



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112367995 A

(43) 申请公布日 2021.02.12

(21) 申请号 201980045552.5

(22) 申请日 2019.07.02

(30) 优先权数据

62/694,596 2018.07.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/040257 2019.07.02

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/010058 EN 2020.01.09

(71) 申请人 安吉奥斯医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C-H. 顾 J.P. 西泽莫尔 S. 张

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 何伟

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

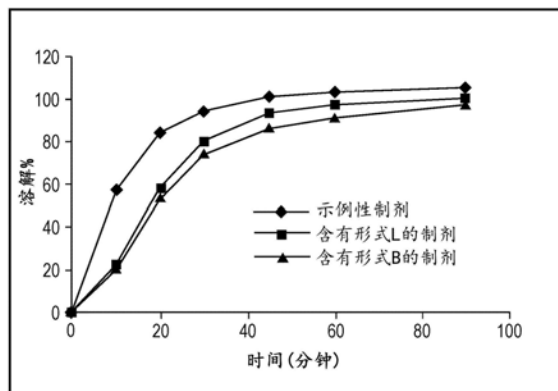
权利要求书6页 说明书55页 附图23页

(54) 发明名称

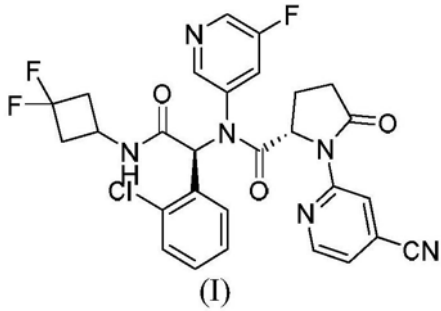
艾伏尼布形式和药物组合物

(57) 摘要

本申请提供了艾伏尼布的制剂,其中包括多种多晶型物。还提供了含有多种已知杂质的艾伏尼布的制剂。还提供了艾伏尼布的稳定组合物。



1. 式 (I) 化合物的固态形式E, 所述式 (I) 化合物为:

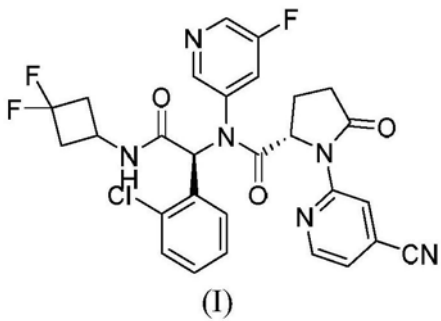


或其水合物或溶剂化物。

2. 权利要求1的化合物, 其中形式E是溶剂化的形式。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其中, 所述化合物是形式E乙酸异丙酯的溶剂化物。

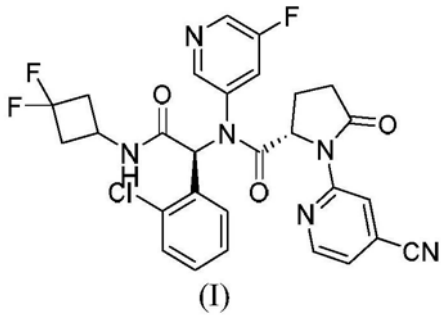
4. 式 (I) 化合物的固态形式G, 所述式 (I) 化合物为:



或其水合物或溶剂化物。

5. 权利要求4的化合物, 其中形式G为溶剂化形式或水合形式。

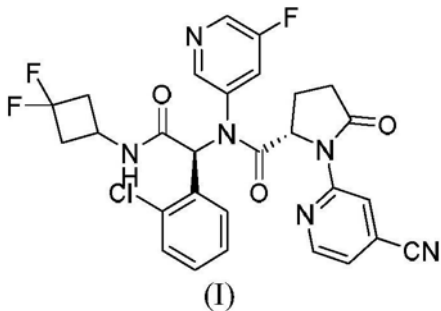
6. 式 (I) 化合物的固态形式M, 所述式 (I) 化合物为:



或其水合物或溶剂化物。

7. 权利要求7的化合物, 其中式M是无水的。

8. 式 (I) 化合物的固态形式N, 所述式 (I) 化合物为:

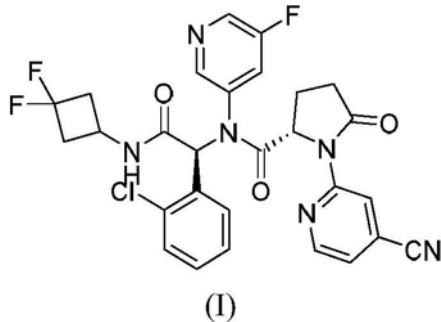


或其水合物或溶剂化物。

9. 权利要求9的化合物,其中式N是无水的。

10. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1-9中任一项所述的化合物。

11. 式I化合物的固态形式,所述式(I)化合物为:



或其选自A、C、D、E、F、G、H、I、J、K、M或N的水合物或溶剂化物。

12. 权利要求11的固态形式,其中所述形式是部分结晶的。

13. 权利要求12的固态形式,其选自形式A。

14. 权利要求12的固态形式,其选自形式I。

15. 权利要求12的固态形式,其选自形式K。

16. 权利要求11的固态形式,或其水合物或溶剂化物,其选自形式A。

17. 权利要求11的固态形式,或其水合物或溶剂化物,其选自形式I。

18. 权利要求11的固态形式,或其水合物或溶剂化物,其选自形式K。

19. 权利要求11的固态形式,其中所述形式包括10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%,或99.9%的结晶形式B。

20. 权利要求11的固态形式,其中所述形式包括10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%,或99.9%的结晶形式L。

21. 一种制备艾伏尼布形式L的方法,包括制备一种或多种无水的、水合的或溶剂化形式的艾伏尼布亚稳态形式,并使这种或多种亚稳态形式的艾伏尼布转换为形式L。

22. 权利要求21的方法,其中所述一种或多种亚稳态形式选自C、D、E、F、H、J、M或N,其各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

23. 药物组合物,其包含作为形式L、形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N中两种或更多种的混合物存在的艾伏尼布,所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

24. 权利要求23的药物组合物,其还包含不超过0.15% (通过HPLC测定的面积%)的化合物,所述化合物选自:

2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡

啉-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和

(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

25. 权利要求23的药物组合物,包括以下至少一种形式:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N;和约10%或更少的形式B。

26. 权利要求23的药物组合物,包括以下至少一种形式:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N;和约10%或更少的形式L。

27. 权利要求23的药物组合物,还包含式I化合物的无定形形式。

28. 权利要求23的药物组合物,其中混合物包括形式L和以下形式中的一种或多种:形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N,它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

29. 权利要求28的药物组合物,其中各自独立地为无水的、水合的或溶剂化形式的形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N转化为形式L。

30. 固体剂型,其包含基本上无定形的药物产品中间体,并且还包含以下任何一种或多种形式:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

31. 固体剂型,其包含基本上无定形的艾伏尼布,并且还包含以下任何一种或多种形式:结晶形式L、形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

32. 权利要求31的固体剂型,其还包含不超过0.15% (通过HPLC测定的面积%)的化合物,所述化合物选自:

2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和

(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

33. 权利要求31的固体剂型,其进一步包含选自以下的聚合物:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、乙酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、或乙酸邻苯二甲酸纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);聚乙二醇(PEG);聚乙烯醇(PVA),邻苯二甲酸乙酸聚乙烯酯(PVAP);丙烯酸酯、聚乙

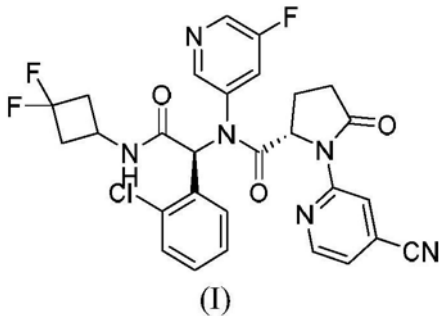
烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯 (PVP-VA)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙烯基、和乙酸酯-聚乙二醇共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物;Soluplus;共聚维酮;及其混合物。

34. 权利要求33的固体剂型,其中所述聚合物选自HPMC、HPMCP、HPMCAS、PVAP和共聚维酮。

35. 包含形式L药物产品的药物组合物,其中形式L药物产品通过以下形式中的一种或多种来产生:形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

36. 权利要求35的药物组合物,其中所述形式L药物产品包含形式L和以下形式中的一种或多种:形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

37. 化合物,其选自式(I)化合物的形式E、G、M或N,所述式(I)化合物为:



它们各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式,该形式基本上不含式(I)化合物的任何其他固态形式。

38. 艾伏尼布的固态形式,其X射线粉末衍射图包括在 $6.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的峰以及以下一个或多个峰: $11.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $21.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, (形式E)为。

39. 艾伏尼布的固态形式,其X射线粉末衍射图包括选自以下的一个或两个或三个或四个或五个峰: $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, (形式M)。

40. 艾伏尼布的固态形式,其X射线粉末衍射图包括选自以下的一个或两个或三个或四个或五个峰: $8.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, (形式N)。

41. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过0.15% (通过HPLC测定的面积%)的化合物,所述化合物选自:

2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和

(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡

啉-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

42. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过0.10% (通过HPLC测定的面积%)的以下的一种或多种:

3-氨基-5-氟吡啶;

2-氯-4-氰基吡啶;

(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

2-(2-氯苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-2-((5-氟吡啶-3-基)氨基)乙酰胺;

(S)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-4-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-氧代戊酸;

(S)-4-(双(4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-5-氧代戊酸;

(S)-2-(2-氯苯基)-2-((5-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代-3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-N-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺;

(2S)-N-((1S)-2-((2-氯-3,3-二氟环丁基)氨基)-1-(2-氯苯基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,3-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

3-((2S)-1-(4-氨基甲酰基吡啶-2-基)-N-(1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺基)-5-氟吡啶1-氧化物;

4-氨基甲酰基-2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶1-氧化物;和

(S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代二氢吡啶-3-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺,或它们的盐、水合物或溶剂化物。

43. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过2ppm的一种或多种苯甲醛、苄基氯、2-氯苄基氯、1-氯-2-(氯甲基)苯、1-氯-2-(二氯甲基)苯、苯酚和苯。

44. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过10ppm的钡。

45. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过300ppm的钼。

46. 药物组合物,其包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物包含不超过以下量的物质:

5000ppm乙酸异丙酯;

600ppm正庚烷;

600ppm二氯甲烷;或
2ppm苯。

47. 一种用于测试艾伏尼布组合物是否适用于治疗的方法,其中所述组合物包含少于总共2%的工艺污染物、重金属杂质和残留溶剂。

48. 权利要求47的方法,其中,所述工艺污染物是以下的一种或多种:

2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;

(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和

(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

49. 权利要求47的方法,其中,所述残余溶剂为以下中的一种或多种:苯甲醛、苄基氯、2-氯苄基氯、1-氯-2-(氯甲基)苯、1-氯-2-(二氯甲基)苯、苯酚或苯。

50. 权利要求47的方法,其中,所述重金属杂质是钨和钼中的一种或多种。

艾伏尼布形式和药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月6日提交的美国临时专利申请62/694,596号的优先权,其全部内容通过引用结合在本申请中。

背景技术

[0003] 异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 催化异柠檬酸氧化脱羧为2-氧代戊二酸 (即 α -酮基戊二酸)。这些酶属于两个不同的亚类,其中一个利用NAD (+) 作为电子受体,另一个利用NADP (+) 作为电子受体。已经报道了五种异柠檬酸脱氢酶:三种NAD (+) 依赖性异柠檬酸脱氢酶,其定位于线粒体基质,以及两种NADP (+) 依赖性异柠檬酸脱氢酶,其中一种是线粒体的,另一种主要是胞质的。每种NADP (+) 依赖同工酶是同型二聚体。

[0004] IDH1 (异柠檬酸脱氢酶1 (NADP+), 胞质的) 也称为IDH; IDP; IDCD; IDPC或PICD。该基因编码的蛋白质是在细胞质和过氧化物酶体中发现的NADP (+) 依赖性异柠檬酸脱氢酶。所述酶包含靶向信号序列的PTS-1过氧化物酶体。该酶在过氧化物酶体中的存在表明其在NADPH的再生中用于过氧化物酶体内还原中的作用,例如2,4-二烯酰基-CoA向3-烯酰基-CoA的转化,以及在消耗2-氧代戊二酸的过氧化物酶体反应 (即植酸的 α -羟基化) 中起作用。细胞质酶在细胞质NADPH产生中起重要作用。

[0005] 人IDH1基因编码一个具有414个氨基酸的蛋白质。人IDH1的核苷酸和氨基酸序列可以分别在GenBank条目NM_005896.2和NP_005887.2中找到。IDH1的核苷酸和氨基酸序列也描述于例如Nekrutenko等人, *Mol. Biol. Evol.* 15:1674-1684 (1998); Geisbrecht等人, *J. Biol. Chem.* 274:30527-30533 (1999); Wiemann等人, *Genome Res.* 11:422-435 (2001); The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127 (2004); Lubec等人, 提交于 (2008年12月) UniProtKB; Kullmann等人, 提交于 (1996年6月) the EMBL/GenBank/DDBJ databases; 和 Sjoebloem等人, *Science* 314:268-274 (2006) 中。

[0006] 非突变型, 例如野生型, IDH1催化异柠檬酸氧化脱羧成 α -酮基戊二酸。

[0007] 已经发现存在于某些癌细胞中的IDH1的突变导致该酶具有催化 α -酮基戊二酸NADPH依赖性地还原为R (-)-2-羟基戊二酸 (2HG) 的新能力。据信2HG的产生助长癌症的形成和发展 (Dang, L等人, *Nature* 2009, 462:739-44)。

[0008] IDH2 (异柠檬酸脱氢酶2 (NADP+), 线粒体的) 也称为IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 或 mNADP-IDH。该基因编码的蛋白质是线粒体中的NADP (+) 依赖性异柠檬酸脱氢酶。该蛋白质在中间代谢和能量产生中起作用。该蛋白质可能与丙酮酸脱氢酶复合物紧密缔合或相互作用。人IDH2基因编码452个氨基酸的蛋白质。IDH2的核苷酸和氨基酸序列可以分别在GenBank条目NM_002168.2和NP_002159.2中找到。人IDH2的核苷酸和氨基酸序列也描述在例如Huh等人, 提交于 (1992年11月) the EMBL/GenBank/DDBJ databases; 和The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127 (2004) 中。

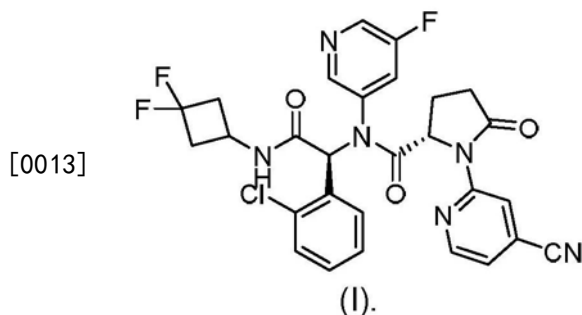
[0009] 非突变型, 例如野生型IDH2, 催化异柠檬酸氧化脱羧成 α -酮基戊二酸 (α -KG)。

[0010] 已经发现, 存在于某些癌细胞中的IDH2突变导致该酶具有催化 α -酮基戊二酸

NADPH依赖性地还原为R(-)-2-羟基戊二酸(2HG)的新能力。2HG不是由野生型IDH2形成的。据信,2HG的产生助长癌症的形成和发展(Dang,L等人,Nature 2009,462:739-44)。

[0011] IDH1或IDH2突变发生在70%以上的弥漫性低度神经胶质瘤(LGG)肿瘤中。IDH突变导致2-HG积累,据信所述积累通过DNA高度甲基化、增加的抑制性组蛋白甲基化和抑制分化过程而促进肿瘤发生。使用一种称为AGI-5198的工具化合物(其抑制突变IDH1(mIDH1),但不能抑制突变IDH2(mIDH2))进行的研究已显示,在某些模型系统中,抑制mIDH1蛋白可以抑制mIDH1驱动的神神经胶质瘤的生长(D.Rohle等人Science 340:626-630(2013))。

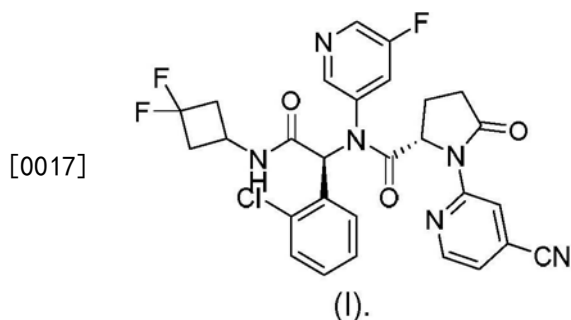
[0012] 美国公开文本2013/0190249A1公开了一种化学名称为(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺的化合物,其在生化和细胞分析中已显示出可作为突变IDH1蛋白的抑制剂。根据命名规则,该化合物也可称为(2S)-N-{(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基}-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。此外,在2015年,INN将该化合物分配的名称为:艾伏尼布(ivosidenib)。艾伏尼布的结构在本文中如式(I)所示:



[0014] 在本申请中,“艾伏尼布”和“式(I)化合物”可互换使用。

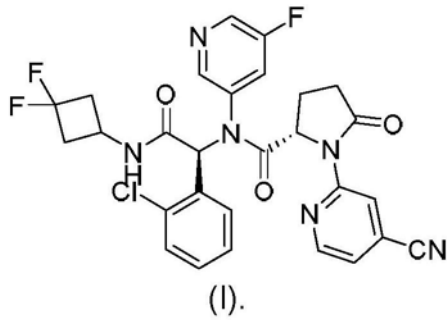
[0015] 发明概述

[0016] 本公开的一个方面提供了式(I)化合物的各种固态形式,式(I)化合物为:



