрямках. Відсутність даних про досягнення щонайменше часткової відповіді (PR) при наявності прогресування хвороби або задокументованої наявності прогресування хвороби після самого останнього курсу лікування. Проходження, щонайменше, одного, але не більше п'яти, попередніх курсів лікування MCL. (Примітка: Пацієнти, що пройшли раніше ≥ 2 циклів лікування бортезомібом, або як єдиного агенту, або як компоненту комплексної терапії, розглядалися як піддані дії бортезоміба). Наявність бажання й можливості брати участь у всіх оглядах, що вимагаються, і процедурах за протоколом, включаючи проковтування капсул без утруднень. Здатність до розуміння мети й ступеня ризику дослідження, а також до дачі датованої й інформованої згоди й дозволу використати інформацію про стан здоров'я (відповідно до національних і місцевих нормативних положень про захист конфіденційності), що охороняється законом.

Основні критерії виключення: попередня хіміотерапія протягом трьох тижнів, введення нітрозосечовин протягом шести тижнів, застосування терапевтичних протиракових антитіл протягом чотирьох тижнів, введення радіо- або токсин-імунокон'югатів протягом десяти тижнів, радіаційна терапія протягом 3 тижнів або наявність радикальної операції протягом двох тижнів до введення першої дози випробуваних ліків. Наявність захворювань, небезпечних для життя, медичного стану або дисфункції системи органів, які, на думку дослідника, можуть зашкодити безпеці суб'єкта, перешкодити абсорбції або метаболізму капсул Сполуки 1, що вводиться перорально, або призвести до непотрібного ризику перекручування результатів дослідження. Наявність серйозного серцево-судинного захворювання, такого як неконтрольована аритмія, хронічна серцева недостатність або інфаркт міокарда, що трапився протягом шести місяців до початку дослідження або будь-яке серцеве захворювання 3 або 4 класу відповідно до функціональної класифікації Нью-Йоркської асоціації. Наявність синдрому мальдсорбції, захворювання, що значно зачіпає шлунково-кишковий тракт, або резекції кишечника або тонкої кишки, або виразкового коліту, симптоматичного запалення кишечника, або часткової або повної обструкції кишечника. Кожна з наступних аномалій у лабораторних аналізах: абсолютне число нейтрофілів (ANC) < 750 кл/мм³ (0.75×10^9 /л), якщо немає документального підтвердження враження кісткового мозку. 2. Вміст тромбоцитів $< 50,000$ кл/мм³ (50×10^9 /л) незалежно від здійснення переливання крові, якщо немає документального підтвердження враження кісткового мозку. 3. Вміст аспартат-трансамінази (AST/SGOT) або аланін-трансамінази (ALT/SGPT) у сироватці крові ≥ 3.0 x верхню границю лікарняної норми (ULN). 4. Вміст креатиніну $> 2.0 \times \text{ULN}$.

50 Приклад 14: Дослідження 3 фази в пацієнтів, хворих хронічним лімфоцитарним лейкозом і дрібноклітинною лімфоцитарною лімфомою з високим рівнем ризику при застосуванні комбінації Сполуки 1 і ритуксимабу

Ціль: ціль цього клінічного дослідження полягає у вивченні питання, чи допомагає Сполука 1 у комбінації з ритуксимабом контролювати плин хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми (SLL). Вивчалася також безпека цієї Сполуки. Ритуксимаб (375 мг/м²) при проведенні циклу лікування вводили внутрішньовенно в дні 1, 8, 15 й 22, потім продовжували вводити один раз на день тільки в 1 день при проведенні циклів 2-6.

Сполуку 1 починали вводити перорально на 2 день циклу 1 з дозою 420 мг (3×140 мг, у вигляді капсул) і продовжували вводити щодня.

Основні критерії ефективності: Вживаність без прогресування захворювання (PFS) [Строк дослідження: 3 міс.] - вживаність без прогресування захворювання визначалася як інтервал часу від початку лікування до прогресування захворювання або настання смерті, залежно від

того, що наступало раніше. Всі пацієнти з повною ремісією (CR), частковою ремісією (PR) або з наявністю стабільного захворювання (SD) включалися в групу з виживаністю без прогресування. Виживаність або час до прогресування захворювання визначали з використанням методу Каплана-Мейера.

5 Вторинні критерії ефективності: токсичність [строк дослідження: 3 міс.] - токсичність визначали за типом, частотою та ступеню тяжкості. Найбільшу токсичність для кожного пацієнта заносили в Таблицю для оцінки вибраних побічних ефектів і лабораторної оцінки. Токсичність (ступінь 3 або 4), моніторинг якої робили на основі байєсовської моделі (бета-номінальної) при припущенні а пріорі можливості наявності токсичності після досягнення бета (1,1).

10 Відповідність вимогам: вік хворих 18 років і більше, можлива участь і чоловіків, і жінок.

Критерії включення: 1. У пацієнтів повинні бути діагностовані CLL/SLL з високим ризиком, і вони повинні були раніше одержати до 3 ліній попередньої терапії. Можливість високого ризику при CLL та SLL визначали за наявністю делеції 17p або делеції 11q, або мутації TP53. Будь-якого пацієнта, хворого CLL та SLL, у якого спостерігався короткий період ремісії - менше 3 років після попередньої першої лінії хіміоімунотерапії, такої як програма за схемою FCR, також включали в групу з високим ризиком при CLL/SLL, незалежно від наявності або відсутності цитогенетичних аномалій. 2. Пацієнти з CLL і SLL з делецією 17p або мутацією TP53 могли не одержувати будь-яку попередню терапію за умови, що лікування пацієнтів з CLL/SLL із застосуванням стандартної передової хіміоімунотерапії дало погані результати, такі пацієнти відповідали вимогам включення, якщо їх не лікували, або якщо вони одержали до 3 ліній попередньої терапії. 3. Пацієнти повинні були мати показання для лікування відповідно до критеріїв 2008 IWCLL Criteria (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia). 4. Вік пацієнта під час підписання інформованої згоди повинен бути 18 років і вище. Розуміння й добровільний підпис на бланку інформованої згоди. Здатність справлятися із процедурами дослідження й наступного дослідження. 5. Загальний стан відповідно до вимог ECOG/WHO повинен було бути рівним 0-1 балам. 6. Пацієнти з репродуктивним потенціалом повинні були бути згодні до застосування високоефективних засобів попередження вагітності (наприклад, кондомів, імплантатів, ін'єкцій, комбінованих оральних контрацептивів, деяких внутрішньоматкових протизаплідних пристроїв [IUDs], утримання від полового життя або наявність стерилізованого сексуального партнера) під час проведення дослідження або протягом 30 дн після введення останньої дози випробуваних ліків. Жінки з репродуктивним потенціалом включають будь-яку жінку, у якої почалися менструації, і хто не піддавався успішній хірургічній стерилізації (екстирпації матки, двосторонній перев'язці маткових труб або двосторонній овариєктомії), або яка досягла постклімактеричного віку. Пост-менопаузу визначали в такий спосіб: період відсутності менструацій ≥ 12 послідовних місяців без іншої причини й документальне свідчення про те, що вміст фолікулостимулюючого гормону (FSH) у сироватці >35 м. мед. од/мл; чоловік вважався таким, що володіє репродуктивним потенціалом, якщо він не був стерилізований шляхом хірургічного втручання. 7. Адекватні функції нирок і печінки, про що свідчили всі наступні показники: загальний вміст білірубіна ≤ 1.5 x верхню границю лікарняної норми (ULN), за винятком пацієнтів з підвищеним вмістом білірубіна через наявність хвороби Гілберта, яким дозволяли взяти участь у дослідженні; вміст ALT ≤ 2.5 x ULN; і розрахована величина кліренсу креатиніну (CrCl) >30 мл/хв, якщо це не пов'язане з хворобою; розрахунок проводився за рівнянням Cockcroft-Голта. 8. Відсутність попередніх злоякісних утворень протягом 3 років, за винятком, що піддаються в даний час лікуванню базально-клітинного раку, сквамозно-клітинної карциноми шкіри або in situ раку шийки матки або молочної залози. 9. Тест сечі на вагітність (протягом 7 дн від першого дня), що був необхідний для жінок, здатних до дітородіння.