[0018] 其中每种固态形式可以分别是无水的、水合物或溶剂化物。在一些实施方案中,固态形式表示为形式E、G、M或N,其中每种形式可以独立地为无水的、水合物或溶剂化物。本公开的一个实施方案是式(I)化合物的形式E:

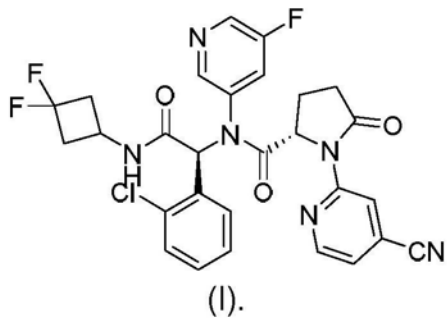
[0019]



[0020] 或其水合物或溶剂化物。在一个实施方案中,形式E是溶剂化物的形式。在另一个实施方案中,形式E是式I化合物的乙酸异丙酯溶剂化物。

[0021] 本公开的一个实施方案是式(I)化合物的形式G:

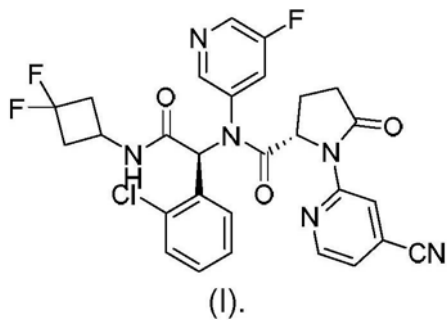
[0022]



[0023] 或其水合物或溶剂化物。在另一个实施方案中,形式G是式I化合物的溶剂化形式或水合形式。

[0024] 本公开的一个实施方案是式(I)化合物的形式M:

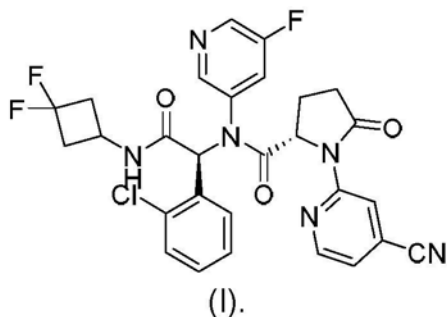
[0025]



[0026] 或其水合物或溶剂化物。在另一个实施方案中,形式M是式I化合物的无水形式。

[0027] 本公开的一个实施方案是式(I)化合物的形式N:

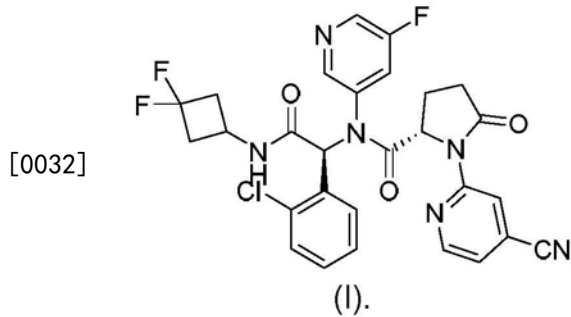
[0028]



[0029] 或其水合物或溶剂化物。在另一个实施方案中,形式N是式I化合物的无水形式。

[0030] 本公开的一个实施方案是药物组合物,其包含形式E、G、M或N中的一种或多种,每种形式独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

[0031] 本公开的另一方面提供了式I化合物的一种或多种为部分结晶的固态形式



[0033] 在一个实施方案中,一种或多种部分结晶的形式选自A,C,D,E,F,G,H,I,J,K,M或N或其水合物或溶剂化物。在一个实施方案中,一种或多种部分结晶的形式选自形式A,I或K,每种形式各自为无水的、水合的或溶剂化的形式。在其他实施方案中,一种或多种部分结晶的形式选自形式L或形式B,各自单独地为无水的、水合的或溶剂化的形式。

[0034] 在本公开的一个实施方案中,所述部分结晶形式是至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的结晶形式B。在另一个实施方案中,部分结晶形式为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的结晶形式L。在另一个实施方案中,部分结晶形式为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的结晶形式A。在另一个实施方案中,部分结晶形式为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的结晶形式I。在另一个实施方案中,部分结晶形式为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%的结晶形式K。

[0035] 在另一方面,本公开提供了一种制备艾伏尼布形式L的方法,该方法包括制备一种或多种无水的、水合的或溶剂化形式的艾伏尼布的亚稳态形式,并使艾伏尼布的一种或多种亚稳态形式转换为形式L。一个方面提供了一种方法,其中一种或多种亚稳形式选自形式C,D,E,F,H,J,M或N,每种形式各自为无水的、水合的或溶剂化的形式。

[0036] 在另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含艾伏尼布,所述艾伏尼布为选自形式L、形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N中的两种或更多种固态形式的混合物,所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化形式。一方面,药物组合物包含不超过0.15% (通过HPLC测定的面积%) 的化合物,该化合物选自: (i) 2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺; (ii) (S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺; (iii) (S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺; (iv) (R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺; 和 (v) (R)-N-((R)-1-(2-氯苯

基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。一方面,药物组合物包含形式L以及以下中的一种或多种:形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N,所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式。在另一方面,药物组合物可任选地包含无定形艾伏尼布。在另一方面,药物组合物包含一种或多种形式的艾伏尼布,其选自形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式,并且所述药物组合物基本上不含形式L。在其他实施方案中,所述组合物可以任选地包含无定形艾伏尼布。在另一个实施方案中,药物组合物包含形式L或形式B中的一种(其各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式),以及无定形艾伏尼布。在一些实施方案中,形式L是无水的形式。在其他实施方案中,形式B是水合物或溶剂化物形式。在其他实施方案中,药物组合物包含至多约10%w/w的形式L或形式B(其各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式),以及无定形艾伏尼布。在其他实施方案中,药物组合物包含高达约6%w/w的形式L或形式B(其各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式),以及无定形的艾伏尼布。

[0037] 在另一方面,本公开提供了包含形式L的药物产品的固体剂型,形式L的药物产品是通过形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N(其各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式)中任意一种或多种制成的。在另一方面,固体剂型包括形式L药物产品,其包含形式L和以下中的一种或多种:形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,所述形式各自独立地为无水的,水合的或溶剂化的形式。在一些实施方案中,固体剂型任选地包含无定形艾伏尼布。

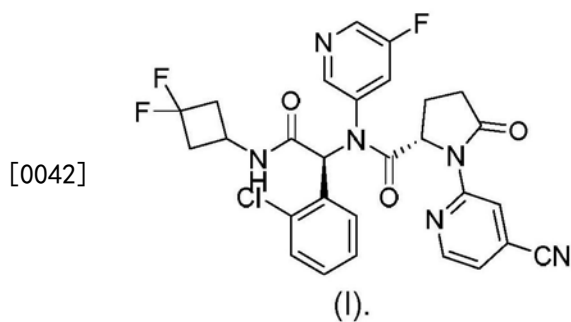
[0038] 在另一方面,本公开提供了固体剂型,其包含基本上无定形的药物产物中间体,并且还包含形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N中的任何一种或多种,每种形式各自独立地为无水的,水合的或溶剂化的形式。

[0039] 在另一方面,本公开提供了固体剂型,其包含基本上无定形形式的艾伏尼布,并且还包含以下中的任何一种或多种:结晶形式L、形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式,和包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一个方面,本公开提供了一种固体剂型,其包含基本上无定形的艾伏尼布,所述基本上无定形的艾伏尼布包含不超过0.15%(通过HPLC测定的面积%)的选自以下的化合物:(i) 2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;(ii) (S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;(iii) (S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;(iv) (R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和(v) (R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。在另一方面,固体剂型还包含选自以下的聚合物:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲

酸酯 (HPMCP)、乙酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙基纤维素 (HPC)、乙基纤维素或乙酸邻苯二甲酸纤维素;聚乙烯吡咯烷酮 (PVP);聚乙二醇 (PEG);聚乙烯醇 (PVA)、邻苯二甲酸乙酸聚乙烯酯 (PVAP);丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯 (PVP-VA)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙烯基、和乙酸酯-聚乙二醇共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物; Soluplus; 共聚维酮;及其混合物。在另一方面,所述聚合物选自 HPMC、HPMCP、HPMCAS、PVAP 和共聚维酮。

[0040] 在另一方面,本公开提供了一种固体剂型,其包含由以下任何一种或多种制成的基本上无定形的药物产品中间体:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N,所述形式各自独立地为无水的,水合的或溶剂化的形式。在一些实施方案中,基本上无定形的药物产物中间体是固体分散体。

[0041] 在另一方面,本公开提供了化合物,其选自式 (I) 化合物的形式E、G、M或N中的一种:



[0043] 所述形式各自独立地为无水的、水合的或溶剂化的形式,基本上不含式 (I) 化合物的一种或多种任何其他固态形式。

[0044] 本公开的一个方面提供了一种艾伏尼布的固态形式,其为具有X射线粉末衍射图的形式E,所述X射线粉末衍射图包括:一个峰、或两个峰、或三个峰、或四个峰、或五个峰、或六个峰、或七个峰、或八个峰、或九个峰(以 2θ 计),所述峰存在于 $6.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处,并且存在于以下一个或多个峰处: $11.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $21.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0045] 本公开的一个方面提供了一种艾伏尼布的固态形式,其为具有X射线粉末衍射图的形式M,所述X射线粉末衍射图包括:一个峰、或两个峰、或三个峰、或四个峰、或五个峰、或六个峰、或七个峰、或八个峰、或九个峰(以 2θ 计),所述峰存在于 $11.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0046] 本公开的一个方面提供了一种艾伏尼布的固态形式,其为具有X射线粉末衍射图的形式N,所述X射线粉末衍射图包括:一个峰、或两个峰、或三个峰、或四个峰、或五个峰、或六个峰、或七个峰、或八个峰、或九个峰(以 2θ 计),所述峰存在于 $8.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $22.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0047] 本公开的一个方面提供了一种固体形式的艾伏尼布(形式M),其具有包括在 170.0°C 的吸热峰的差示扫描量热法热分析图。

[0048] 本公开的一个方面提供了一种固体形式的艾伏尼布(形式M),其具有包括在 170.5°C 的吸热峰的差示扫描量热法热分析图。

[0049] 本公开的一个方面提供了一种固体形式的艾伏尼布(形式N),其具有包括在 214.8°C 的吸热峰的差示扫描量热法热分析图。

基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺、3-((2S)-1-(4-氨基甲酰基吡啶-2-基)-N-(1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺基)-5-氟吡啶1-氧化物和4-氨基甲酰基-2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶1-氧化物,其中如HPLC分析测定,第二种分子以0.15%(面积%)或更少的量存在。

[0059] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含艾伏尼布和第二种分子,该第二种分子选自苯甲醛、苄基氯、2-氯苄基氯、1-氯-2-(氯甲基)苯、1-氯-2-(二氯甲基)苯、苯酚和苯,其中第二种分子以2ppm或更少的量存在。

[0060] 在另一方面,本公开提供了包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述组合物包含不超过痕量的钚、钼、镉、铅、砷、汞、钴、钒和镍。

[0061] 在另一方面,本公开提供了包含艾伏尼布和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述组合物包含不超过以下量的物质:5000ppm乙酸异丙酯、5000ppm正庚烷、600ppm二氯甲烷和2ppm苯。

[0062] 在另一方面,本公开提供了一种用于制造艾伏尼布的方法,包括在该方法的一个或多个阶段针对以下一个或多个物质进行测试:

[0063] 2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺;(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺;(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;和(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺,或它们的盐,水合物或溶剂化物。

[0064] 在另一方面,本公开提供了一种用于制造艾伏尼布的方法,包括在该方法的一个或多个阶段针对以下一种或多种物质进行测试:

[0065] 3-氨基-5-氟吡啶;

[0066] 2-氯-4-氰基吡啶;

[0067] (S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

[0068] 2-(2-氯苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-2-((5-氟吡啶-3-基)氨基)乙酰胺;

[0069] (S)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-4-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-氧代戊酸;

[0070] (S)-4-(双(4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-5-氧代戊酸;

[0071] (S)-2-(2-氯苯基)-2-((5-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代-3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-N-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺;

[0072] (2S)-N-((1S)-2-((2-氯-3,3-二氟环丁基)氨基)-1-(2-氯苯基)-2-氧代乙基)-

1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

[0073] (S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

[0074] (S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,3-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

[0075] (S)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺;

[0076] 3-((2S)-1-(4-氨基甲酰基吡啶-2-基)-N-(1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺基)-5-氟吡啶1-氧化物;

[0077] 4-氨基甲酰基-2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶1-氧化物;和

[0078] (S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代二氢吡啶-3-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺,或它们的盐、水合物或溶剂化物。

[0079] 在另一方面,本公开提供了一种用于制造艾伏尼布的方法,包括在该方法的一个或多个阶段针对以下的一种或多种物质进行测试:苯甲醛、苄基氯、2-氯苄基氯、1-氯-2-(氯甲基)苯、1-氯-2-(二氯甲基)苯、苯酚、苯、钚和钼。

[0080] 尽管没有具体描述,但是一个或多个方面和实施方案可以结合在不同的实施方案中。即,所有方面和实施方案可以以任何方式或联用来组合。

附图说明

[0081] 图1是X射线粉末衍射(XRPD)叠加图,显示了针对各种艾伏尼布多晶型物进行的XRPD的特征峰读数;

[0082] 图2是艾伏尼布形式L的差示扫描量热法(DSC)曲线;

[0083] 图3是对艾伏尼布形式L的热重分析(TGA)研究结果;

[0084] 图4是艾伏尼布形式B的DSC曲线;

[0085] 图5是对艾伏尼布形式B的TGA研究结果;

[0086] 图6是的艾伏尼布形式N的TGA/差热分析(DTA)研究结果;

[0087] 图7是艾伏尼布形式N的DSC曲线;

[0088] 图8是艾伏尼布形式N的HPLC谱图;

[0089] 图9是对艾伏尼布形式M的TGA/DTA研究结果;

[0090] 图10是艾伏尼布形式M的DSC曲线;

[0091] 图11是艾伏尼布形式M的HPLC谱图;

[0092] 图12是艾伏尼布形式A的XRPD衍射图;

[0093] 图13是艾伏尼布形式A的TGA和DSC分析的组合图;

[0094] 图14是艾伏尼布形式C的XRPD衍射图;

[0095] 图15是艾伏尼布形式C的TGA和DSC分析的组合图;

[0096] 图16是艾伏尼布形式C的NMR光谱;

[0097] 图17是艾伏尼布形式D的XRPD衍射图;

[0098] 图18是艾伏尼布形式D的TGA和DSC分析的组合图;

- [0099] 图19是艾伏尼布形式D的NMR光谱；
- [0100] 图20是艾伏尼布的形式E的XRPD衍射图；
- [0101] 图21是艾伏尼布形式E的TGA和DSC分析的组合图；
- [0102] 图22是艾伏尼布形式E的NMR光谱；
- [0103] 图23是艾伏尼布形式F的XRPD衍射图；
- [0104] 图24是艾伏尼布形式F的TGA和DSC分析的组合图；
- [0105] 图25是艾伏尼布形式G的XRPD衍射图；
- [0106] 图26是艾伏尼布形式G的TGA和DSC分析的组合图；
- [0107] 图27是艾伏尼布形式H的XRPD衍射图；
- [0108] 图28是艾伏尼布形式H的TGA和DSC分析的组合图；
- [0109] 图29是艾伏尼布形式I的XRPD衍射图；
- [0110] 图30是艾伏尼布形式I的TGA和DSC分析的组合图；
- [0111] 图31是艾伏尼布形式I的NMR光谱；
- [0112] 图32是艾伏尼布形式J的XRPD衍射图；
- [0113] 图33是艾伏尼布形式J的TGA和DSC分析的组合图；
- [0114] 图34是艾伏尼布形式K的XRPD衍射图；
- [0115] 图35是形式L、形式M和形式N的DSC曲线的叠加图，显示了如本文所述的这些形式的相互转换；
- [0116] 图36是如本文所述的艾伏尼布的形式L和形式B的相互转换的图示；以及
- [0117] 图37是与目标制剂相比，掺有艾伏尼布的形式L和形式B的片剂的溶出曲线的图示。

[0118] 发明详述

[0119] 在以下描述中阐述或在附图中示出的构造细节和组分的布置并不意味着是限制性的。明确包括了实现本发明的其他实施方案和不同方式。同样，本文所使用的措词和术语是出于描述的目的，并且不应被视为限制。本文中“包括”、“包含”或“具有”、“含有”、“涉及”及其变体的使用旨在涵盖其后列出的项目及其等同物以及其它项目。

[0120] 定义

[0121] 如以上所使用的，以及贯穿本公开的不同方面的整个描述，除非另外指出，否则以下术语应被理解为具有以下含义。

[0122] 如本文所用，“固态形式”是指以下之一：如本文所表征的艾伏尼布的形式L、形式B、形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M或形式N。当没有修饰语时，术语“形式(form)”是指固态形式。除非另有明确说明，术语固态形式包括无水的、水合的和溶剂化的形式。固态形式是一个通用术语，指的是晶体和无定形材料。结晶形式可包括多晶型物、水合物、溶剂化物、盐和共晶体。

[0123] 如本文所用，“晶体”是指具有高度规则的化学结构的固体。特别地，结晶的游离碱或盐形式可以作为一种或多种单一结晶形式产生。就本申请而言，术语“结晶形式”，“单一结晶形式”和“多晶型物”是同义词；这些术语区分了具有不同属性(例如，不同的XRPD图和/或不同的DSC扫描结果)的晶体。术语“多晶型物”包括假多晶型物，其通常是材料的不同溶剂化物，因此它们的性质彼此不同。因此，游离碱或盐形式的每种不同的多晶型物和假多晶

型物在本文中被认为是独特的单一结晶形式。

[0124] 术语“基本上结晶的”是指可以至少是特定重量百分比结晶的形式。特定的重量百分比是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%，或10%到100%之间的任何百分比。在一些实施方案中，基本上结晶的是指至少70%结晶的式I化合物的固态形式。在其他实施方案中，基本结晶是指至少90%结晶的游离碱或盐形式。在一些实施方案中，小于约90%结晶的式I化合物的形式可被称为“部分结晶的”以区别于“基本上结晶的”。在其他实施方案中，式I化合物的部分结晶形式可以是约5%–90%之间的任何结晶。

[0125] “形式L”或“艾伏尼布形式L”可以互换使用，并描述了在实施例2中合成的（在下面的实施例部分中以及如下所述）并由图1、2和3所示的数据表示的结晶形式。

[0126] “形式B”或“艾伏尼布形式B”可互换使用，并描述了在实施例3中合成的（在下面的实施例部分中以及如下所述）并由图4、5和6所示的数据表示的结晶形式。

[0127] 如本文所用，“无定形”是指在其原子的位置中没有长程顺序的固体材料。无定形固体通常是各向同性的，即，在所有方向上都表现出相似的性质，并且没有确定的熔点。例如，无定形材料是在其X射线粉末衍射（XRPD）图中没有尖锐的特征结晶峰的固体材料（即，如通过XRPD所确定的，不是结晶的）。而是在其XRPD图中出现一个或几个宽峰（例如光晕）。宽峰是无定形固体的特征。本文所述化合物的无定形制剂基本上不含相同化合物的任何结晶形式。术语“无定形形式”是指为无定形的固体形式。

[0128] 术语“基本上不含”是指可以不含至少特定重量百分比杂质或相同化合物的其他结晶形式的形式和组合物。如果一特定形式以约60%，70%，75%，80%，85%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，99%，99.5%或约99.9%重量百分比存在，则这些特定的重量百分比表示所述特定形式基本上不含相同化合物的其他结晶形式。在其他实施方案中，如果特定形式以约60%至100%游离（w/w）之间的量存在，则该特定形式基本上不含相同化合物的其他结晶形式，可以被表示为所述特定结晶形式是约60%至100%相纯的。短语“相纯度”是指材料未被污染或不掺杂相同材料的其他结晶形式的程度。在一些实施方案中，基本上不含是指至少70%相纯的式（I）化合物的结晶形式。在其他实施方案中，基本上结晶的是指为至少90%相纯的式I化合物的结晶形式。在其他实施方案中，基本不含其他结晶形式是指式I化合物的结晶形式或包含该化合物的结晶形式的组合物，其具有小于约30%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约1%的式I化合物的另一种结晶形式。

[0129] 如本文所用，术语“化学纯度”是指式I化合物未被污染或不掺杂外来材料（即不是式I化合物的材料）的程度。在本文所述的各种实施方案中，应理解，当组合物被描述为包含一种或多种以特定量或百分比存在的其他化合物时，例如“不超过x重量百分比”或“如通过HPLC测量，不超过x重量百分比”，这种表达是化学纯度的描述。在某些情况下，这些其他化合物被明确标识为杂质。

[0130] 如本文所用，术语“分离的”是指可以为化合物的特定结晶形式的至少特定重量百分比的形式。特定重量百分比是90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或90%至100%之间的任何百分比。

[0131] 术语“溶剂化物或溶剂化的”是指本发明的化合物（包括其结晶形式）与一种或多

种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括晶格中的氢键以及外来的(或松散缔合在表面上)的溶剂分子。该术语包括化学计量和非化学计量的溶剂分子。在某些情况下,例如当在结晶固体的晶格中掺入一种或多种溶剂分子时,将能够分离式I化合物的溶剂化物形式。本公开的溶剂化物包括例如水合物、乙醇化物或甲醇化物。本公开的非限制性实例包括异丙醇、乙腈、乙酸异丙酯和甲基异丁基酮溶剂化物。在整个本公开中,术语“溶剂化物”和“溶剂化的形式”可互换使用。

[0132] 术语“水合物”是溶剂化物,其中溶剂分子是 H_2O ,其以限定的化学计量或非化学计量的量存在。化学计量的溶剂化物可以例如包括半水合物、一水合物、二水合物或三水合物形式,等等。非化学计量的溶剂化物可包括例如通道水合物(channel hydrate),其中包括的水含量可根据环境湿度变化。在整个本公开中,术语“水合物”和“水合的形式”可互换使用。

[0133] 术语“混合物”用于指紧密结合的两种或更多种元素或形式,而与组合的相态(例如,液体或液体/晶体)无关。

[0134] 术语“种晶(seeding)”用于指添加结晶材料以引发重结晶或结晶。

[0135] 术语“抗溶剂”用于指其中化合物(包括其结晶形式)难溶的溶剂。

[0136] 如本文所用,术语“约”是指大约、在其范围内、大致或在附近。当术语“约”与数值范围结合使用时,它通过扩展上述数值上下的边界来修改该范围。通常,术语“约”在本文中用于以高于或低于所述值10%的变化来修改数值。

[0137] 如本文所用,术语“升高的2HG水平”是指比不携带突变型IDH1等位基因的受试者中存在的2HG高10%,20%,30%,50%,75%,100%,200%,500%或更多。术语“升高的2HG水平”可以指细胞内、肿瘤内、包含肿瘤的器官内或体液中的2HG的量。

[0138] 术语“体液”包括以下的一种或多种:胎儿周围的羊水、房水、血液(例如血浆)、血清、脑脊髓液、耳垢、食糜、考珀氏液、女性喷液(female ejaculate)、间质液、淋巴液、母乳、粘液(例如鼻涕或痰)、胸水、脓液、唾液、皮脂、精液、血清、汗液、眼泪、尿液、阴道分泌物或呕吐物。

[0139] 如本文所用,术语“抑制”或“预防”包括完全和部分抑制与预防。抑制剂可以完全或部分抑制预期的靶标。

[0140] 术语“治疗”是指降低、抑制、减弱、减少、停止或稳定疾病/病症的发展或进程(即晚期实体瘤,例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因),减轻疾病/病症的严重性(即晚期实体瘤,例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)或改善与疾病/病症相关的症状(即晚期实体瘤,例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)。

[0141] 如本文所用,有效治疗疾病的化合物的量,或“治疗有效量”是指在向受试者单次或多次给药后,有效治疗细胞或在治愈,减轻,缓解或改善患有疾病的受试者方面超出没有这种治疗所预期的化合物的量。

[0142] 如本文所用,“%w/w”用于表示重量占总重量的百分比,该总重量被用作计算单个

组分的重量百分比的基础。举例来说,对于散装组合物,可以将单个组分的%w/w计算为散装组合物的所有组分的总重量的百分比。另一个实例中,对于单一口服剂型,单个组分的%w/w可以计算为单一口服剂型中所有组分的总重量的百分比。例如,当单一口服剂型是片剂时,总重量可以是片剂所有组分的总重量。

[0143] 如本文所用,术语“受试者”旨在表示人类。示例性的人类受试者包括患有疾病例如本文所述的疾病的人类患者(称为患者)或正常受试者。术语“受试者”包括儿科人群,其中儿科人群患有本文所述的疾病。在其他实施方案中,受试者是成年人。

[0144] 如本文所用,术语“物理稳定的”是指特定的游离碱或盐形式在经受指定的条件下(例如室温环境湿度或40°C/75%相对湿度中的特定时间长度,例如1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)不会变成一种或多种不同的物理形式(例如,通过XRPD, DSC等测量的不同固体形式)。在一些实施方案中,当经受指定条件时,少于25%的化合物形式变为一种或多种不同的物理形式。在一些实施方案中,当经受指定条件时,少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约5%、少于约3%、少于约1%、少于约0.5%的特定化合物形式变为该特定化合物的一种或多种不同物理形式。在一些实施方案中,没有可检测量的特定形式的化合物改变为该化合物的一种或多种不同的物理形式。

[0145] 如本文所用,术语“化学稳定的”是指特定化合物的化学结构在经受特定条件(例如室温环境湿度或40°C/75%相对湿度中的特定时间长度,例如1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)下不会改变为另一种化合物(例如,分解)。在一些实施方案中,当经受指定条件时,少于25%的特定化合物形式变为一种或多种其他化合物。在一些实施方案中,当经受指定条件时,少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约5%、少于约3%、少于约1%、少于约0.5%的特定化合物形式变为一种或多种其他化合物。在一些实施方案中,没有可检测量的特定化合物形式改变为该特定化合物的一种或多种不同物理形式。

[0146] 术语“分散体”是指一种分散系统,其中一种物质,即分散相,以离散的单位遍布在第二种物质(连续相或媒介物)中。分散相的尺寸可以有很大的变化(例如,纳米尺寸到几微米尺寸的胶体颗粒)。通常,分散相可以是固体,液体或气体。在固体分散体的情况下,分散相和连续相均为固体。在药物应用中,固体分散体可在无定形聚合物(连续相)中包含结晶的治疗活性化合物(分散相),或者在无定形聚合物(连续相)中包含无定形治疗活性化合物(分散相)。

[0147] 术语“无定形固体分散体”通常是指两种或更多种组分的固体分散体,通常是治疗活性化合物和聚合物(或多种聚合物),但可能包含其他成分,例如表面活性剂或其他药物赋形剂,其中治疗活性化合物处于无定形相,并且无定形治疗活性化合物的物理稳定性和/或溶出和/或溶解度被其他组分增强。在一些实施方案中,无定形固体分散体包括构成分散相的一种或多种聚合物(和任选地表面活性剂),并且治疗活性化合物构成连续相。在一些实施方案中,无定形固体分散体包括构成连续相的一种或多种聚合物(和任选地表面活性剂),并且治疗活性化合物构成分散相。

[0148] 示例性的固体分散体是特定的治疗活性化合物与一种或多种聚合物的共沉淀物或共熔体。在将治疗活性化合物和一种或多种聚合物溶解在溶剂或溶剂混合物中,然后除

去溶剂或溶剂混合物后,产生“共沉淀物”。有时,一种或多种聚合物可以悬浮在溶剂或溶剂混合物中。溶剂或溶剂混合物包括有机溶剂和超临界流体。溶剂或溶剂混合物也可以包含非挥发性溶剂。在加热治疗活性化合物和一种或多种聚合物以使其熔融后(任选地在溶剂或溶剂混合物的存在下),然后混合,如果可以的话除去至少一部分溶剂并以选定的速率冷却至室温,可制得“共熔体”。在一些情况下,通过添加治疗活性化合物和固体聚合物的溶液,然后混合并除去溶剂或溶剂混合物来制备固体分散体。为了除去溶剂或溶剂混合物,可以应用真空干燥、喷雾干燥、托盘干燥、冻干和其他干燥过程。根据本公开,使用适当的加工参数来应用这些方法中的任何一种,将在最终的固体分散体产物中以无定型状态提供特定的治疗活性化合物。

[0149] 如本文所用,术语“直接压制的剂型”通常是指通过压缩包含化合物(即固体分散体中的治疗化合物(例如,难溶性治疗化合物,艾伏尼布,无定形艾伏尼布))的粉末(例如,固体分散体或附聚的分散体)的干混合物获得的形式(例如,片剂),例如,它还包含一种或多种聚合物和任选地一种或多种表面活性剂和一种或多种赋形剂。例如,由本文描述的方法得到的产物(例如固体分散体)可以具有改善的性质(例如流动性),其允许将其直接压制成药片剂型,例如片剂,或配制成胶囊或小药囊(sachet)。

[0150] 药物组合物和治疗方法

[0151] 本申请提供了一种治疗晚期实体瘤(例如神经胶质瘤,肝内胆管癌(IHCC),软骨肉瘤,前列腺癌,结肠癌,黑色素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征都在于存在IDH1的突变等位基因)的方法,包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(a)化合物(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(艾伏尼布)或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体。

[0152] 还提供了包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐的组合物,所述组合物作为固体分散体(例如无定形固体分散体)的一部分。还提供了药物组合物,其包含:(a)艾伏尼布或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和(b)一种或多种药学上可接受的载体。

[0153] 这些治疗方法和药物组合物通过下面给出的详细描述和说明性实施例进一步说明。

[0154] 包含治疗活性化合物的在基质中的固体分散体的药物组合物可以提供改善的化学和物理性质,并且可以通过形成治疗活性化合物和基质材料的均匀溶液或熔体,然后通过冷却或除去溶剂来固化混合物来制备。相对于包含未分散化合物的口服组合物,上述治疗活性化合物的固体分散体在口服给药时通常显示出增强的生物利用度。

[0155] 喷雾干燥是涉及颗粒形成和干燥的最广泛使用的工业方法,并且可用于产生治疗活性化合物的固体分散体。它非常适合从溶液、乳液和可泵送悬浮液形式的液态原料中连续生产粉末、颗粒或附聚物形式的干燥固体。因此,喷雾干燥是一种有用的方法,其中最终产品必须符合有关粒度分布、残留水分、堆积密度和颗粒形状的精确质量标准。

[0156] 喷雾干燥的分散体的关键质量属性包括效力、相关物质、残留溶剂含量、均匀性、缺乏结晶度、溶出性能、颗粒形态和散装粉末流动性。

[0157] 工艺参数包括喷雾溶液的组成和粘度、喷嘴的类型和尺寸、雾化压力、喷雾溶液的进料速度、干燥气体流速、入口和出口温度、冷凝器温度(例如,对于闭环干燥过程)以及二

次干燥参数。

[0158] 在一个实施方案中,至少特定重量百分比的艾伏尼布是结晶的。特定的重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%至100%之间的任何百分比。当特定重量百分比的艾伏尼布为晶体时,艾伏尼布的其余部分为艾伏尼布的无定形形式。在一些实施方案中,特定重量百分比的艾伏尼布可包含艾伏尼布的一种结晶形式或艾伏尼布的两种或更多种结晶形式的混合物。在一些实施方案中,艾伏尼布至少90重量%为结晶的。在一些其他实施方案中,艾伏尼布至少95重量%为结晶的。在一些其他实施方案中,艾伏尼布至少99重量%为结晶的。

[0159] 在另一个实施方案中,特定重量百分比的艾伏尼布是特定的单一形式或形式的组合。特定的重量百分比可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或10%至100%之间的任何百分比。在另一个实施方案中,艾伏尼布的至少90重量%为单一形式。在另一个实施方案中,艾伏尼布的至少95重量%为单一形式。在另一个实施方案中,艾伏尼布的至少99重量%为单一形式。

[0160] 在艾伏尼布的以下描述中,可参考艾伏尼布的特定形式来描述本公开的实施方案,所述形式如以本文所讨论的一种或多种性质所表征。对表征形式的描述也可以用于描述艾伏尼布药品中可能存在的不同形式的混合物。然而,艾伏尼布的特定形式也可以通过本文公开的形式的一个或多个特征来表征,无论是否参考特定形式本身。

[0161] 通过下面给出的详细描述和说明性示例进一步说明这些形式。表中描述的与每种形式有关的XRPD峰可能会变化 ± 0.2 ,具体取决于用于获取数据的仪器。

[0162] 艾伏尼布的形式

[0163] 艾伏尼布至少有15种不同的多晶型物已被鉴定和表征。通过在多种条件下生成固体艾伏尼布并表征获得的样品来进行多晶型物筛选。通过溶液蒸发、浆料、重结晶和溶剂/抗溶剂沉淀实验,已鉴定出艾伏尼布的多种结晶形式,如表1所示。

[0164] 表1:AG-120(游离碱)多晶型物概述

形式	特性	熔点 (DSC, °C)	重量损失 (TGA, %)
形式 A	无水化物/水合物	67	1.6
形式 B	通道水合物	154	2.0
形式 C	异丙醇溶剂化物	65, 117, 142	8.3
形式 D	乙腈溶剂化物	108	8.1
形式 E	乙酸异丙酯溶剂化物	93	9.5
形式 F	溶剂化物/水合物	108	11.5
形式 G	溶剂化物/水合物	58, 120, 145	5.1
形式 H	溶剂化物/水合物	96, 163	3.7
形式 I	无水化物/溶剂化物	97, 139	1.1
形式 J	溶剂化物/水合物	81	15.5
形式 K	未知	N/A	N/A
形式 L	无水化物	150	0.5

形式	特性	熔点 (DSC, °C)	重量损失 (TGA, %)
形式 M	无水化物	170	< 1%
形式 N	无水化物	214	< 1%
形态 (pattern)3	溶剂化物		

[0167] 这些形式通过X射线粉末衍射 (XRPD) 表征,在图1中重叠在一起。通过差示扫描量热法 (DSC) 和热重分析 (TGA) 进一步表征这些形式。

[0168] 如图2所示,本文公开的艾伏尼布的某些多晶型物是可相互转化的。例如,可以通过在70°C下用最多含25% iPrOAc的乙酸异丙酯 (iPrOAc):庚烷混合物处理,将无水形式L转化为无水形式N。

[0169] 形式L

[0170] 形式L是艾伏尼布的无水形式,其通过差示扫描量热法 (DSC) 测定的熔点为150°C,并且在热重分析 (TGA) 中的重量损失为0.44%。

[0171] 在一个实施方案中,为了合成艾伏尼布的形式L,通过N₂鼓泡将艾伏尼布 (3.5kg, 7.28mol) 在1,4-二噁烷 (35L) 中的混合物脱气,最多20分钟。加入2-氯-4-氰基甲苯 (1.21kg, 8.73mol), 三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (167g, 0.18mol) 和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (xantphos) (211g, 0.36mol), 并通过N₂鼓泡将反应混合物脱气最多10分钟。添加K₂CO₃ (1.21kg, 8.73mol), 并且通过N₂鼓泡将反应混合物脱气最多30分钟。将反应混合物在90-100°C加热4至24小时,直到反应完成。然后将反应混合物冷却至15-25°C,并通过