Критерії виключення: 1. Вагітні або жінки, що годують грудьми. 2. Лікування, що включає хіміотерапію, хіміоімунотерапію, терапію за допомогою моноклональних тіл, радіотерапію, терапію за допомогою високих доз кортикостероїдів (більше 60 мг преднізону або його еквівалента щодня) або імунотерапію протягом 21 дня до добору хворих або під час дослідження. 3. Одержання досліджуваного препарату протягом проміжку часу рівного 30 дн до введення першої дози випробуваних ліків або прийом Сполуки 1 раніше. Якщо хворий приймав досліджуваний агент до зазначеного моменту часу, токсичність, пов'язана з випробуваними ліками, повинна була повернутися до першого ступеня або нижче до введення першої дози випробуваних ліків. 4. Наявність систематичної неконтрольованої грибової, бактеріальної, вірусної або іншої інфекції (визначалися як наявність ознак/симптомів інфекції без поліпшення незважаючи на прийом антибіотиків або інше лікування). 5. Пацієнти з неконтрольованою аутоімунною гемолітичною анемією (AIHA) або аутоімунною тромбоцитопенією (ITP). 6. Пацієнти з важкою гематопоетичною недостатністю, про що свідчили абсолютна кількість

- нейтрофілів менше 500/мкл та/або кількість тромбоцитів менше 30,000/мкл під час виконання протоколу. 7. Наявність будь-якого іншого важкого супутнього захворювання або серйозної дисфункції органів в анамнезі або захворювання, що зачіпає серце, нирки, печінку або інші органи, внаслідок чого пацієнт міг піддатися невиправданому ризику при одержанні Сполуки 1 і ритуксимабу. 8. Наявність важкого серцево-судинного захворювання, такого як неконтрольована або симптоматична аритмія, застійна серцева недостатність або інфаркт міокарда, що трапився протягом 6 міс. обстеження, або серцевого захворювання 3 або 4 класу відповідно до класифікації New York Heart Association Functional Classification. 9. Наявність значних аномалій на ЕКГ, включаючи блокаду лівої ніжки передсерцево-шлуночкового пучка, другий ступінь атриовентрикулярної блокади типу II, третій ступінь блокади серця, брадикардію й коригований інтервал QT >470 мс. 10. Наявність серйозного медичного стану, аномалії лабораторних показників або психіатричної хвороби, які, на думку дослідника, можуть піддати пацієнта невиправданому ризику, якщо він/вона повинні брати участь у дослідженні. 11. Наявність інсульту або крововиливу в мозок протягом 6 міс. до початку дослідження. 12. Наявність свідчень про наявність геморагічного діатезу або коагулопатії. 13. Радикальне хірургічне втручання, операційної біопсії або серйозного травматичного ушкодження протягом 28 дн до першого дня початку лікування, передчасність хірургічного втручання під час дослідження. 14. Наявність невеликих хірургічних процедур, аспіраційних діагностичних пункцій або кори-біопсії протягом 7 дн до першого дня початку дослідження. Аспірація кісткового мозку та/біопсії були припустимими. 15. Наявність серйозної незагойної рани, виразки або перелому кістки. 16. Лікування кумадином. Пацієнти, які недавно приймали кумадин, повинні були не приймати кумадин протягом, щонайменше, 7 дн до початку дослідження. 17. Під час даного дослідження заборонені будь-які види хіміотерапії (наприклад, прийом бендамустину, циклофосфаміду, пентостатину або флударабіну), імунотерапії (наприклад, прийом алемтузумабу або офатумумабу), трансплантації кісткового мозку, експериментальній терапії або радіотерапії. 18. Використання лікарських речовин, які, як відомо, пролонгують інтервал QTс або які можуть бути зв'язані шлуночковою тахікардією типу "пірует" (див. Додаток F), заборонено протягом 7 днів до початку дослідження випробуваних ліків і вчасно лікування цими ліками.
- Всі Приклади та варіанти, описані в даній заявці, є ілюстративними, і різні модифікації або зміни, запропоновані спеціалістами в даній області, входять в обсяг даного винаходу. Як очевидно для спеціалістів у даній області, конкретні компоненти, перераховані в наведених вище Прикладах, можуть бути замінені іншими функціонально еквівалентними компонентами, наприклад, це можуть бути наповнювачі, зв'язуючі, змащувальні речовини, наповнювачі і т.п.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Кристалічна Форма А 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону, яка характеризується щонайменше однією з нижченаведених властивостей:
 - порошкова рентгенограма (XRPD) по суті така сама, як показана на Фіг. 1; і
 - порошкова рентгенограма (XRPD) з характеристичними піками при значеннях кута 2-тета, рівних $5,7 \pm 0,1^\circ$, $13,6 \pm 0,1^\circ$, $16,1 \pm 0,1^\circ$, $18,9 \pm 0,1^\circ$, $21,3 \pm 0,1^\circ$ та $21,6 \pm 0,1^\circ$.
- Кристалічна форма 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону, порошкова рентгенограма (XRPD) якої практично така сама, як порошкова рентгенограма, показана на Фіг. 1.
- Кристалічна форма 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону, порошкова рентгенограма (XRPD) якої має характеристичні піки при значеннях кута 2-тета, рівних $5,7 \pm 0,1^\circ$, $13,6 \pm 0,1^\circ$, $16,1 \pm 0,1^\circ$, $18,9 \pm 0,1^\circ$, $21,3 \pm 0,1^\circ$ та $21,6 \pm 0,1^\circ$.
- Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-3, порошкова рентгенограма (XRPD) якої практично не міняється після зберігання при 40°C і відносній вологості (RH) 75 % щонайменше протягом тижня.
- Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-4, порошкова рентгенограма (XRPD) якої практично не міняється після зберігання при 25°C і відносній вологості (RH) 97 % щонайменше протягом тижня.
- Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-5, термограма якої, отримана методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), практично аналогічна DSC-термограмі, представлений на Фіг. 3.

7. Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-5, в DSC-термограмі якої спостерігається ендотермічний ефект, починаючи приблизно з 154 °С, з піком (максимумом) приблизно при 157 °С, і екзотермічний ефект приблизно при 159 °С.
8. Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-7, яка є несольватованою.
- 5 9. Кристалічна форма за будь-яким із пунктів 1-7, яка є безводною.
10. Фармацевтична композиція, яка включає кристалічну форму за будь-яким із пунктів 1-9.
11. Фармацевтична композиція для перорального введення (прийому всередину), яка містить:
- (а) від приблизно 40 до приблизно 200 мг кристалічної форми за будь-яким із пунктів 1-9;
- (б) від приблизно 40 до приблизно 50 мас. % наповнювача;
- 10 (в) від приблизно 3 до приблизно 10 мас. % розпушувача;
- (г) від приблизно 2 до приблизно 7 мас. % поверхнево-активної речовини; і
- (д) від приблизно 0,2 до приблизно 1,0 мас. % змащувальної речовини.
12. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій наповнювач вибраний з групи, що складається з лактози, сахарози, декстрози, декстратів, мальтодекстрину, маніту, ксиліту, сорбіту, циклодекстринів, фосфату кальцію, сульфату кальцію, крохмалів, модифікованих крохмалів, мікрокристалічної целюлози, мікроцелюлози і тальку.
- 15 13. Фармацевтична композиція за п. 12, в якій наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу.
14. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій розпушувач вибраний з групи, що складається з
- 20 натурального крохмалю, прежелатинізованого крохмалю, натрію крохмалю, кристалічної метилцелюлози, метилцелюлози, кроскармелози, кроскармелози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози натрію, зшитої карбоксиметилцелюлози, зшитої кроскармелози, зшитого крохмалю, такого як натрію крохмальгліколят, зшитого полімеру, такого як кросповідон, зшитого полівінілпіролідону, альгінату натрію, глини або камеді.
- 25 15. Фармацевтична композиція за п. 14, в якій розпушувач являє собою кроскармелозу натрію.
16. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з лаурилсульфату натрію, моноолеату сорбітану, моноолеату поліоксіетиленсорбітану, полісорбатів, поллоксамерів, солей жовчних кислот, гліцерилмоностеарату, співполімерів етиленоксиду та пропіленоксиду.
- 30 17. Фармацевтична композиція за п. 16, в якій поверхнево-активна речовина являє собою лаурилсульфат натрію.
18. Фармацевтична композиція за п. 11, в якій змащувальна речовина вибрана з групи, що складається зі стеаринової кислоти, гідроксиду кальцію, тальку, кукурудзяного крохмалю, стеарилфумарату натрію, стеарату натрію, стеарату магнію, стеарату цинку та восків.
- 35 19. Фармацевтична композиція за п. 18, в якій змащувальна речовина являє собою стеарат магнію.
20. Фармацевтична композиція для перорального введення (прийому всередину), яка містить:
- (а) від приблизно 40 до приблизно 50 мас. % кристалічної форми за будь-яким із пунктів 1-9;
- (б) від приблизно 40 до приблизно 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;
- 40 (в) від приблизно 3 до приблизно 10 мас. % кроскармелози натрію;
- (г) від приблизно 2 до приблизно 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і
- (д) від приблизно 0,2 до приблизно 1,0 мас. % стеарату магнію.
21. Фармацевтична композиція для перорального введення (прийому всередину), яка містить:
- (а) від приблизно 40 до приблизно 200 мг кристалічної форми за будь-яким із пунктів 1-9;
- 45 (б) від приблизно 40 до приблизно 50 мас. % мікрокристалічної целюлози;
- (в) від приблизно 3 до приблизно 10 мас. % кроскармелози натрію;
- (г) від приблизно 2 до приблизно 7 мас. % лаурилсульфату натрію; і
- (д) від приблизно 0,2 до приблизно 1,0 мас. % стеарату магнію.
22. Фармацевтична композиція для перорального введення (прийому всередину), яка містить:
- 50 (а) 140 мг кристалічної форми за будь-яким із пунктів 1-9;
- (б) 45,9 мас. % мікрокристалічної целюлози;
- (в) 7,0 мас. % кроскармелози натрію;
- (г) 4,2 мас. % лаурилсульфату натрію; і
- (д) 0,5 мас. % стеарату магнію.
- 55 23. Фармацевтична композиція для перорального введення (прийому всередину), яка містить:
- (а) 140 мг кристалічної форми за будь-яким із пунктів 1-9;
- (б) 151,4 мг мікрокристалічної целюлози;
- (в) 23,0 мг кроскармелози натрію;
- (г) 14,0 мг лаурилсульфату натрію; і
- 60 (д) 1,6 мг стеарату магнію.

24. Фармацевтична композиція за будь-яким із пунктів 10-23, яка знаходиться у лікарській формі, що являє собою тверду желатинову капсулу.

25. Спосіб лікування раку в ссавця, який включає введення ссавцеві фармацевтичної композиції за будь-яким із пунктів 10-24.

5 26. Спосіб за п. 25, в якому рак являє собою В-клітинну злоякісну пухлину.

27. Спосіб за п. 25, в якому рак являє собою В-клітинну злоякісну пухлину, вибрану з хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL)/лімфоми з малих лімфоцитів (SLL), лімфоми з клітин мантийної зони (MCL), дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL) і множинної мієломи.