硅藻土过滤,并用乙酸乙酯洗涤,并将合并的滤液和洗涤液浓缩。

[0172] 除去1,4-二噁烷,并将残留的固体溶解在乙酸乙酯(77.5L)中。依次用5%NaHSO₃水溶液,2%EDTA二钠水溶液和1%EDTA二钠盐水溶液洗涤乙酸乙酯溶液。将有机相在55-65℃下用活性炭处理最多2小时,然后通过硅胶色谱纯化。色谱分离后,通过两次重结晶纯化所得产物:将第一化合物1溶于乙酸乙酯中,加热至60-70℃,并加入庚烷。将反应混合物冷却至15-25℃并搅拌1-3h。将产物过滤并将其溶于二氯甲烷中,然后过滤并用庚烷沉淀,过滤并干燥以产生形式L。

[0173] 在一个实施方案中,艾伏尼布的单一结晶形式,形式L通过图1所示的X射线粉末衍射(XRPD)图和表2所示的数据来表征,其是使用CuK α 辐射获得的。在一个特定的实施方案中,该多晶型物可以通过选自图1的一个或多个峰来表征,如表2所示。例如,多晶型物可通过表2中所示的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰来表征。

[0174] 表2:XRPD测定的形式L的峰

角度 (2 θ)	强度 (%)
8.7	90.3
13.2	60.0
15.7	85.5
18.5	72.5
19.6	31.5
20.7	71.6
21.5	100.0
26.4	64.2
27.3	45.6

[0176] 在另一个实施方案中,形式L可以通过在以下2 θ 角识别出的峰来表征:8.7、15.7、18.5、20.7、21.5和26.4°。在另一个实施方案中,形式L可以通过在以下2 θ 角识别出的峰来表征:8.7、15.7、18.5和21.5°。

[0177] 在另一个实施方案中,形式L可以通过图3中所示的差示扫描量热曲线(DSC)来表征。DSC图将热流作为来自样品的温度的函数作图,温度速率变化为约10℃/min。该图的特征在于吸热转变,其起始温度为约140.1℃,熔点为约149.9℃。

[0178] 在另一个实施方案中,形式L可以通过图4所示的热重分析(TGA)表征。TGA曲线将样品重量损失百分数作为温度的函数作图,温度变化率约为10℃/min。当温度从约29.0℃变为125.0℃时,重量损失表示损失了样品重量约0.44%。

[0179] 形式B

[0180] 艾伏尼布的形式B是通道水合物形式,其DSC熔点为154℃,TGA重量损失为2.0%。

[0181] 形式B可以通过多种方式合成。在第一种方法中,将约100mg的艾伏尼布与0.4mL MeOH混合,并在室温下搅拌12h。随后将悬浮液离心,分离出白色固体。

[0182] 在第二种方法中,在3-mL玻璃小瓶中,将约10mg的艾伏尼布混入0.2-0.4mL的MeOH:H₂O(9:1)混合物中。用盖子盖住所得的目视为透明的溶液,并使其缓慢蒸发以引起沉淀。分离固体。

[0183] 在第三种方法中,在50℃,将约15mg的化合物1在EtOH:H₂O(8:7体积/体积)的混合

物中或甲基乙基酮 (MEK) 中溶解,并在50℃搅拌30分钟。然后将溶液以0.1℃/min的速度缓慢冷却至5℃,并在5℃搅拌过夜。分离固体。

[0184] 在一个实施方案中,艾伏尼布的单一结晶形式,形式B通过图1所示的X射线粉末衍射 (XRPD) 图和表3所示的数据来表征,其是使用CuK α 辐射获得的。在一个特定的实施方案中,多晶型物可以用图1中的一个或多个峰表征,如表2所示。例如,多晶型物可以通过表2中所示的峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个或十个峰来表征。

[0185] 表3:与艾伏尼布形式B相关的XRPD峰

角度 (2 θ)	强度 (%)
9.9	85.6
10.4	
11.7	100.0
14.9	11.4
16.5	15.3
19.6	75.2
20.1	7.3
22.5	32.6
23.0	69.4
25.0	8.9
31.4	22.0

[0187] 在另一个实施方案中,形式B可以通过在以下2 θ 角识别出的峰来表征:9.9、11.7、19.6、22.5、23.0和31.4°。在另一个实施方案中,形式B可以通过在以下2 θ 角识别出的峰来表征:9.9、11.7、19.6和23.0°。

[0188] 在另一个实施方案中,形式B可以通过图5中所示的差示扫描量热曲线 (DSC) 来表征。DSC图将热流作为来自样品的温度的函数作图,温度速率变化为约10℃/min。该图的特征在于如下的吸热转变,一个吸热转变是起始温度为约62.7℃,在约72.5℃熔融,另一个吸热转变是起始温度为约145.6℃,在约153.6℃熔融。

[0189] 在另一个实施方案中,形式B可以通过图6所示的热重分析 (TGA) 来表征。TGA曲线将样品重量损失百分数作为温度的函数作图,温度变化率约为10℃/min。当温度从约29.3℃改变为170.3℃时,重量损失表示损失了样品重量的约0.57%。

[0190] 形式M和形式N

[0191] 艾伏尼布的形式M和N是在高庚烷浓度下获得的无水形式。形式N在70℃以75-95%的高庚烷浓度获得,形式M在40℃以极高的庚烷浓度 (95%) 获得。

[0192] 为了确定最稳定的无水形式,使用形式L、形式M和形式N的竞争性浆料在二氯甲烷、庚烷、tBME和丙酮中进行。这些实验表明,形式N在所评估的条件下为稳定的无水形式,与所获得的热数据相关,该热数据表明与形式M的熔融温度 (约170℃) 和焓 (约33mJ/mg) 相比,形式N的熔融温度明显更高,约为215℃,熔融焓为约53mJ/mg。为了确定在结晶过程中获得这些形式的可能性,进行了浆料转化实验,使用了一种结晶操作,包括在1L容器中混合141.6g艾伏尼布形式B和432mL iPrOAc,并在50℃和210rpm搅拌。将温度升高至70℃以溶解

材料。在70℃以60mL/h的速度添加抗溶剂(60mL庚烷)。一旦完成抗溶剂添加,将反应冷却至60℃并用0.63g的艾伏尼布形式B种晶,将其在60℃搅拌4小时,然后在10小时内冷却至15℃。在15℃,200rpm开始以75mL/h添加抗溶剂(308mL庚烷)。当抗溶剂添加完成时,将混合物在15℃搅拌2小时,然后使用布氏漏斗(120 mmØ)过滤分离出固体,并用246mL iPrOAc:庚烷(1:1v/v)洗涤。在乙酸异丙酯:庚烷5:95v/v中,保留了形式N,但在乙酸异丙酯:庚烷20:80v/v中,得到了形式B和形式N的混合物。

[0193] 遵循以下操作进行形式L、形式M和形式N多晶型物的竞争性浆料试验:将约50或75mg的各不同的固体形式称量到1.5mL螺帽小瓶中。每种形式各75mg用于高温实验;除了在丙酮中的实验使用100mg的每种形式之外,将50mg的每种形式用于在室温的实验。

[0194] 由L、M和N形式制备的适当的50:50wt/wt组合物(有关详细信息,请参见表4)。

[0195] 根据需要添加适当的溶剂的等分试样(100µL或25µL)以获得可流动的浆液,然后将其在环境温度(约23℃)或升高的温度(35或50℃)搅拌约21或68.5h(有关详细信息,请参见表4)。通过离心分离固体,并通过XRPD分析。如果仍然存在各种形态的混合物,则继续进行实验,直到获得单一形式为止(有关实验时间的详细信息,请参见表4)。向实验中添加额外的1mL适当溶剂,并在高温下继续进行。

[0196] 表4:竞争性浆料的实验细节

溶剂	加入的材料	升高的温度/℃	溶剂量/µL		总搅拌时间/h	
			升高的温度实验	环境温度实验	升高的温度实验	环境温度实验
DCM	形式L+形式N	35	200	200	20.5	68.5
	形式L+形式M		200	200	20.5	68.5
	形式N+形式M		200	200	20.5	68.5
庚烷	形式L+形式N	50	1300	500	20.5	68.5
	形式L+形式M		1300	500	20.5	68.5
	形式N+形式M		1300	500	42.5	68.5
tBME	形式L+形式N	50	1100	500	20.5	68.5
	形式L+形式M		900	500	42.5	114
	形式N+形式M		1200	500	20.5	68.5
丙酮	形式L+形式N	50	100	175	20.5	68.5
	形式L+形式M		100	125	20.5	68.5
	形式N+形式M		100	175	20.5	68.5

[0198] 形式N的表征

[0199] 形式N的样品在5:95v/v iPrOAc:庚烷中的溶解度很差,并且在整个实验过程中仍保持为稠浆状。离心样品(在70℃放置15小时后提取)和干燥产物的XRPD分析均与形式N一致并且规模放大后所获得的物质的衍射图与从固体形式绘测实验(mapping experiment)中分离出的样品之间具有极好的一致性。

[0200] 通过PLM分析,浆料和干燥的材料均是双折射的,具有针状形态。干燥材料的TG分析显示基本上没有重量损失,与形式N的无水形式一致(见图7)。DTA在约212.0℃(峰值在约

215.8℃) 开始出现吸热事件,可能是由于材料熔化所致,如图7所示。

[0201] 15h后取出少量样品并在真空下干燥约2h,其DSC分析显示,吸热事件发生于约212.7℃ (峰值在约214.8℃,焓为53.0mJ/mg),可能是由于材料熔化造成的,如图8所示。散装干燥物料的DSC分析显示,吸热事件发生于约212.6℃ (峰值在约215.4℃,焓为52.7mJ/mg),可能是由于材料熔化造成的,如图8所示。

[0202] 对滤液进行HPLC分析(<1分钟过滤时间,直径80mm的布氏漏斗,分离出101mL母液),母液纯度为91.4%。分离的产量为4.66g,93%。通过HPLC分析发现分离的固体的纯度为99.9%。参见图9。

[0203] 对该材料的GC分析表明,iPrOAc和庚烷二者的含量均≤LOQ(使用iPrOAc(100ppm)和庚烷(200ppm)的LOQ溶液)。

[0204] 发现形式N在甲醇中的溶解度为113mg/ml。

[0205] 艾伏尼布的形式N的XRPD峰定义如下。形式N可能由表5中所示峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0206] 表5:艾伏尼布形式N的XRPD峰

[0207]

编号	位置 [°2θ]	面积 [cts*°2θ]	背景 [cts]	d-间距 [Å]	高度 [cts]	相对强度 [%]
1.00	3.3	31.92	593.65	26.71	39.53	1.06
2.00	6.2	9.12	346.97	14.30	120.42	3.24
3.00	8.6	328.22	278.29	10.23	3715.86	100.00
4.00	10.2	33.17	279.74	8.71	438.17	11.79
5.00	10.7	17.05	291.71	8.31	193.00	5.19
6.00	11.9	36.56	319.42	7.41	289.73	7.80
7.00	12.4	23.63	326.33	7.16	312.05	8.40
8.00	13.0	28.62	334.25	6.80	378.04	10.17
9.00	13.8	17.79	338.27	6.40	176.27	4.74
10.00	14.4	168.19	337.58	6.16	1332.90	35.87
11.00	16.0	177.16	326.12	5.54	1559.97	41.98
12.00	16.2	96.38	324.03	5.49	1091.15	29.36
13.00	16.4	63.71	319.60	5.39	631.08	16.98
14.00	17.5	52.69	298.92	5.08	521.92	14.05
15.00	18.0	13.05	288.87	4.93	86.18	2.32
16.00	18.6	152.23	280.50	4.77	1507.97	40.58
17.00	19.4	34.33	268.34	4.58	453.43	12.20
18.00	20.3	70.61	263.55	4.38	1119.13	30.12
19.00	20.7	55.90	263.98	4.28	442.98	11.92

20.00	21.4	87.71	262.91	4.15	992.94	26.72
21.00	22.0	32.54	261.10	4.03	322.38	8.68
22.00	22.3	77.83	259.58	3.99	616.80	16.60
23.00	22.5	44.21	256.87	3.95	583.95	15.71
24.00	22.9	183.99	251.40	3.89	1769.16	47.61
25.00	22.9	135.86	249.68	3.88	1538.09	41.39
26.00	23.2	23.98	243.80	3.83	190.00	5.11
27.00	24.0	84.35	225.02	3.71	835.59	22.49
28.00	25.4	10.00	214.59	3.51	66.04	1.78
29.00	25.8	9.25	215.38	3.45	61.11	1.64
[0208] 30.00	26.3	100.46	215.59	3.38	568.67	15.30
31.00	27.0	108.77	211.47	3.30	430.98	11.60
32.00	27.4	46.59	205.17	3.25	263.71	7.10
33.00	28.2	15.21	188.64	3.17	100.45	2.70
34.00	29.2	146.14	171.85	3.06	482.55	12.99
35.00	29.9	28.13	163.65	2.99	139.30	3.75
36.00	31.1	47.09	161.44	2.88	207.34	5.58
37.00	32.1	21.83	164.72	2.79	216.20	5.82
38.00	32.6	31.48	164.74	2.75	249.48	6.71
39.00	33.5	30.06	167.90	2.68	170.18	4.58
40.00	34.0	19.88	175.52	2.64	98.49	2.65
41.00	34.4	28.21	181.73	2.61	139.72	3.76

[0209] 形式M的表征

[0210] 形式M物质在5:95v/v iPrOAc:庚烷中的溶解度很差,并且在整个实验过程中仍保持为稠浆状。离心样品(在40°C放置13小时后提取)和干燥产品的XRPD分析均与形态5一致并且规模放大所得物质的衍射图与从固体形式绘测实验中分离出的样品之间具有极好的一致性(参见图1)。

[0211] 通过PLM分析,浆料和干燥的材料都具有非常轻微的双折射,没有明确定义的形态。

[0212] 干燥材料的TG分析显示基本上没有重量损失,这与形态5的无水形式一致(参见图10)。如图10所示,DTA在约160.4°C(峰值在约172.4°C)时开始出现宽的吸热事件。

[0213] 在13h后取出少量样品并在真空下干燥约1.5h,其DSC分析显示,吸热事件发生于约161.7°C(峰值约170.0°C,焓为32.0mJ/mg),可能是由于材料熔化造成的。散装干燥物料的DSC分析显示,吸热事件发生于约161.5°C(峰值在约170.5°C,焓为33.9mJ/mg),可能是由于材料熔化造成的,如图11所示。

[0214] 对滤液进行HPLC分析(<1分钟过滤时间,直径80mm的布氏漏斗,分离出110mL母液),母液纯度为91.8%。分离的收率为4.63g,92%。通过HPLC分析发现分离的固体的纯度为99.9%(请参见图12)。

[0215] 形态5材料的GC分析表明,iPrOAc含量约为299ppm,而庚烷含量约为339ppm(使用iPrOAc(100ppm)和庚烷(200ppm)的LOQ溶液)。

[0216] 发现形式M在甲醇中的溶解度为109mg/ml。

[0217] 艾伏尼布形式M的XRPD的峰定义如下。形式M可由表6中所示峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个峰来表征。

[0218] 表6: 艾伏尼布形式M的XRPD峰

[0219]

编号	位置 [°2θ]	面积 [cts*°2θ]	背景 [cts]	d-间距 [Å]	高度 [cts]	相对强度 [%]
1.00	9.2	19.95	257.65	9.59	158.09	6.45
2.00	10.1	13.92	248.93	8.75	91.91	3.75
3.00	10.6	53.57	244.91	8.37	606.50	24.73
4.00	11.4	247.59	237.87	7.77	2452.62	100.00
5.00	11.9	34.22	233.65	7.45	271.21	11.06
6.00	12.5	60.49	228.30	7.09	684.83	27.92
7.00	13.1	77.19	223.33	6.78	1019.54	41.57
8.00	13.4	71.75	220.43	6.61	812.33	33.12
9.00	14.4	184.33	211.98	6.16	1460.74	59.56
10.00	15.3	11.46	205.63	5.77	90.81	3.70
11.00	15.8	9.60	204.08	5.61	63.40	2.58
12.00	17.2	37.55	199.54	5.14	595.09	24.26
13.00	17.7	101.15	198.29	5.01	1603.20	65.37
14.00	17.8	149.01	198.02	4.99	1476.07	60.18
15.00	18.5	8.65	195.95	4.80	57.13	2.33
16.00	19.5	66.46	192.92	4.56	752.35	30.68
17.00	19.7	130.54	192.29	4.52	1477.82	60.25
18.00	19.9	117.55	191.52	4.46	1164.47	47.48
19.00	20.4	95.23	189.93	4.36	943.37	38.46
20.00	20.9	153.35	187.92	4.25	1350.34	55.06
21.00	21.4	209.76	186.30	4.16	1662.33	67.78
22.00	22.0	209.40	184.00	4.05	1382.87	56.38
23.00	22.2	41.80	183.05	4.00	552.13	22.51
24.00	22.9	21.04	180.39	3.89	208.46	8.50
25.00	23.2	83.10	179.21	3.84	470.41	19.18

[0220]	26.00	24.6	57.81	174.82	3.63	381.76	15.57
	27.00	24.7	39.38	174.73	3.60	390.15	15.91
	28.00	25.0	75.71	174.50	3.56	749.98	30.58
	29.00	25.8	26.59	173.78	3.45	301.07	12.28
	30.00	26.2	78.80	173.38	3.41	567.68	23.15
	31.00	26.6	14.52	172.76	3.35	143.82	5.86
	32.00	27.0	61.99	171.92	3.30	982.50	40.06
	33.00	27.3	26.28	171.32	3.26	260.33	10.61
	34.00	27.8	65.45	170.26	3.21	432.24	17.62
	35.00	29.1	55.22	166.43	3.07	243.10	9.91
	36.00	29.7	26.99	163.89	3.00	133.68	5.45
	37.00	30.3	40.11	161.43	2.95	264.89	10.80
	38.00	31.3	15.98	157.13	2.86	105.52	4.30
	39.00	31.9	16.52	154.19	2.80	54.56	2.22
	40.00	33.1	29.14	176.92	2.71	144.32	5.88
	41.00	33.6	21.01	200.37	2.67	166.53	6.79
	42.00	33.8	14.99	214.98	2.65	98.97	4.04
	43.00	34.6	58.60	235.18	2.60	290.23	11.83