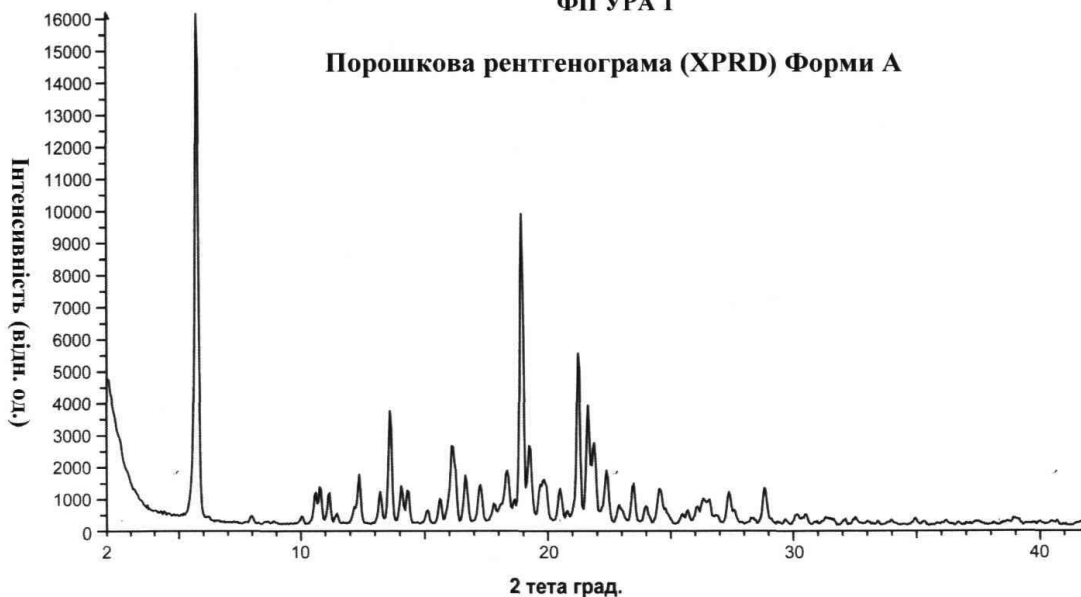
28. Спосіб за п. 25, в якому рак являє собою лімфому, лейкоз або солідну пухлину.

10 29. Спосіб за п. 25, в якому рак являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, хронічну лімфоцитарну лімфому, хронічний лейкоцитарний лейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, лімфоплазматичну лімфому/макроглобулінемію Вальденстрема, лімфому маргінальної зони селезінки, плазмоклітинну мієлому, плазмоцитому, екстранодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, нодальну В-клітинну лімфому маргінальної зони, лімфому з клітин мантийної зони, медіастинальну (тимічну) великоклітинну В-клітинну лімфому, інтраваскулярну великоклітинну В-клітинну лімфому, первинну випотну лімфому, лімфому/лейкоз Беркітта або лімфоматоїдний гранулематоз.

15 30. Спосіб за будь-яким із пунктів 25-29, який додатково включає введення ссавцеві протиракового агента на доповнення до 1-((R)-3-(4-аміно-3-(4-феноксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)піперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону.

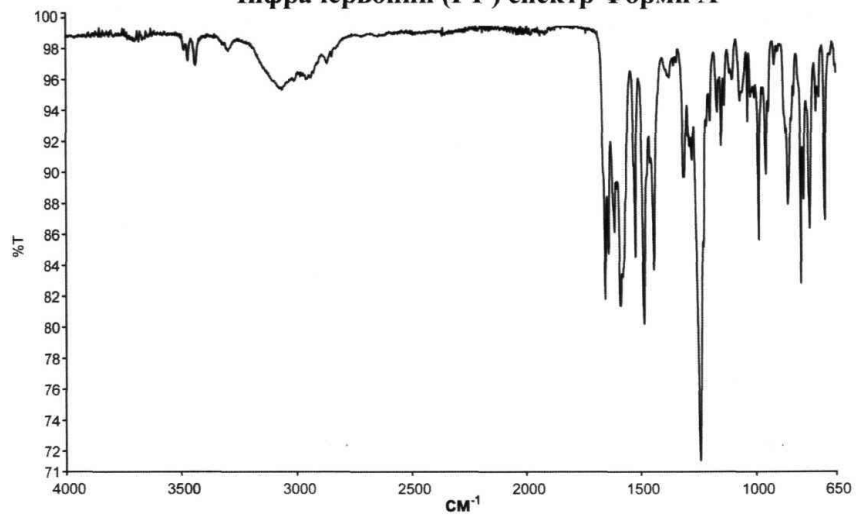
20 31. Спосіб за п. 30, в якому протираковий агент містить хлорамбуцил, іфосфамід, доксорубіцин, мезалазин, талідомід, леналідомід, темсиролімус, еверолімус, флударабін, фостаматиніб, паклітаксел, доцетаксел, офатумумаб, ритуксимаб, дексаметазон, преднізон, CAL-101, ібритумомаб, тозитумомаб, бортезомід, пентостатин, ендостатин, бендамустин або їхню комбінацію.