[0221] 形式A

[0222] 如图13所示XRPD图所证明,艾伏尼布样品为部分结晶的,该结晶形式称为游离碱形式A。DSC和TGA数据显示在图14中。DSC曲线在30.8°C(起始)时显示出一个吸热峰。在图14所示的TGA数据中,在低于约150.0°C观察到约1.6%的重量损失。

[0223] 为发现其他多晶型物的筛选

[0224] 应用了不同的结晶或固体转变方法来发现艾伏尼布游离碱的各种结晶形式,部分实验旨在鉴定稳定形式。表7总结了本研究中使用的方法,这些方法包括缓慢蒸发、室温的下浆料转化、添加抗溶剂和缓慢冷却(从50°C至5°C)。

[0225] 表7:多晶型物筛选的实验类型

方法	实验数	确定的结晶形式
室温下的浆料转化	10	游离碱形式 C、D、E、F、G、H、I
抗溶剂添加	8	游离碱形式 B、K
缓慢冷却 (50°C-5°C)	15	游离碱形式 B、C、E、G、J
缓慢蒸发	15	游离碱形式 B、C

[0227] 在室温,在20种溶剂体系中测定了艾伏尼布游离碱的近似溶解度。在实验中,将约2mg的艾伏尼布添加到3mL玻璃小瓶中,然后添加相应的溶剂。以100μL的步幅添加溶剂,直到溶液看起来清晰透明或总体积达到2mL。结果列于表8中。该溶解度信息用于选择用于多晶型物筛选的溶剂。

[0228] 表8:艾伏尼布的溶解度

[0229]	溶剂	溶解度 (mg/mL)
--------	----	-------------

MeOH	>47.6
EtOH	>39.4
IPA	38.8~19.4
乙酸	40.4~20.2
ACN	>36.8
丙酮	>36.4
MIBK	18.6~12.0
EtOAc	>41.8
IPAC	40.2~20.1
MTBE	>37.8
THF	>39.0
2-MeTHF	>41.4
1,4-二噁烷	>41.6
NMP	>42.0
DMSO	46.6~23.2
CHCl ₃	>38.2
甲苯	18.6~12.4
庚烷	<0.95
DMA	>24.5
H ₂ O	<1.26

[0230] 在室温 (RT) 的浆料转化

[0231] 在室温, 通过将约15mg艾伏尼布悬浮在于1.5mL玻璃小瓶中的约0.5mL溶剂中, 在10种溶剂或混合溶剂中进行浆料转化实验。将悬浮液搅拌48小时后, 将剩余的固体离心以进行XRPD分析。表9中总结的结果表明, 在室温生成了七种形式的艾伏尼布游离碱 (形式C、D、E、F、G、H和I)。

[0232] 表9: 浆料转化实验

溶剂, v/v	固体形式
MIBK	游离碱形式E
甲苯	游离碱形式F
EtOH/庚烷, 4:1	游离碱形式I
IPA/H ₂ O, 4:1	游离碱形式C
二噁烷/庚烷, 4:1	无定形
丙酮/H ₂ O, 4:1	游离碱形式I+无定形
THF/庚烷, 4:1	游离碱形式G
ACN/H ₂ O, 4:1	游离碱形式D
乙酸/庚烷, 4:1	游离碱形式H
CHCl ₃ /H ₂ O, 4:1	游离碱形式G+无定形

[0234] 抗溶剂添加

[0235] 总共进行了八次抗溶剂添加实验, 采用的方法是将约10mg艾伏尼布游离碱溶解在

0.1-0.2mL的溶剂中以获得饱和溶液,然后添加0.1-0.7mL的抗溶剂。分离出沉淀物用于XRPD分析。表10中总结的结果表明,生成了两种结晶形式(游离碱形式B和形式K)。

[0236] 表10:抗溶剂试验

溶剂/抗溶剂	固体形式
NMP/H ₂ O	无定形
DMA/H ₂ O	无定形
MeOH/H ₂ O	游离碱形式B
DMSO/H ₂ O	无定形
IPA/庚烷	无定形
CHCl ₃ /庚烷	无定形
THF/庚烷	游离碱形式K
丙酮/庚烷	无定形

[0238] 缓慢冷却

[0239] 在15种溶剂或混合溶剂中进行缓慢冷却实验。通过在50℃,将约15mg艾伏尼布游离碱溶解在各种溶剂中并在50℃搅拌30分钟来制备饱和溶液。然后将溶液以0.1℃/min的速度缓慢冷却至5℃,然后在5℃搅拌过夜。分离固体用于XRPD分析。将澄清的溶液在室温下蒸发一周,然后通过XRPD测试固体。表11总结的结果表明,在缓慢冷却的实验发现了五种形式的艾伏尼布游离碱(形式B、C、G、E和J)。

[0240] 表11:缓慢冷却筛选多晶型物

溶剂, v/v	固体形式
DMF/H ₂ O, 2:1	澄清的
EtOH/H ₂ O, 8:7	游离碱形式B*
IPA	游离碱形式C
ACN	油状物
丙酮	无定形
EtOAc	游离碱形式G
IPAC	游离碱形式E
MIBK	游离碱形式E
2-MeTHF	游离碱形式J
MEK	游离碱形式B
MTBE	无定形
CH ₂ Cl ₂	油状物
二噁烷/庚烷, 9:1	油状物
丙酮/庚烷, 2:1	油状物
THF/H ₂ O, 4:1	油状物

[0242] 缓慢蒸发

[0243] 在15种溶剂中进行缓慢蒸发实验,采用的方式是将约10mg艾伏尼布游离碱溶解在于3mL玻璃小瓶中的0.2-0.4mL溶剂中。所得的目视透明的溶液用盖子覆盖,并缓慢蒸发以引起沉淀。分离出固体用于XRPD分析,表12中汇总的结果表明生成了游离碱B型和C型。

[0244] 表12:缓慢蒸发筛选多晶型物

溶剂, v/v	固体形式
MeOH	无定形
EtOH	无定形
IPA	游离碱形式 C
ACN	无定形
丙酮	无定形
EtOAc	油状物
IPAC	无定形
MTBE	油状物
THF	油状物
CHCl ₃	无定形
1,4-二噁烷	无定形
乙酸	无定形
MeOH/H ₂ O, 9:1	游离碱形式 B
ACN/H ₂ O, 4:1	无定形
丙酮/庚烷, 9:1	无定形

[0247] 形式C的表征

[0248] 图15所示的艾伏尼布游离碱形式C样品的XRPD图表明它是结晶形式。艾伏尼布游离碱形式C的DSC和TGA的重叠图如图16所示。TGA数据显示,在192.2°C之前,重量损失为~8.3%。由于残留溶剂的蒸发,在DSC曲线中分别在52.7°C、99.3°C和133.7°C(起始)处观察到三个吸热峰。¹H NMR光谱(图17)表明IPA是游离碱形式C中包含的主要溶剂。NMR结果表明IPA含量为8.0%,与TGA曲线中8.3wt%的重量损失一致。结果表明游离碱形式C是IPA溶剂化物。

[0249] 表13:艾伏尼布形式C的XRPD峰

	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	3.8	46.300740	0.401472	23.46889	11.71
	7.3	241.140300	0.133824	12.13444	60.99
	8.0	395.400100	0.050184	11.02412	100.00
	9.3	113.455600	0.100368	9.51782	28.69
[0250]	11.3	374.029900	0.083640	7.81079	94.60
	11.9	219.648500	0.066912	7.45421	55.55
	12.2	104.524200	0.100368	7.27595	26.44
	13.5	86.832810	0.200736	6.56156	21.96
	15.8	182.680700	0.100368	5.61815	46.20
	17.7	101.392400	0.267648	5.02136	25.64
	18.6	117.819400	0.535296	4.76330	29.80
	20.7	156.030500	0.200736	4.28895	39.46
	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	21.6	217.857800	0.100368	4.10828	55.10
[0251]	22.5	151.701700	0.133824	3.95953	38.37
	23.1	150.989000	0.401472	3.85292	38.19
	25.4	121.780700	0.200736	3.50233	30.80
	27.6	172.247100	0.133824	3.23157	43.56

[0252] 使用以下参数在X' Pert HighScore Plus (版本3.0) 中搜索了峰: 最小显著性=2.0, 最小尖端宽度=0.01°2θ, 最大尖端宽度=1.00°2θ, 峰底宽=2.00°2θ, 方法=最小二阶导数。

[0253] 形式D

[0254] 图18所示的艾伏尼布游离碱形式D样品的XRPD图表明, 它是不同于艾伏尼布游离碱形式A的结晶形式。形式D的DSC和TGA重叠图显示在图19中。TGA数据显示, 在127.3°C之前, 重量损失为~8.1wt%。由于残留溶剂的蒸发, 在DSC曲线中在90.6°C观察到吸热。图20中显示的¹H NMR结果显示, 乙腈 (ACN) 的甲基的¹H峰为2.08ppm, 且 (2S)-N-[(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺的¹H NMR峰在8.57-7.48ppm。根据面积比, (2S)-N-[(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺和ACN的摩尔当量约为1:1.2, 与TGA曲线的重量损失一致, 表明游离碱形式D是乙腈溶剂化物, 更具体是单ACN溶剂化物。

[0255] 表14: 艾伏尼布形式D的XRPD峰

	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	7.3	548.365400	0.083640	12.18129	61.38
[0256]	8.4	893.350500	0.066912	10.54354	100.00
	10.2	393.378200	0.083640	8.65353	44.03
	10.3	274.857400	0.050184	8.55365	30.77
	11.1	384.949100	0.100368	7.93789	43.09
	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	12.7	101.483700	0.100368	6.95793	11.36
	13.4	253.768000	0.066912	6.60043	28.41
	14.6	221.405200	0.066912	6.04679	24.78
	16.3	184.781600	0.133824	5.42473	20.68
	17.0	203.753100	0.050184	5.22714	22.81
	17.9	157.137500	0.267648	4.96587	17.59
	19.4	427.650200	0.100368	4.57537	47.87
[0257]	20.4	133.373700	0.133824	4.34441	14.93
	21.3	127.376300	0.133824	4.17020	14.26
	21.8	181.819900	0.133824	4.08091	20.35
	23.4	116.862800	0.200736	3.79696	13.08
	24.6	137.311200	0.100368	3.61604	15.37
	25.2	469.609200	0.150552	3.53474	52.57
	25.6	168.041400	0.133824	3.48081	18.81
	26.1	109.545600	0.133824	3.41465	12.26
	26.6	85.400340	0.200736	3.34803	9.56
	28.1	51.930940	0.401472	3.17849	5.81
	28.8	40.294450	0.200736	3.10021	4.51

[0258] 使用以下参数在X' Pert HighScore Plus (版本3.0) 中搜索峰:最小显著性=2.0, 最小尖端宽度=0.01°2θ, 最大尖端宽度=1.00°2θ, 峰底宽=2.00°2θ, 方法=最小二阶导数。

[0259] 形式E

[0260] 图21所示的艾伏尼布游离碱形式E样品的XRPD图谱表明它是与形式A不同的结晶形式。艾伏尼布游离碱形式E的DSC和TGA重叠图如图22所示。TGA数据显示,在145.0°C之前,重量损失为约9.5%。由于残留溶剂的蒸发,在DSC曲线中在93.1°C观察到吸热。TGA和DSC结果表明游离碱形式E是溶剂化物。图23中示出的¹H NMR结果显示0.92ppm处的¹H NMR峰代表甲基异丁基酮(MIBK)中的异丁基的两个甲基,8.73ppm处的一个峰代表艾伏尼布。根据面积

比, (2S)-N-{(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基}-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺和MIBK的摩尔当量为约1:0.7,这与TGA的重量损失一致,表明游离碱类型E是MIBK溶剂化物,特别是乙酸异丙酯溶剂化物。

[0261] 艾伏尼布的形式E的XRPD峰定义如下。形式E可能由表15中所示峰中的一个或两个或三个或四个或五个或六个或七个或八个或九个来表征。

[0262] 表15:艾伏尼布形式E的XRPD峰

[0263]

编号	位置 [°2θ]	面积 [cts*°2θ]	背景[cts]	d-间距 [Å]	高度 [cts]	相对强度 [%]
1.00	5.5	8.39	348.16	15.96	110.75	2.42
2.00	6.1	18.79	343.01	14.42	496.34	10.83
3.00	6.3	231.40	341.81	14.10	4584.42	100.00
4.00	7.6	12.88	330.34	11.65	85.05	1.86
5.00	9.3	15.38	315.88	9.56	304.67	6.65
6.00	9.4	20.30	314.97	9.46	321.69	7.02
7.00	9.8	11.61	310.83	9.00	306.69	6.69
8.00	11.2	22.11	334.83	7.89	219.06	4.78
9.00	11.5	30.45	340.40	7.69	804.38	17.55
10.00	11.6	125.43	342.49	7.62	2485.08	54.21
11.00	12.0	103.32	350.10	7.35	1637.57	35.72
12.00	13.2	21.12	370.13	6.71	278.97	6.09
13.00	13.9	35.95	380.50	6.39	569.80	12.43
14.00	14.3	70.79	386.41	6.21	1122.04	24.48
15.00	14.4	25.60	387.81	6.17	676.37	14.75
16.00	15.0	25.30	395.59	5.92	334.21	7.29
17.00	15.3	14.93	399.41	5.80	197.19	4.30
18.00	15.7	32.33	403.78	5.66	366.02	7.98
19.00	16.8	60.36	414.70	5.27	797.18	17.39
20.00	17.1	175.05	416.44	5.19	1981.79	43.23
21.00	17.8	13.12	420.58	4.99	346.58	7.56
22.00	17.9	83.97	421.15	4.96	950.61	20.74
23.00	18.3	25.90	422.60	4.86	171.06	3.73
24.00	18.8	42.11	423.95	4.72	476.69	10.40
25.00	19.1	28.56	424.28	4.64	565.90	12.34
26.00	19.3	116.74	424.43	4.60	1156.39	25.22
27.00	19.6	18.10	424.29	4.54	358.69	7.82
28.00	19.9	24.11	423.97	4.46	318.46	6.95
29.00	20.1	52.25	423.44	4.40	837.28	18.26
30.00	20.2	35.49	423.29	4.39	937.49	20.45
31.00	20.9	49.08	421.03	4.26	1296.56	28.28
32.00	21.0	289.13	420.27	4.23	4582.61	99.96
33.00	22.0	66.16	414.11	4.04	873.80	19.06
34.00	22.5	42.73	410.57	3.95	684.85	14.94

	35.00	22.5	46.51	409.97	3.94	921.44	20.10
	36.00	23.0	162.81	405.63	3.86	2150.35	46.91
	37.00	23.6	103.15	399.76	3.77	2043.53	44.58
	38.00	24.2	78.95	393.23	3.68	1042.73	22.75
	39.00	24.5	20.21	389.59	3.64	200.19	4.37
	40.00	25.0	27.64	383.25	3.56	547.69	11.95
	41.00	25.3	117.11	379.68	3.53	928.09	20.24
	42.00	26.2	12.62	366.25	3.40	125.03	2.73
	43.00	27.6	33.17	346.93	3.24	328.58	7.17
	44.00	27.9	28.71	341.69	3.20	189.62	4.14
[0264]	45.00	28.3	18.94	336.10	3.16	375.32	8.19
	46.00	29.2	14.29	321.26	3.06	94.39	2.06
	47.00	29.8	21.89	312.05	3.00	578.37	12.62
	48.00	30.3	17.32	305.15	2.96	274.59	5.99
	49.00	30.8	14.36	297.15	2.91	71.13	1.55
	50.00	31.5	11.34	284.87	2.84	74.86	1.63
	51.00	32.5	20.41	269.47	2.76	134.77	2.94
	52.00	33.0	20.96	268.36	2.72	83.04	1.81
	53.00	34.1	16.46	290.71	2.63	163.02	3.56
	54.00	34.5	8.94	311.74	2.60	143.32	3.13
	55.00	34.8	19.09	325.52	2.58	378.13	8.25

[0265] 形式F

[0266] 图24所示的艾伏尼布游离碱形式F样品的XRPD图谱表明它是与形式A不同的结晶形式。艾伏尼布游离碱形式F的DSC和TGA重叠图如图25所示。TGA数据显示,在152.8°C之前,重量损失为~11.5wt%。在DSC曲线中在105.6°C观察到吸热。TGA和DSC结果表明游离碱形式F可能是溶剂化物或水合物。

[0267] 表16: 艾伏尼布形式F的XRPD峰

	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	6.5	1086.979000	0.117096	13.68154	52.77
	7.2	1151.151000	0.100368	12.31814	55.88
[0268]	9.1	244.587100	0.066912	9.72595	11.87
	11.7	664.987100	0.133824	7.58351	32.28
	12.8	650.677100	0.133824	6.89427	31.59
	13.3	1130.126000	0.133824	6.63824	54.86

位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
13.7	284.674700	0.133824	6.45331	13.82
14.4	381.854100	0.150552	6.14904	18.54
15.2	287.244300	0.133824	5.84115	13.94
16.1	1772.357000	0.117096	5.50364	86.04
17.4	1200.352000	0.167280	5.09533	58.27
18.2	241.634000	0.133824	4.86657	11.73
18.8	2059.915000	0.133824	4.70864	100.00
19.5	819.051400	0.133824	4.55089	39.76
20.0	870.585800	0.133824	4.44427	42.26
20.6	1626.584000	0.117096	4.31448	78.96
21.6	818.280300	0.133824	4.10662	39.72
22.6	660.516600	0.133824	3.93602	32.07
23.3	471.948900	0.100368	3.81792	22.91
[0269] 23.8	320.357400	0.133824	3.74633	15.55
24.3	392.720700	0.133824	3.65617	19.06
25.4	897.012000	0.117096	3.50659	43.55
26.3	407.102800	0.117096	3.38897	19.76
26.8	687.800600	0.133824	3.32176	33.39
28.0	263.638700	0.167280	3.18905	12.80
28.4	249.314700	0.100368	3.14472	12.10
29.0	237.219700	0.133824	3.08287	11.52
30.5	168.470800	0.167280	2.92873	8.18
31.6	153.652800	0.133824	2.83369	7.46
32.2	155.988900	0.167280	2.78108	7.57
34.0	220.356200	0.200736	2.63550	10.70
34.9	93.962200	0.200736	2.57241	4.56
35.3	136.162100	0.200736	2.54045	6.61
36.1	135.162000	0.167280	2.48978	6.56
38.3	120.879200	0.100368	2.34932	5.87