ФІГУРА 1



ФІГУРА 2

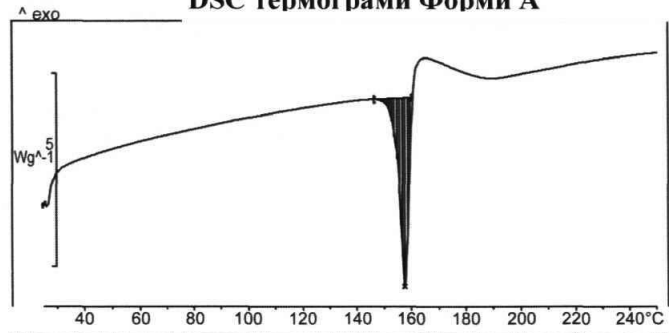
Інфрачервоний (ІЧ-) спектр Форми А



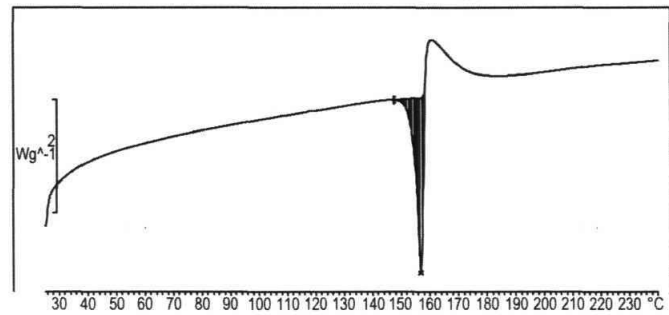
ФІГУРА 3

DSC термограми Форми А

Форма А при 20 °C/хв

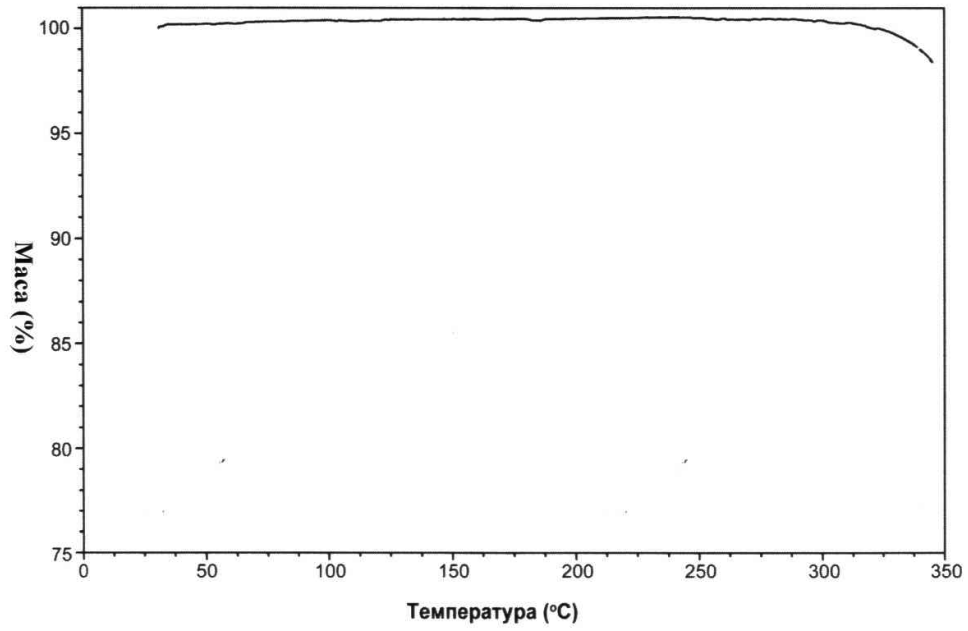


Форма А при 10 °C/хв



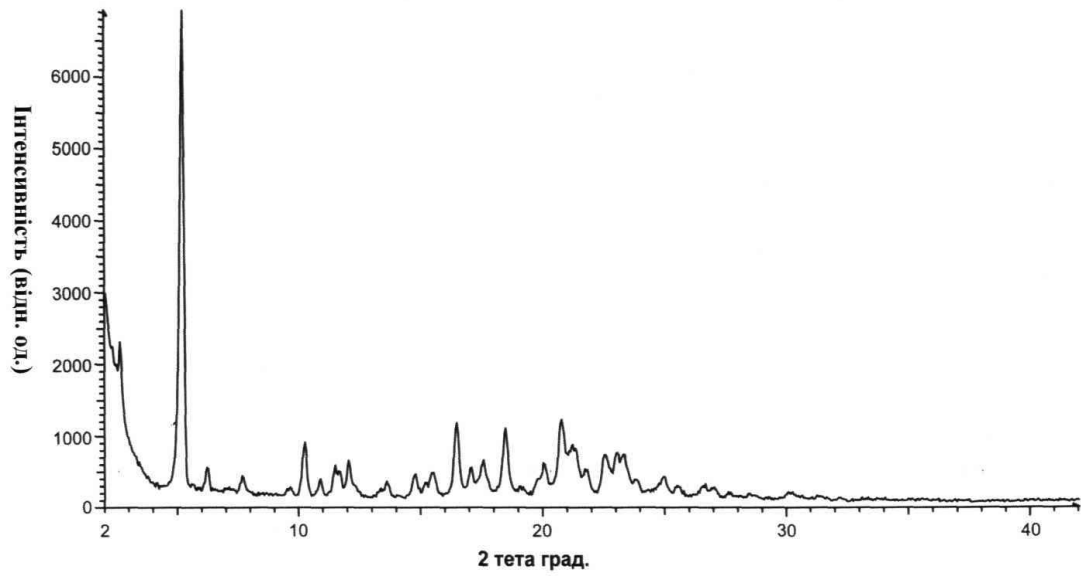
ФІГУРА 4

TGA термограма Форми А



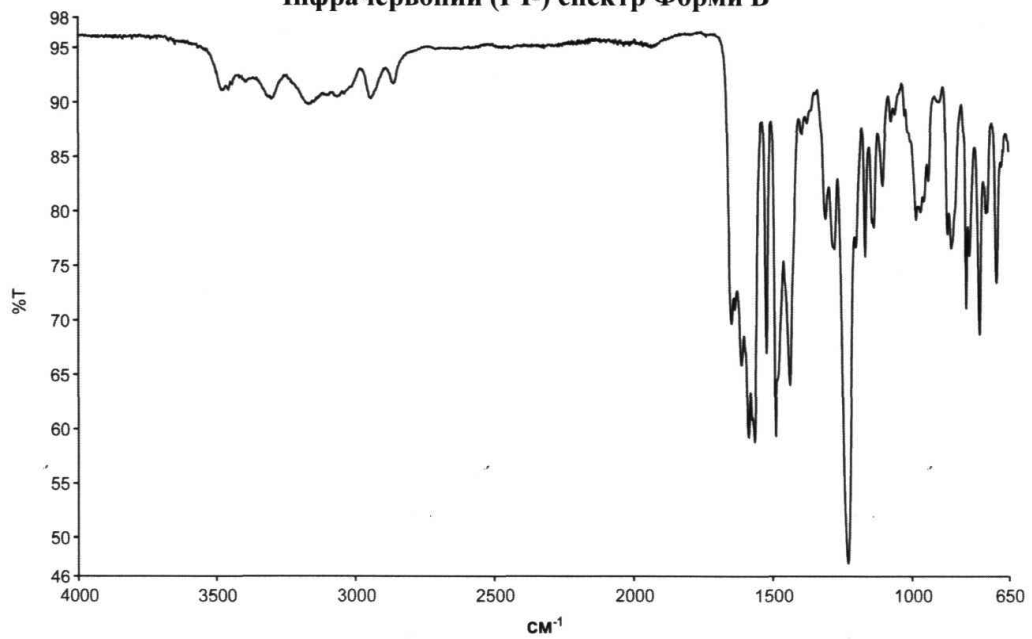
ФІГУРА 5

Порошкова рентгенограма (XPRD) Форми В



ФІГУРА 6

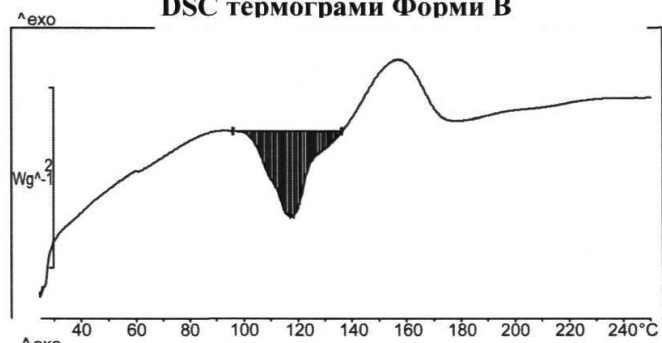
Інфрачервоний (ІЧ-) спектр Форми В



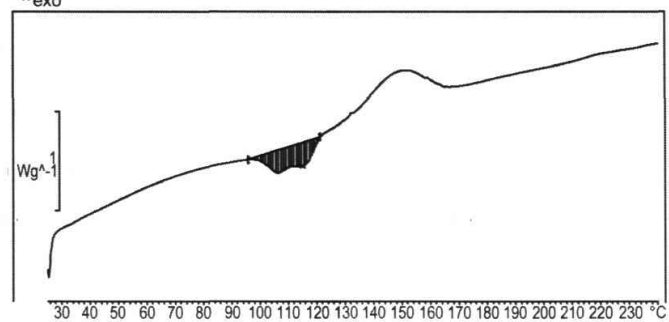
ФІГУРА 7

DSC термограми Форми В

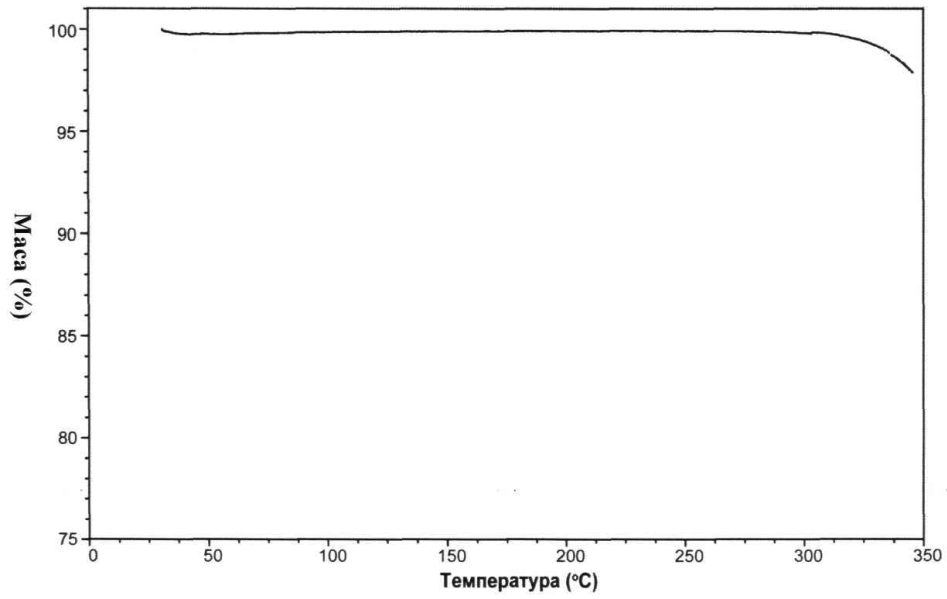
Форма В при 20 °C/хв



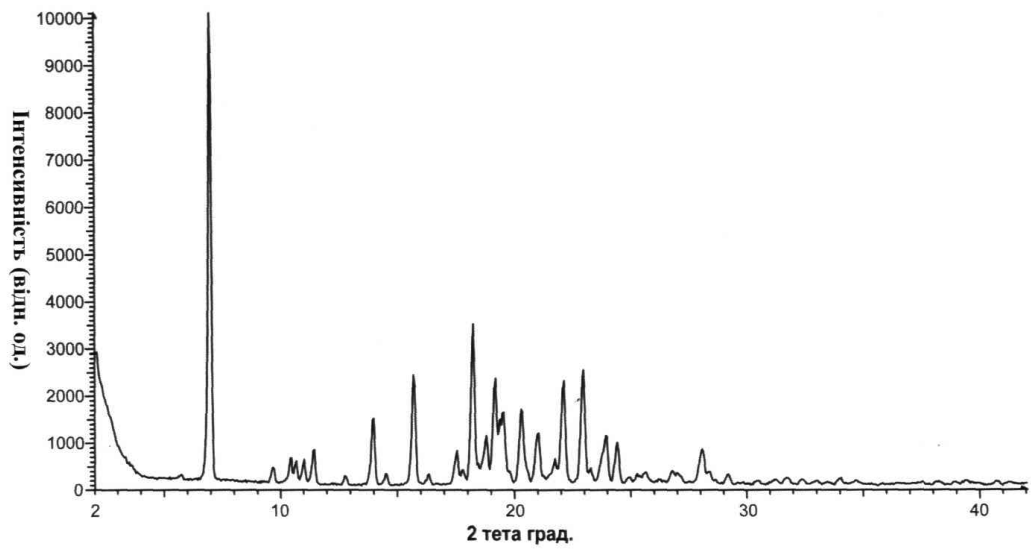