[0270] 使用以下参数在X' Pert HighScore Plus (版本3.0)中搜索峰:最小显著性=2.0,最小尖端宽度=0.01°2θ,最大尖端宽度=1.00°2θ,峰底宽=2.00°2θ,方法=最小二阶导数。

[0271] 形式G

[0272] 图26所示的艾伏尼布游离碱形式G样品的XRPD图谱表明它是与形式A不同的结晶

形式。艾伏尼布游离碱形式G的DSC和TGA重叠图如图27所示。TGA数据显示,在147.9°C之前,重量损失为~5.1wt%。在DSC曲线中在42.5°C、113.5°C和135.5°C(起始)观察到三个吸热峰。TGA和DSC结果表明游离碱形式G可能是溶剂化物或水合物。

[0273] 形式H

[0274] 图28所示的艾伏尼布游离碱形式H样品的XRPD图谱表明它是与形式A不同的结晶形式。艾伏尼布游离碱形式H的DSC和TGA重叠图如图29所示。TGA数据显示,在171.4°C之前,重量损失为~3.7wt%。在DSC曲线中在69.0°C和153.7°C(开始)处观察到两个吸热峰。TGA和DSC结果表明,游离碱形式H可能是溶剂化物或水合物。

[0275] 形式I

[0276] 图30所示的艾伏尼布游离碱形式I的XRPD图谱表明它是部分结晶形式。艾伏尼布游离碱形式I的DSC和TGA重叠图如图31所示。TGA数据显示,在200.6°C之前,重量损失为~1.1wt%,这可能是由于残留溶剂的存在所致。在DSC曲线中在63.9°C和133.8°C(开始)处观察到两个吸热峰。¹H NMR光谱(图32)表明EtOH是游离碱形式I中包含的主要溶剂。1.0ppm处的峰表示EtOH的甲基,7.5ppm处的峰来自(2S)-N-{(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基}-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。根据面积比,(2S)-N-{(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基}-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺和EtOH的摩尔当量为1:0.34。

[0277] 可以识别形式I的特征性XRPD峰出现在约8.1°处。

[0278] 艾伏尼布的形式I是无水化物/溶剂化物形式。

[0279] 形式J

[0280] 图33所示的艾伏尼布游离碱形式J的XRPD图谱表明它是与游离碱形式A不同的结晶形式。艾伏尼布游离碱类型J的DSC和TGA重叠图显示在图34中。TGA数据显示132.0°C之前为~15.3wt%的重量损失,这可能是由于残留溶剂的存在。在DSC曲线中在79.7°C(起始)观察到吸热,表明游离碱形式J是溶剂化物或水合物。

[0281] 表17:艾伏尼布形式J的XRPD峰

	位置[°2θ]	高度[cts]	左侧 FWHM [°2θ]	d-间距 [Å]	相对强度 [%]
	6.4	35.574370	0.802944	13.82161	7.21
	8.2	181.636100	0.133824	10.76889	36.81
	9.4	176.789900	0.100368	9.36099	35.83
	10.3	123.932900	0.100368	8.60983	25.12
	11.9	172.761300	0.100368	7.44210	35.01
	13.2	79.875150	0.200736	6.72240	16.19
	16.1	286.665700	0.100368	5.49963	58.10
	16.8	137.992300	0.133824	5.29035	27.97
[0282]	17.6	493.415200	0.083640	5.04965	100.00
	18.6	114.006700	0.200736	4.76137	23.11
	19.7	219.114300	0.200736	4.51583	44.41
	21.4	219.063600	0.117096	4.15665	44.40
	22.5	277.427700	0.200736	3.95958	56.23
	23.2	192.926300	0.133824	3.82946	39.10
	25.0	218.797700	0.133824	3.56786	44.34
	26.0	115.162400	0.267648	3.42523	23.34
	27.1	64.280120	0.200736	3.29216	13.03
	29.6	38.778450	0.334560	3.01888	7.86
	35.5	21.745430	0.401472	2.52854	4.41

[0283] 使用以下参数在X' Pert HighScore Plus (版本3.0) 中搜索峰:最小显著性=2.0, 最小尖端宽度=0.01°2θ,最大尖端宽度=1.00°2θ,峰底宽=2.00°2θ,方法=最小二阶导数。

[0284] 形式K

[0285] 艾伏尼布游离碱形式K的XRPD图谱如图35所示,表明它是部分结晶形式。

[0286] 形态3

[0287] 当任何无水形式(即形式L、形式M和形式N中的一种或多种)于DCM中的浆液转化为形态3时,会观察到称为形态3的艾伏尼布的溶剂化物形式。然而,在真空下干燥时,形态3转化为形式L。

[0288] 艾伏尼布形式的相互转换

[0289] 艾伏尼布的多晶型物可以在某些条件下相互转化。例如,图36示出了如本文所述的形式L、形式M和形式N的DSC曲线的重叠图。

[0290] 将1:1无水化物形式L、M和N的混合物与二氯甲烷混合,所有研究均导致形成形式E溶剂化物。干燥时该溶剂化物产生形式L。

[0291] 将形式L在室温下悬浮于甲醇中旋转后转化为形式B,如图37所示。在甲醇中浆化时,形式M和形式N也会产生形式B。形式M和N的溶解度约为110mg/mL,远高于SDI喷雾溶液中

AG-120的浓度(约70mg/mL)。

[0292] 形式B是热力学稳定的水合物形式。所有其他形式(例如形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K和形式L)均可在满足以上所述的条件(即在“形式B”标题下列出的条件下)的情况下转换为形式B。当从DCM或包含DCM和烃类溶剂的混合溶剂中分离出来时,形式L是艾伏尼布的热力学稳定形式。所有其他形式(即,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J和形式K中的任意一个)可以通过在这种溶液中结晶来制备。形式L也可以通过将形态3干燥而获得。因此,本公开包括一种经由艾伏尼布的任何其他一种或多种其他确定的形式合成为形式B和形式L的方法。因此,形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K和形式L可被视为形式B的合成中间体,因为这些形式中的一种或多种可用于转化为形式B。同样,形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J和形式K可被视为形式L的合成中间体。

[0293] 结晶度实验

[0294] 艾伏尼布片剂可使用艾伏尼布原料药和至少一种其他添加剂(例如HPMCAS)的喷雾干燥分散体(50:50)中间体来制备。喷雾干燥之前,艾伏尼布和HPMCAS可完全溶解在甲醇中。艾伏尼布喷雾干燥中间体(SDI)可以始终作为无定形材料生产,并且可以用于生产最终药物产品,例如用于临床功效试验和注册稳定性试验(registration stability test)的药物。

[0295] 为了评估结晶的多晶型形式对溶出曲线的影响,使用掺杂有两种不同结晶多晶型物(形式B和形式L)的原料药的SDI制备片剂变体,其形式如上所述。如本文所用,术语“掺杂有(spiked)”或“掺有(spiking)”按照药物制造领域惯常用法使用,即将特定形式引入结晶溶液中以促进成核和生长。选择这些形式是因为已确定如果SDI可以结晶,则最有可能出现这两种形式。但是,应注意的是,SDI可以可靠地以完全无定形的形式制备,其即使在应激条件下也不存在可检测的结晶形式。

[0296] 通过将50mg(20%w/w)的结晶形式L或形式B与艾伏尼布SDI添加在一起,可制得250mg片剂(因此,按照对有效成分的测量结果计,无定形SDI的含量为80%w/w)。

[0297] 在一个实例中,这种片剂可以如表18中所示配制:

[0298] 表18:用结晶艾伏尼布掺杂制剂

[0299]	掺杂的制剂	形式 B	形式 L
	成分	% w/w	%w/w
	颗粒内		
	艾伏尼布 HPMCAS	48.0	48.0
	艾伏尼布形式 B	6.0	0.0
	艾伏尼布形式 L	0.0	6.0
	HPMCAS MG	6.0	6.0
	聚合物填料 PH-103	21.5	21.5
	崩解剂	4.0	4.0
	表面活性剂	1.0	1.0
	助流剂	1.0	1.0
	润滑剂	0.5	0.5
	颗粒外		
	聚合物填料	8.0	8.0
	崩解剂	2.0	2.0
	助流剂	1.0	1.0
	润滑剂	1.0	1.0
	总计	100.0	100.0

[0300] 为了制造这种片剂,可以将HPMCAS MG与艾伏尼布的结晶形式(即形式B或形式L)结合,并与约一半的无定形艾伏尼布SDI结合,以约25rpm混合约1分钟。然后可以将剩余的无定形SDI添加到搅拌机中,并以25rpm再混合一分钟。然后可以将微晶纤维素PH-103添加到共混物中,并混合约85转。可以例如通过使用配备有093R筛网的Quadro comi 197S筛分所得的预混料,转速约为 1800 ± 100 rpm。然后可以将筛选的预混料与交联羧甲基纤维素钠、月桂基硫酸钠NF和胶体二氧化硅以约25rpm混合约22分钟50秒 ± 10 秒。该混合物可以用硬脂酸镁在约25rpm下润滑约4分钟。

[0301] 然后可以将预混料辊压和碾磨,例如使用1毫米的筛子。例如,一个辊可以是光滑辊,而另一个辊可以是滚花辊(knurlled roller),辊压实力(roll compaction force)约为5.0千牛顿/厘米(kN/cm),辊隙约为2.0mm,辊速为约2rpm。

[0302] 可以将压实的研磨颗粒与颗粒外赋形剂即微晶纤维素PH 103、胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠混合约22分钟,然后以约25rpm的速度用硬脂酸镁润滑4分钟以产生最终的混合物。然后可以将最终的共混物料压制成片剂形式,例如片剂硬度为约 18 ± 2 千帕斯卡(kP)或约 27 ± 4 kP或约 37 ± 2 kP。可将片剂任选地薄膜包衣至目标的包衣重量增加,例如约5.0%w/w的重量增加。

[0303] 如上所述配制的片剂的溶出曲线见图38。表19描述了250mg掺杂有艾伏尼布形式L的片剂在十二个单独的容器中的溶出情况,这些容器装有pH 6.8的溶液和0.6%SDS,称为介质A;表20列出了掺杂有形式B的片剂的类似试验结果。

[0304] 表19:使用多晶型形式L原料药制造的艾伏尼布片剂(250mg)的溶出分布[pH 6.8+0.6%SDS]

容器	% 溶出					
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	24	57	80	92	97	100
2	13	45	69	86	94	100
3	26	69	86	95	98	100
4	28	67	84	93	96	97
5	20	55	80	93	98	101
[0305] 6	24	60	81	93	97	100
7	19	54	78	92	97	99
8	23	60	82	94	99	101
9	22	60	83	95	99	101
10	22	57	81	94	98	101
11	24	63	83	94	98	100
12	19	54	79	93	98	101
平均	22	58	80	93	97	100
% RSD	17.5	10.8	5.3	2.4	1.4	1.1

[0306] 表20:使用多晶型形式B原料药制成的艾伏尼布片剂(250mg)的溶出分布[pH 6.8+0.6%SDS]

容器	% 溶出					
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
1	15	49	72	84	90	98
2	16	43	67	85	91	100
3	17	49	73	86	92	99
4	25	63	78	86	90	94
5	21	52	73	85	90	96
[0307] 6	24	57	75	86	91	96
7	25	59	77	88	93	97
8	20	52	75	88	93	98
9	22	61	78	88	92	97
10	17	46	70	86	92	99
11	25	61	78	87	92	97
12	17	46	71	85	91	98
平均	20	53	74	86	91	97
% RSD	18.3	12.9	4.8	1.5	1.1	1.5

[0308] 用介质B(pH 6.8,0.4%SDS)进行了相似的溶出度研究。与目标制剂相比,计算相似因子(f_2)以评估溶出分布。表21中包含了相似因子。

[0309] 表21:含艾伏尼布多晶型物的片剂的相似因子结果

参考条件	实验条件	溶出介质 A 的相似因子(f_2)结果	溶出介质 B 的相似因子(f_2)结果
[0310] 目标(标称)制剂	掺杂有形式 L	28.9	48.5
	掺杂有形式 B	26.0	43.1

[0311] 从上面列出的相似因子可以看出,介质A证明了目标制剂与包括多晶型变体的制剂之间可以良好区分。计算得出的 f_2 值(形式L和B的 f_2 值分别为28.9和26.0)表明这些分布不相似。

[0312] 介质B还证明了目标制剂与含有多晶型物的那些制剂之间的区别,尽管程度上不如介质A那么大(形式L和B的 f_2 分别为48.5和43.1)。

[0313] 杂质

[0314] 在一些实施方案中,艾伏尼布的制剂可以包含另外的化合物,其可以被认为是杂质。在一些实施方案中,这些另外的化合物可以是艾伏尼布的降解产物,并且可以在诸如高温、光照和/或湿度的应激条件下形成。在其他实施方式中,这些额外的化合物可以在制造艾伏尼布的过程中形成。在一些实施方案中,所述制剂可以包含小于0.5%w/w、或小于0.45%w/w、或小于0.4%w/w、或小于0.35%w/w、或小于0.3%w/w、或小于0.25%w/w、或小于0.2%w/w、或小于0.15%w/w、或小于0.10%w/w、或小于0.05%w/w、或小于0.04%w/w、或小于0.03%w.w、或小于0.02%w/w、或小于0.01%w/w的任何单一的另外的化合。

[0315] 可能的杂质列于表22中,并且可能在生产过程中或在艾伏尼布原料药储存时于应激条件下形成。使用Derek Nexus和Leadscope Model Applier对所有这些物质的潜在遗传毒性都进行了分析。此外,艾伏尼布合成中使用的所有材料均包含在遗传毒素评估中。

[0316] 预期的患者人群已复发/难治性急性髓细胞性白血病,预计将以最大每日总剂量500mg艾伏尼布接受治疗,持续时间1-10年。根据ICH M7指南:Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk中的建议,可接受的毒性学关注阈值 (TTC) 限制为:每种单独的遗传毒性杂质每天10µg,具有相同作用机理的总遗传毒性杂质每天30µg/天,持续给药1-10年。对于最终药物而言,这对应于每种单独的遗传毒性杂质的限值为20ppm和总遗传毒性杂质的限值均为60ppm。

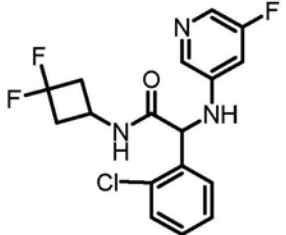
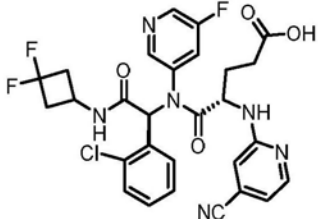
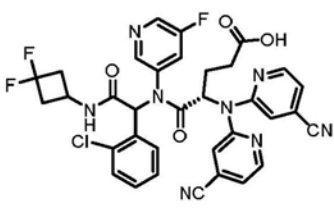
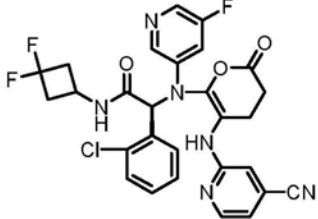
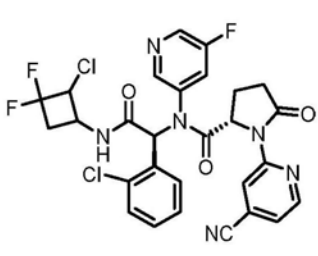
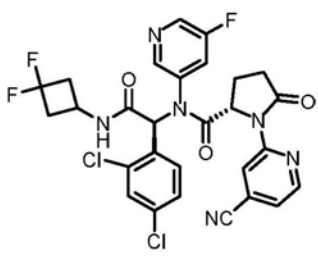
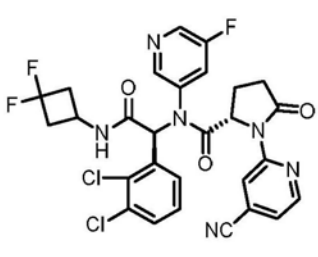
[0317] 三种潜在的杂质,苯、苯甲醛和苄基氯是已知的诱变剂。苯酚在文献中没有结论性的结果,被视为潜在的遗传毒性杂质 (PGI)。由于分子中的苄基氯亚结构,2-氯苄基氯和1-氯-2-(二氯甲基)苯被视为PGI而保守地加以处理,尽管据报道它们是Ames阴性的 (ECHA, European Chemicals Agency, Registered substances)。

[0318] 在体外细菌反向突变试验 (Ames) 中,所有具有警戒结构 (structure alert) 的化合物均为阴性。由原料中的杂质3-氨基-5-氟甲苯和2-氯苯甲醛形成的 (E)-1-(2-氯苯基)-N-(5-氟吡啶-3-基) 甲亚胺的几种类似物不是通过Ames测试评估的,因为它们具有与 (E)-1-(2-氯苯基)-N-(5-氟吡啶-3-基) 甲亚胺相同的警戒结构 (芳基甲亚胺),后者在Ames测试中为阴性。它们被视为常规杂质 (指定或未指定)。