Форма В при 10 °C/хв



ФІГУРА 8
TGA термограма Форми В

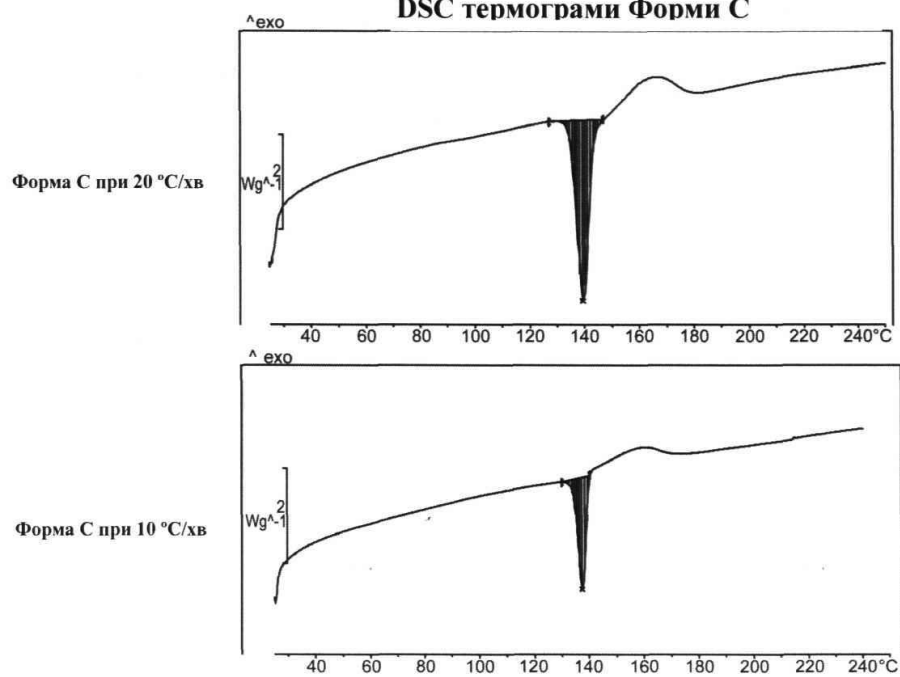


ФІГУРА 9
Порошкова рентгенограма (XPRD) Форми С



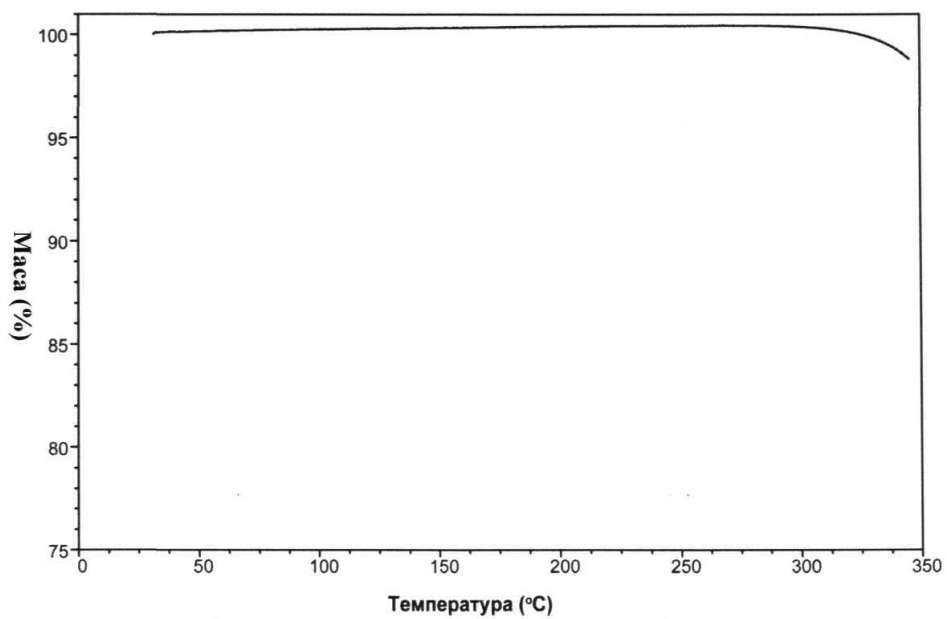
ФІГУРА 10

DSC термограми Форми С

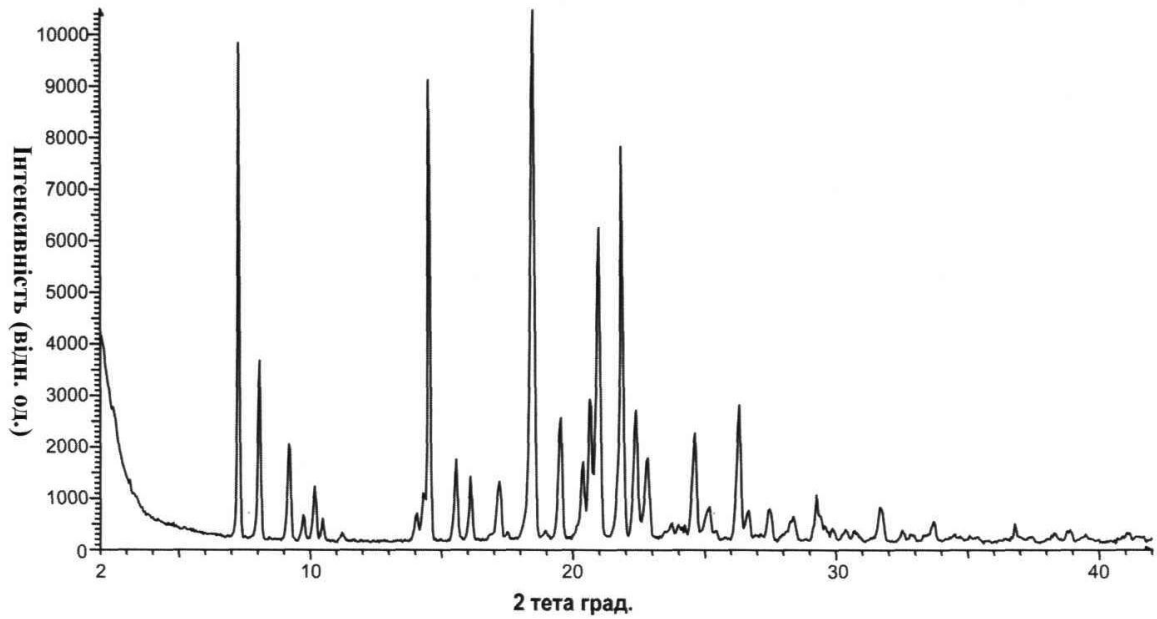


ФІГУРА 11

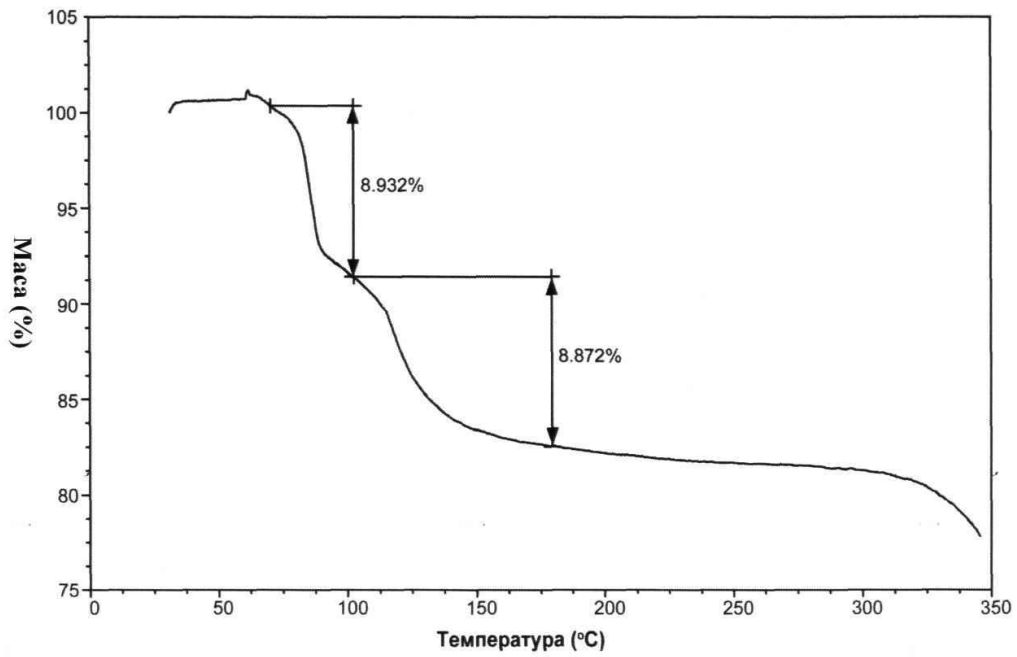
TGA термограма Форми С



ФІГУРА 12
Порошкова рентгенограма (XPRD) Форми D

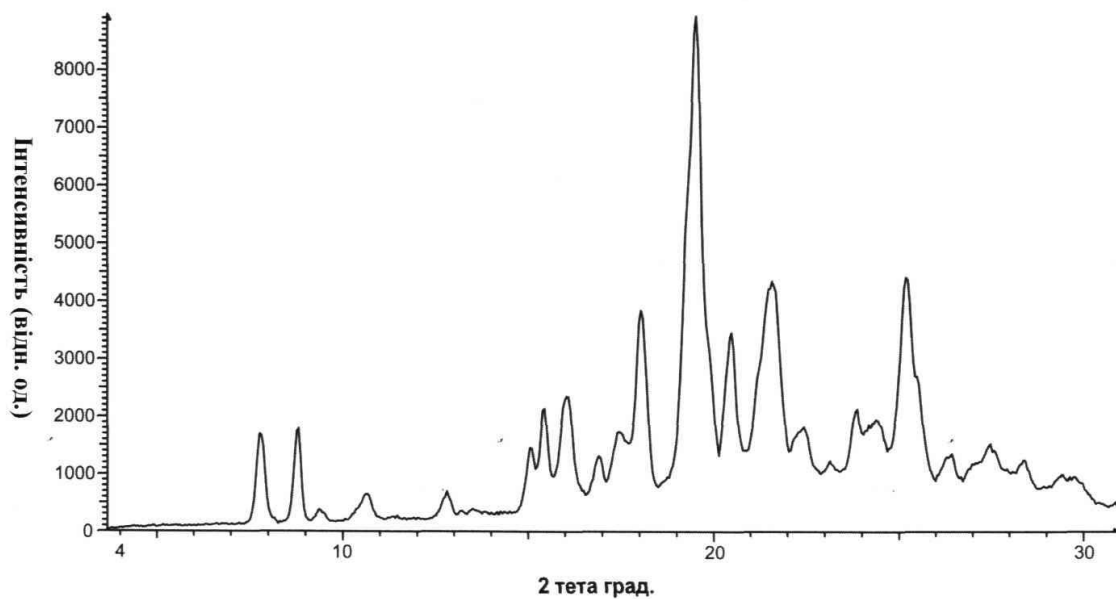


ФІГУРА 13
TGA термограма Форми D



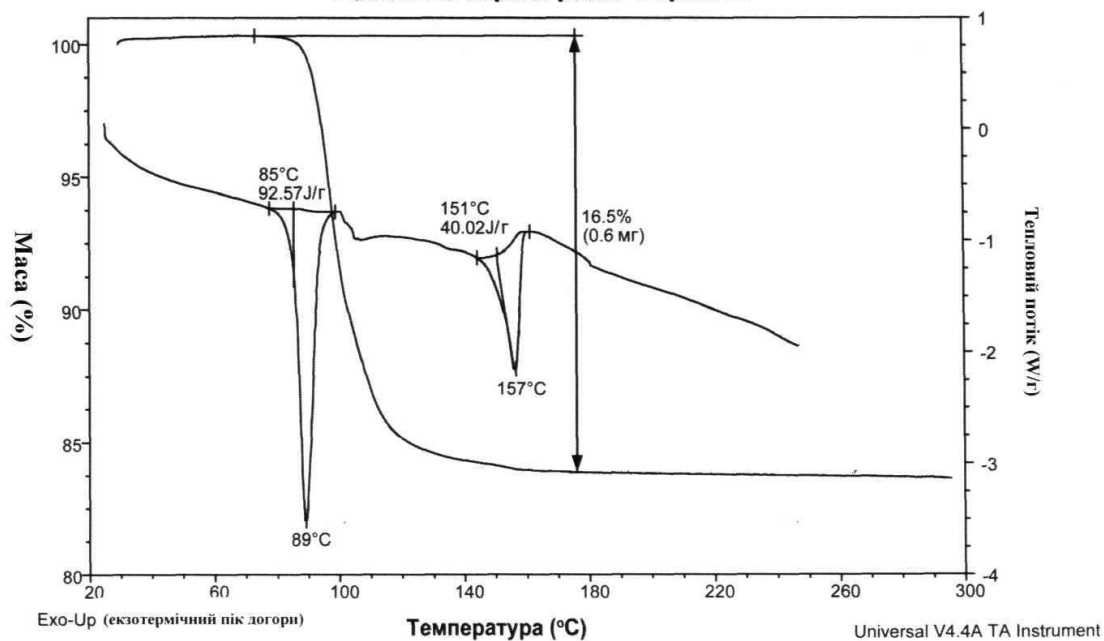
ФІГУРА 14

Порошкова рентгенограма (XPRD) Форми Е

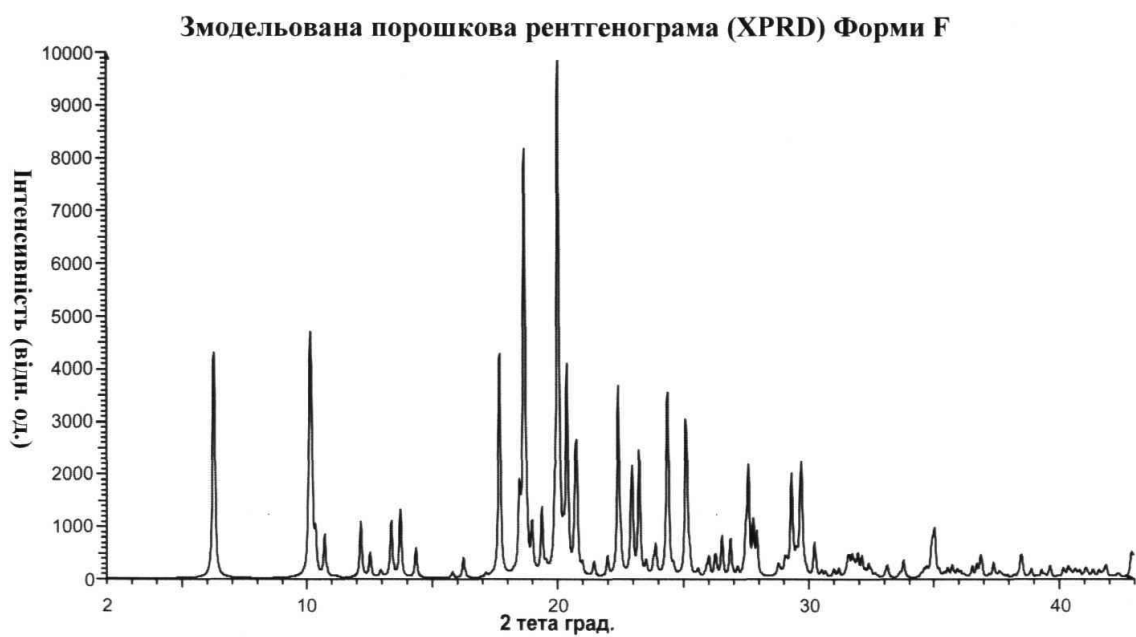


ФІГУРА 15

TGA/DSC термограма Форми Е



ФІГУРА 16



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601