[0319] 这些遗传毒性杂质的控制可通过多种方法来实现,包括使用各种试剂或溶剂处理产品,或使用特定的起始原料。

[0320] 表22:杂质化合物-制剂

杂质 ID	IUPAC 名称	结构
杂质 ID #1	2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲酰胺	
杂质 ID #2	(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-5-氧代-N-(吡啶-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺	
杂质 #3	(S)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
[0321] 杂质 ID#4	(R)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
杂质 ID#5	(R)-N-((R)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
杂质 ID # 10	3-氨基-5-氟吡啶	
杂质 ID # 11	2-氯-4-氰基吡啶	
杂质 ID #12	(S)-N-((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	

杂质 ID #14	2-(2-氯苯基)-N-(3,3-二氟环丁基)-2-((5-氟吡啶-3-基)氨基)乙酰胺	
杂质 ID #16	(S)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-4-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-氧代戊酸	
杂质 ID #17	(S)-4-(双(4-氰基吡啶-2-基)氨基)-5-(((S)-1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-5-氧代戊酸	
杂质 ID #18	(S)-2-(2-氯苯基)-2-((5-((4-氰基吡啶-2-基)氨基)-2-氧代-3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)(5-氟吡啶-3-基)氨基)-N-(3,3-二氟环丁基)乙酰胺	
杂质 ID #19 (Cl/N 顺式/反式)	(2S)-N-((1S)-2-((2-氯-3,3-二氟环丁基)氨基)-1-(2-氯苯基)-2-氧代乙基)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
杂质 ID #20	(S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,4-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
杂质 ID #21	(S)-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(2,3-二氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	

[0322]

杂质 ID #22	(S)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氟基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	
[0323] 杂质 ID #23, 24	3-((2S)-1-(4-氨基甲酰基吡啶-2-基)-N-(1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺基)-5-氟吡啶 1-氧化物 4-氨基甲酰基-2-((2S)-2-((1-(2-氯苯基)-2-((3,3-二氟环丁基)氨基)-2-氧代乙基)(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代吡咯烷-1-基)吡啶 1-氧化物	
杂质 ID #25	(S)-1-(4-氟基吡啶-2-基)-N-((S)-1-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代二氢吲哚-3-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	

[0324] 艾伏尼布制剂的元素杂质

[0325] 在艾伏尼布的最终制剂中控制元素杂质。以这种方式控制的金属包括钡、铟、镉、铅、砷、汞、钴、钒和镍。

[0326] 艾伏尼布-制剂的残留溶剂

[0327] 在艾伏尼布的最终制剂中控制残留溶剂。以这种方式控制的溶剂包括乙酸异丙酯、正庚烷、二氯甲烷、苯、庚烷、甲酸乙酯、甲醇、异丙醇和乙酸乙酯。

[0328] 药物中间体,包括固体分散体

[0329] 提供的组合物,其包含含有艾伏尼布或其药学上可接受的盐的药物中间体,其包含至少一种固态形式的艾伏尼布,或多种固态形式的艾伏尼布。在一些实施方案中,药物中间体可以任选地包含无定形艾伏尼布。在某些情况下,组合物可包含本文所列的第二种分子。在一些实施方案中,包含艾伏尼布的药物产品中间体可以是包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐以及一种或多种聚合物的固体分散体。在一些实施方案中,固体分散体包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐,一种或多种聚合物和一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中,固体分散体包含艾伏尼布或其任何形式,或其药学上可接受的盐,和一种聚合物。在一些实施方案中,固体分散体包含艾伏尼布或其任何形式或其药学上可接受的盐、一种聚合物和表面活性剂。

[0330] 本文提供的固体分散体是使用一种或多种艾伏尼布形式形成的,相对于纯净形式的艾伏尼布(例如,形式L或形式B),所述分散体提高了艾伏尼布的溶解度,并因此在将固体分散体口服给予受试者后提供了改善的暴露。在一个实施方案中,固体分散体包含艾伏尼布或其任何形式或其药学上可接受的盐、一种或多种聚合物和任选地一种或多种增溶表面活性剂。

[0331] 在一些实施方案中,固体分散体中的艾伏尼布的至少一部分处于无定形态(例如,至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%)。在其他实施方案中,固体分散体基本上不含结晶艾伏尼布或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,可以存在一个以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种形式,包括结晶形式。

[0332] 在一些实施方案中,固体分散体是无定形固体(例如喷雾干燥)分散体,其包含任何形式的艾伏尼布和聚合物。无定形固体分散体可包括例如小于约30%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的艾伏尼布结晶形式(例如,基本上不含结晶艾伏尼布)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,无定形固体分散体可包括多于一种的艾伏尼布结晶形式。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0333] 在一个实施方案中,固体分散体表现出预定水平的物理和/或化学稳定性。例如,当将固体分散体保存在25℃的密闭水密容器(例如,琥珀色玻璃小瓶、高密度聚乙烯(HDPE)容器或带有扭曲尼龙扎带并放置在装有干燥剂的HDPE容器中的双层聚乙烯袋)中时,固体分散体保留约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%或约99%的无定形艾伏尼布或药学上可接受的盐。

[0334] 在一些实施方案中,当储存(例如,在2-8℃,或在4℃左右或在室温下)时,与不存在聚合物的任何形式的无定形艾伏尼布或其药学上可接受的盐相比,聚合物将任何形式的艾伏尼布的化学或物理稳定性增加了10%(例如,至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少约90%)(例如,如通过调制差示扫描量热仪测量)。

[0335] 固体分散体通常表现出玻璃转化温度,其中分散体使从玻璃状固体转变为橡胶状组合物。通常,玻璃转化温度越高,分散体的物理稳定性越高。玻璃转化温度的存在通常表明至少大部分组合物(例如,分散体)处于无定形态。适用于药物应用的固体分散体的玻璃转化温度(Tg)通常为至少约50℃。在一些实施方案中,较高的温度是优选的。因此,在一些实施方案中,本文公开的固体分散体具有至少约100℃(例如,至少约100℃、至少约105℃、至少约110℃、至少约115℃、至少约120℃、至少约125℃、至少约130℃、至少约135℃、至少约140℃、至少约150℃、至少约160℃、至少约170℃、至少约175℃、至少约180℃、或至少约190℃)的Tg。在一些实施方案中,Tg高达约200℃。在一些实施方案中,Tg高达约130℃(例如,至少约110℃、至少约111℃、至少约112℃、至少约113℃、至少约114℃、至少约115℃、至少约116℃、至少约117℃、至少约118℃、至少约119℃、至少约120℃、至少约121℃、至少约122℃、至少约123℃、至少约124℃、至少约125℃、至少约126℃、至少约127℃、至少约128℃、至少约129℃或至少约130℃)。除非另有说明,否则本文公开的玻璃转化温度是在干燥

条件下测量的。

[0336] 在一些实施方案中,固体分散体具有比任何形式的无定形艾伏尼布或其药学上可接受的盐高的玻璃转化温度,而没有聚合物存在。在一些实施方案中,在不存在聚合物的情况下,固体分散体的松弛率低于任何形式的无定形艾伏尼布或其药学上可接受的盐的松弛率。

[0337] 固体分散体中的聚合物的实例包括纤维素衍生物(例如、羟丙基甲基纤维素(也称作羟丙甲纤维素,HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(也称作羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯,HPMCP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(也称作乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,HPMCAS)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素或乙酸邻苯二甲酸纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);聚乙二醇(PEG);聚乙烯醇(PVA);聚乙烯酸酯,例如邻苯二甲酸乙酸聚乙烯酯(PVAP);丙烯酸酯,例如聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit.RTM.E);环糊精(例如, β -环糊精);聚(D,L-丙交酯)(PLA)、聚(D,L-丙交酯,共-乙醇酸)(PLGA);及其共聚物和衍生物,包括例如聚乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯(PVP-VA)、聚乙烯基己内酰胺-聚乙烯基和乙酸酯-聚乙二醇共聚物,丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物;Soluplus;共聚维酮;及其混合物。

[0338] 在一些实施方案中,固体分散体包括一种水溶性聚合物。在一些实施方案中,固体分散体包括一种部分水溶性的聚合物。在一些实施方案中,该聚合物是纤维素聚合物。

[0339] 在一些实施方式中,聚合物是HPMCAS(例如,不同等级的HPMCAS:HPMCAS-M、HPMCAS-MG或HPMCAS-HG)。在一些实施方案中,聚合物是PVAP。在一些实施方案中,聚合物是HPMC(例如,不同等级的HPMC:HMP60SH50、HPMCE50或HPMCE15)。在一些实施方案中,聚合物是HPMCP(例如,不同等级的HPMCP:例如,HMPCP-HP55)。

[0340] 在一些实施方案中,该聚合物是pH依赖性肠溶聚合物。此类pH依赖性肠溶聚合物包括但不限于纤维素衍生物(例如,乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP))、HPMCP、HPMCAS、羧甲基纤维素(CMC)或其盐(例如,钠盐,例如(CMC-Na));偏苯三酸乙酸纤维素(CAT)、乙酸邻苯二甲酸羟丙基纤维素(HPCAP)、乙酸邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAP)和乙酸邻苯二甲酸甲基纤维素(MCAP)、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit S),或其混合物。

[0341] 在一些实施方案中,聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,也称为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS),例如,HMPCAS-HG。

[0342] 在另一个实施方案中,一种或多种聚合物是不溶性交联聚合物,例如聚乙烯基吡咯烷酮(例如,交聚维酮)。在另一个实施方案中,一种或多种聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0343] 在一些实施方案中,一种或多种聚合物在固体分散体中的存在量为约10%w/w至90%w/w(例如,约20%w/w至约80%w/w;约30%w/w至约70%w/w;约40%w/w至约60%w/w;或约15%w/w至约35%w/w)。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约10%w/w至约80%w/w,例如,约30%w/w至75%w/w,或约40%w/w至约65%w/w,或约45%w/w至约55%w/w,例如,约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w、约50%w/w、约51%w/w、约52%w/w、约53%w/w或约54%w/w。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%w/w、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w。

[0344] 在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约30%w/w至约70%w/w。

在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约35%w/w至约65%w/w。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约40%w/w至约60%w/w。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约45%w/w至约55%w/w。在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约50%w/w。

[0345] 在一些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐在固体分散体中的存在量为约10%w/w至90%w/w(例如,在约20%w/w至约80%w/w;约30%w/w至约70%w/w;约40%w/w至约60%w/w;或约15%w/w至约35%w/w)。在一些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐在固体分散体中的存在量为约10%w/w至约80%w/w,例如,约30%w/w至75%w/w,或约40%w/w至约65%w/w,或约45%w/w至约55%w/w,例如,约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w、约50%w/w、约51%w/w、约52%w/w w、约53%w/w或约54%w/w。在一些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%w/w、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,可以存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0346] 在一些实施方案中,任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约30%w/w至约70%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约35%w/w至约65%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约40%w/w至约60%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约45%w/w至约55%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐以约50%w/w的量存在于固体分散体中。

[0347] 在另一个实施方案中,固体分散体包括约20%w/w至约80%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,和约20%w/w至约80%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括约25%w/w至约75%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及约25%w/w至约75%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括约30%w/w至约70%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,和约30%w/w至约70%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括任何固态形式的约35%w/w至约65%w/w的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及约35%w/w至约65%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括约40%w/w至约60%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及约40%w/w至约60%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括约45%w/w至约55%w/w的任何固态形式的艾伏尼布,或其药学上可接受的盐,和约45%w/w至约55%的聚合物。在另一个实施方案中,固体分散体包括约50%w/w的任何固态形式的艾伏尼布,或其药学上可接受的盐,以及约50%w/w的聚合物。在一些实施方案中,可以存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0348] 在另一个实施方案中,固体分散体包括约45%w/w至约55%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及约45%w/w至约55%w/w的HPMCAS(例如,HPMCAS-MG或HPMCAS-HG或诸如LF、MF、HF或LG等其他等级)或PVAP。在另一个实施方案中,固体分散体包括约50%w/w的任何固态形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及约50%w/w的HPMCAS。

[0349] 在一些实施方案中,固体分散体还包含表面活性剂或惰性的药学上可接受的物质。固体分散体中表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠(SLS)、维生素E或其衍生物(例如,维生素E TPGS)、多库酯钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(例如吐温20和吐温80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆335和泊洛沙姆407)、单油酸甘油酯、Span 65、Span 25、Capryol 90、普朗尼克(pluronic)共聚物(例如,普朗尼克F108、普朗尼克P-123),及其混合物。在一些实施方案中,表面活性剂是SLS。在一些实施方案中,表面活性剂是维生素E或其衍生物(例如,维生素E TPGS)。

[0350] 在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.1%w/w至约10%w/w,例如约0.5%w/w至约2%w/w,或约1%w/w至约3%w/w,约1%w/w至约4%w/w,或约1%w/w至约5%w/w。在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w或约1%w/w。在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w或约5%w/w。

[0351] 制备固体分散体的方法

[0352] 在一些实施方案中,可以根据本文描述的方法制备固体分散体。通常,可以使用的方法包括涉及从混合物中快速去除溶剂或溶剂混合物或冷却熔融样品的方法。这些方法包括但不限于旋转蒸发、冷冻干燥(即冻干)、真空干燥、熔融凝结(melt congealing)和熔融挤出(melt extrusion)。本公开的一个实施方案涉及通过喷雾干燥获得的固体分散体。在一个实施方案中,将通过喷雾干燥获得的产物干燥以除去溶剂或溶剂混合物。

[0353] 可以通过将包含任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐、一种或多种聚合物以及适当的溶剂或溶剂混合物的混合物喷雾干燥来获得本文公开的制剂(例如药物组合)。喷雾干燥涉及将包含例如固体和溶剂或溶剂混合物的液体混合物雾化,并除去溶剂或溶剂混合物。溶剂或溶剂混合物也可以包含非挥发性溶剂,例如冰醋酸。雾化可以例如通过双流体(two-fluid)或压力或电超声喷嘴(electrosonic nozzle)或在旋转盘上完成。

[0354] 喷雾干燥将液体进料转化为干燥的颗粒形式。喷雾干燥通常包括将液体进料溶液雾化成液滴喷雾并使液滴在干燥室内与热空气或气体接触。喷雾通常通过旋转(轮式)或喷嘴雾化器产生。液滴中的水分蒸发和干燥颗粒的形成均在受控的温度和气流条件下进行。

[0355] 任选地,可以使用二次干燥工艺,例如流化床干燥或真空干燥,以将残留的溶剂(和其他添加剂,例如冰醋酸)降低至药学上可接受的水平。通常,喷雾干燥涉及使高度分散的液体悬浮液或溶液(例如,雾化溶液)与足够量的热空气或气体(例如,氮气,例如,纯氮气)接触,以使液滴蒸发并干燥。待被喷雾干燥的制剂可以是任何溶液、粗悬浮液、浆液、胶体分散体或可使用所选喷雾干燥设备雾化的糊剂。在标准程序中,将制剂喷雾到温暖的经过过滤的空气(或气体,例如氮气)流中,该气体蒸发掉溶剂并将干燥的产品输送到收集器(例如,旋风分离器)中。然后将废空气或气体与溶剂(或包括任何添加剂,例如冰醋酸的溶剂混合物)一起排出(例如,然后过滤),或者将废空气或气体送至冷凝器以捕集并潜在地回收溶剂或溶剂混合物。例如,如果使用气体(例如,氮气),则可以选择将其再循环,再次加热并在闭环系统中返回到装置中。可以使用市售类型的设备进行喷雾干燥。例如,由Buchi Ltd.和Niro制造的商用喷雾干燥器(例如,由Niro制造的喷雾干燥器PSD生产线)。

[0356] 喷雾干燥通常使用约1%至约30%或最高约50% (优选至少约10%) 的固体物料负载(即具有治疗活性的化合物加上赋形剂)。在一些实施方案中,小于10%的固体负载可能导致不良的产率和不可接受的长运行时间。通常,固体负载的上限取决于所得溶液的粘度(例如,泵送能力)和溶液中各组分的溶解度。通常,溶液的粘度可以决定所得粉末产品中颗粒的尺寸。

[0357] 喷雾干燥的技术和方法可以在Perry's Chemical Engineering Handbook,第6版,R.H.Perry,D.W.Green&J.O.Maloney,eds.,McGraw-Hill Book Co.(1984);和Marshall"Atomization and Spray-Drying"50,Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)中找到。通常,喷雾干燥在约40°C至约200°C的入口温度进行,例如,约70°C至约150°C、优选约40°C至约60°C、约50°C至约55°C,或约80°C至约110°C,例如,约90°C。喷雾干燥通常在约20°C至约100°C的出口温度进行,例如约25°C至约30°C(例如,约26°C),约40°C至约50°C、约50°C至约65°C,例如,约56°C至约58°C。

[0358] 除去溶剂或溶剂混合物可能需要随后的干、燥步骤,例如托盘干燥、流化床干燥(例如,从大约室温到大约100°C)、真空干燥、微波干燥、转筒干燥或双圆锥真空干燥(biconical vacuum drying)(例如,从大约室温到大约200°C)。

[0359] 在一个实施方案中,喷雾干燥是流化喷雾干燥(FSD)。FSD中的步骤可以包括,例如:制备液体进料溶液(例如,包含任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及任选地溶解或悬浮在溶剂中的聚合物和/或表面活性剂);将进料溶液在送入喷雾干燥器的干燥室中后进行雾化(例如,使用压力喷嘴、旋转雾化器或旋转圆盘、双流体喷嘴或其他雾化方法),例如,以FSD模式运行;在干燥室中用加热的空气或加热的气体(例如氮气)干燥进料溶液,以获得产品,其中较大的产品颗粒分离出来,例如,掉下来,而细粉由空气或气体流向上带到干燥室的顶部(例如,自然对流)并到达旋风分离器,然后将细粉重新引入(例如,在干燥室的顶部或轴向至干燥室的中间)干燥室,其中重新引入的细粉可以与新形成的产品附聚以产生附聚的产品,其中,如果附聚产品足够大,它将分离出来,如果附聚产品不够大,无法分离出来,附聚的产品将通过对流携带到腔室的顶部和旋风分离器中,然后重新引入所述室中。重复该过程,直到形成足够大以至于掉出来的附聚物为止。细粉可以通过进料管从旋风分离器重新引入干燥室中。

[0360] 在一些实施方案中,代替用加热的空气或加热的气体干燥进料溶液,可以将进料溶液喷雾凝结,例如,腔室处于室温(例如,21±4°C)或被冷却,例如,该方法使用冷却气体(例如,氮气)。

[0361] FSD可进一步包括将附聚的产物收集在第一流化室中,随后可将附聚产物从第一流化室排出至第二流化室,在那里可进行后干燥操作。

[0362] 然后将附聚物(例如在干燥室中分离出来的产品)从第二流化室转移到第三流化室,在此将附聚物冷却。然后可以进一步加工附聚物(例如,无定形化合物的固体分散体)。例如,产品可以直接压缩。例如,在直接压制之前,可任选将产物与表面活性剂、赋形剂或药学上可接受的载体混合。该产物可以任选地进一步加工,例如与熔融颗粒、表面活性剂、赋形剂和/或药学上可接受的载体一起研磨、制粒、共混和/或混合。

[0363] FSD可以在流化喷雾干燥器模式(FSD模式)下运行的商用喷雾干燥器中进行。FSD可以在开放循环模式或封闭循环模式下完成(例如,干燥气体(例如氮气)被循环利用)。适

用于FSD的喷雾干燥器的示例包括Niro的干燥器(例如,Niro制造的喷雾干燥器的PSD生产线:PHARMASD.TM;化学或SD生产线干燥器)。FSD可以在任何被配置成允许将细粉重新引入到干燥室中的喷雾干燥器中执行。

[0364] 如果需要/可用于除去其他溶剂,则可以在真空或流化床干燥机、双锥或双圆锥后干燥机或滚筒式干燥机中进行额外的后干燥。在一些实施方案中,执行后干燥步骤。

[0365] 为了除去溶剂或溶剂混合物,可以应用真空干燥、喷雾干燥、流化喷雾干燥、托盘干燥、冻干、旋转蒸发和其他干燥程序。根据本公开内容,使用适当的加工参数应用这些方法中的任何一种,将在最终的固体分散体产物中以无定形状态提供艾伏尼布或其药学上可接受的盐。在使用适当的条件(例如,低的喷雾干燥器中的出口温度、使用低沸点溶剂、使用加热的气体)导致形成具有所期望性质(例如,中值粒径(d_{50})为40–200微米,例如,40–150微米):粉末堆积密度 $>0.2\text{g/ml}$ (例如,0.2至0.5g/ml)或 $>0.25\text{g/ml}$,改善的粉末流动性(例如,低内聚力,低颗粒间内摩擦)的分散体(例如粉末);和/或具有较低的OVI(有机挥发性杂质)的干粉(例如,低于ICH限制和/或用户说明)后,可以将分散体直接压制成药型。

[0366] 在一些实施例中,入口温度在约 50°C 至约 200°C 之间,例如,约 60°C 至约 150°C 、约 70°C 至约 100°C 、约 60°C 至约 95°C 、约 65°C 至约 85°C 、约 70°C 至约 90°C 、约 85°C 至约 95°C ,或约 70°C 至约 85°C 。

[0367] 在一些实施例中,出口温度在大约室温(例如,USP室温(例如, $21 \pm 4^{\circ}\text{C}$))至约 80°C 之间,例如,约 25°C 至约 75°C 、约 30°C 至约 65°C 、约 35°C 至约 70°C 、约 40°C 至约 65°C 、约 45°C 至约 60°C 、约 35°C 至约 45°C 、约 35°C 至约 40°C 或约 37°C 至约 40°C 。

[0368] 在一些实施例中,流化床的温度设定点(每个床的温度的选择独立于针对另一个床选择的温度)在约室温(例如,USP室温(例如, $21 \pm 4^{\circ}\text{C}$))至约 100°C 之间,例如,约 30°C 至约 95°C 、约 40°C 至约 90°C 、约 50°C 至约 80°C 、约 60°C 至约 85°C 、约 65°C 至约 95°C 或约 80°C 至约 95°C 。

[0369] FSD可以在包含目标化合物(例如,治疗剂(例如,治疗活性化合物),例如,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐)的混合物中进行。例如,FSD可以在包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐(例如,以及一种或多种聚合物,以及任选地一种或多种表面活性剂,以及任选地一种或多种其他赋形剂)的混合物上进行,以获得无定形艾伏尼布或其药学上可接受的盐的固体分散体,例如,所述分散体可以直接压制成药剂型(例如,片剂)。或者,可以在压缩之前将分散体与一种或多种赋形剂混合。

[0370] 在一个实施方案中,制备艾伏尼布的无定形形式的固体分散体或各形式的混合物的固体分散体的方法包括:

[0371] a) 形成任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐、一种或多种聚合物和一种或多种溶剂的混合物;和

[0372] b) 从溶液中快速除去溶剂以形成固体无定形分散体,该固体无定形分散体包含形式L的艾伏尼布(单独或与其它形式的混合物或其药学上可接受的盐)以及一种或多种聚合物。所述一种或多种聚合物和一种或多种溶剂可以是本文公开的那些中的任一种。

[0373] 在该方法的一些实施方案中,可以存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0374] 在一些实施方案中,通过喷雾干燥除去溶剂。在一些实施方案中,使用对流盘式干

燥器将固体分散体盘式干燥。在一些实施方案中,筛选固体分散体。

[0375] 在一个实施方案中,艾伏尼布或其药学上可接受的盐是结晶的。在另一个实施方案中,艾伏尼布或其药学上可接受的盐是无定形的。在一些实施方案中,可以存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0376] 如本领域技术人员将理解的,可以进行喷雾干燥并且通常在惰性气体例如氮气的存在下进行喷雾干燥。在某些实施方案中,涉及喷雾干燥的方法可以在涉及二氧化碳或包含二氧化碳的混合物的超临界流体的存在下进行。

[0377] 在另一个实施方案中,制备艾伏尼布的任何形式或形式的混合物或其药学上可接受的盐的固体分散体的方法包括:

[0378] a) 形成艾伏尼布的任何形式或形式的混合物或其药学上可接受的盐、聚合物和溶剂的混合物;和

[0379] b) 将该混合物喷雾干燥以形成固体分散体,该固体分散体包含艾伏尼布的任何形式或形式的混合物或其药学上可接受的盐和聚合物。

[0380] 可以任选将喷雾干燥的湿分散体进行后干燥和/或抛光至残留溶剂低于ICH或达到指定规格。

[0381] 这些方法可用于制备本文公开的药物组合物。在该方法中使用的组分的量和特征可以如本文所公开。

[0382] 在一些实施方案中,溶剂包括一种或多种挥发性溶剂,以溶解或悬浮一种或多种形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及聚合物。在一些实施方案中,一种或多种溶剂完全溶解这种形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,以及聚合物。

[0383] 在一些实施方案中,一种或多种溶剂是挥发性溶剂(例如,二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、氯仿、四氢呋喃(THF)或其混合物)。合适的挥发性溶剂的实例包括单独或与另一种助溶剂组合溶解或悬浮治疗活性化合物的那些溶剂。在一些实施方案中,溶剂完全溶解治疗活性化合物。在一些实施方案中,溶剂是丙酮。在一些实施方案中,溶剂是甲醇。

[0384] 在一些实施方式中,溶剂是非挥发性溶剂(例如,有机酸,例如冰醋酸、二甲基亚砷(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)或水)。在一些实施方案中,非挥发性溶剂是溶剂系统中的组分。例如,非挥发性溶剂作为组分以约1%至约20%w/w存在于溶剂中(例如,约3%w/w至约15%w/w、约4%w/w至约12%w/w或约5%w/w至约10%w/w)。

[0385] 在一些实施方案中,溶剂是溶剂的混合物。例如,溶剂可以包括约0%至约30%丙酮和约70%至约100%甲醇,或溶剂可以包括约0%至约40%的丙酮和约60%至约100%的甲醇。甲醇与丙酮的其他示例性比例包括80:20、75:25、70:30、60:40、55:45和50:50。

[0386] 在一些实施方案中,溶剂是溶剂的组合,其中包括至少一种非挥发性溶剂。例如,溶剂是既包括挥发性溶剂又包括非挥发性溶剂的组分的组合。在一些实施方案中,溶剂体系是挥发性溶剂的组合或溶剂(例如甲醇和丙酮)与非挥发性溶剂(例如冰醋酸)的组合。例如,溶剂系统包含约40%至约80%的甲醇,约20%至约35%的丙酮和约1%至约15%的冰醋酸(例如,约50%至约70%的甲醇,约25%至约30%的丙酮和约3%至约12%的冰醋酸)。

[0387] 在一些实施方案中,溶剂体系是挥发性溶剂的组合或溶剂(例如甲醇和丙酮)与非挥发性溶剂(例如水)的组合。例如,溶剂系统包含约40%至约80%的甲醇,约20%至约35%的丙酮和约0.1%至约15%的水(例如,约50%至约70%的甲醇,约25%至约30%的丙酮和

约1%至约5%的水)。

[0388] 药物组合物

[0389] 固体分散体的药物组合物可以通过本文所述的方法制备。例如,以下固体分散体:(a)以下任意形式的艾伏尼布:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N或其药学上可接受的盐,以及(b)一种或多种聚合物,以及任选的一种或多种表面活性剂和任选的一种或多种其他赋形剂。

[0390] 本文提供了药物组合物,其包含:(a)固体分散体,其包含以下任意形式的艾伏尼布:形式A、形式C、形式D、形式E、形式F、形式G、形式H、形式I、形式J、形式K、形式M和形式N或其药学上可接受的盐,以及聚合物;(b)一种或多种药学上可接受的载体。药学上可接受的载体的实例是填充剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂。在一些实施方案中,药物组合物中可以存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0391] 在一些实施方案中,药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服给药,所述剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散液和溶液。

[0392] 在一些实施方案中,药物组合物是片剂。

[0393] 在一些实施方案中,药物组合物包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐的直接压制剂型。

[0394] 在一些实施方案中,药物组合物还包含填充剂。填充剂可以是例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇、乙基纤维素、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、磷酸钙、粉状纤维素、硅化微晶纤维素、异麦芽糖醇或其混合物。在一些实施方案中,填料是微晶纤维素。

[0395] 在一些实施方案中,填充剂在药物组合物中的存在量为约10%w/w和50%w/w(例如,约15%w/w至约45%w/w;约20%w/w至约40%w/w;约25%w/w至约35%w/w;或约28%w/w至约32%w/w)。在一些实施方案中,填充剂在药物组合物中的存在量为约20%w/w至约35%w/w,例如约25%w/w至约34%w/w,或约26%w/w至约33%w/w,或约27%w/w至约32%w/w,例如,约28%w/w、约28.5%w/w、约29%w/w、约29.5%w/w、约30%w/w、约30.5%w/w、约31%w/w,或约31.5%w/w。在一些实施方案中,填充剂在药物组合物中的存在量为约29%w/w、约29.1%w/w、约29.2%w/w、约29.3%w/w、约29.4%w/w、约29.5%w/w、约29.6%w/w、约29.7%w/w、约29.8%w/w、约29.9%w/w,或约30%w/w。在一些实施方案中,填充剂在药物组合物中的存在量为约25%w/w至约35%w/w。在一些实施方案中,填充剂在药物组合物中的存在量为约29.5%w/w。

[0396] 在一些实施方案中,药物组合物还包含崩解剂。崩解剂可以是例如胶体二氧化硅、粉状纤维素、硅酸钙、交聚维酮、海藻酸钙、甲基纤维素、壳聚糖、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、海藻酸钠、淀粉羟乙酸钠、预糊化淀粉,或其混合物。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0397] 在一些实施方案中,崩解剂在药物组合物中的存在量为约1%w/w和15%w/w(例如,约3%w/w至约12%w/w;约4%w/w至约10%w/w;约5%w/w至约7%w/w;或约6%w/w至约7%w/w)。在一些实施方案中,崩解剂在药物组合物中的存在量为约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w,或约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w、约8%w/w、约8.5%w/w、约9%w/w、约9.5%w/w,或约10%w/w。在一些实施方案中,崩解剂在药物组合物中的存在量为约5%w/w至约7%w/w。在一些实施方案中,崩解剂以约6%w/w

w的量存在于药物组合物中。

[0398] 在一些实施方案中,药物组合物还包含润湿剂。润湿剂可以是,例如,月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(例如吐温20和吐温80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆335和泊洛沙姆407)、单油酸甘油酯或其混合物。在一些实施方案中,润湿剂是十二烷基硫酸钠。

[0399] 在一些实施方案中,润湿剂在药物组合物中的存在量为约0.1%w/w和2%w/w(例如,约0.5%w/w至约2%w/w;约0.5%w/w至约1.5%w/w;或约1%w/w至约1.5%w/w)。在一些实施方案中,润湿剂在药物组合物中的存在量为约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w,或约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w,或约2%w/w。在一些实施方案中,润湿剂在药物组合物中的存在量为约0.5%w/w至约1.5%w/w。在一些实施方案中,润湿剂在药物组合物中的存在量为约1%w/w。

[0400] 在一些实施方案中,药物组合物还包含助流剂。助流剂可以是例如二氧化硅、胶体二氧化硅、磷酸三钙、硬脂酸镁、三硅酸镁、粉末状纤维素、滑石粉、淀粉及其混合物。在一些实施方案中,助流剂是胶体二氧化硅。

[0401] 在一些实施方案中,助流剂在药物组合物中的存在量为约0.1%w/w和5%w/w(例如,约1%w/w至约4%w/w;约1%w/w至约3%w/w;或约1.5%w/w至约2.5%w/w)。在一些实施方案中,助流剂在药物组合物中的存在量为约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w,或约4%w/w、约4.5%w/w,或约5%w/w。在一些实施方案中,助流剂在药物组合物中的存在量为约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w,或约3%w/w。在一些实施方案中,助流剂以约1%w/w至约3%w/w的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,助流剂以约2%w/w的量存在于药物组合物中。

[0402] 在一些实施方案中,药物组合物还包含润滑剂。润滑剂可以是例如硬脂酸镁、滑石、硬脂基富马酸钠、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酸锌、硬脂酸钙、蔗糖硬脂酸酯、聚乙烯醇、十二烷基硫酸镁或其混合物。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0403] 在一些实施方案中,润滑剂在药物组合物中的存在量为约0.1%w/w和5%w/w(例如,约1%w/w至约4%w/w;约1%w/w至约3%w/w;或约1%w/w至约2%w/w)。在一些实施方案中,润滑剂在药物组合物中的存在量为约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w,或约4%w/w、约4.5%w/w,或约5%w/w。在一些实施方案中,润滑剂在药物组合物中的存在量为约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w,或约2.5%w/w。在一些实施方案中,润滑剂在药物组合物中的存在量为约0.5%w/w至约2.5%w/w。在一些实施方案中,润滑剂在药物组合物中的存在量为约1.5%w/w。

[0404] 在一些实施方案中,固体分散体占药物组合物总重量的约25重量%至85重量%。在一些实施方案中,固体分散体占药物组合物总重量的约50重量%至约70重量%。

[0405] 在某些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐占药物组合物总重量的约15%至45%,且一种或多种聚合物占药物组合物总重量的约15%至45%。

[0406] 在某些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐占药物组合物的约20%w/w,且一种或多种聚合物占药物组合物的40%w/w。

[0407] 在某些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐占药物组合物的约25%w/w,一种或多种聚合物占药物组合物的约35%w/w。

[0408] 在某些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐占药物组合物的约30%w/w,一种或多种聚合物占药物组合物的30%w/w。

[0409] 在某些实施方案中,任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐占药物组合物的约35%w/w,一种或多种聚合物占药物组合物的25%w/w。

[0410] 在一些实施方案中,固体分散体占药物组合物的约50%w/w至约70%w/w,填充剂占药物组合物的约25%w/w至约35%w/w,崩解剂占药物组合物的约5%w/w至约7%w/w,润湿剂占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w,助流剂占药物组合物的约1%w/w至约3%w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5%w/w至约2.5%w/w,由此组成组合物重量的100%。

[0411] 在一些实施方案中,固体分散体占药物组合物的约60%w/w,填充剂占药物组合物的约29.5%w/w,崩解剂约为6%w/w,润湿剂约为1%w/w,助流剂约为2%w/w,润滑剂约为1.5%w/w。

[0412] 在一些实施方案中,药物组合物包含约25%w/w至约35%w/w的任何形式的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,约25%w/w至约35%w/w的乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)中,约25%w/w至约35%w/w的微晶纤维素,约5%w/w至约7%w/w的交联羧甲基纤维素钠,约0.5%w/w至约1.5%w/w的月桂基硫酸钠,约1%w/w至约3%w/w的胶体二氧化硅,和约0.5%w/w至约2.5%w/w的硬脂酸镁,由此组成组合物重量的100%。

[0413] 在一些实施方案中,药物组合物包含约30%w/w的艾伏尼布或其药学上可接受的盐,约30%w/w的乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS),约29.5%w/w的微晶纤维素,约6%的交联羧甲基纤维素钠,约1%w/w月桂基硫酸钠,约2%w/w的胶体二氧化硅,至约1.5%w/w的硬脂酸镁。

[0414] 在一些实施方案中,在颗粒内添加固体分散体、填料、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂。在一些实施方案中,在颗粒外添加额外量的填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。

[0415] 在一些实施方案中,药物组合物包含以下颗粒内添加的组分:固体分散体占药物组合物的约50%w/w至约70%w/w,填充剂占药物组合物的约18%w/w至约26%w/w,崩解剂占药物组合物的约2%w/w至约6%w/w,润湿剂占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w,助流剂占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w,并且润滑剂占药物组合物的约0.25%w/w至约1%w/w。

[0416] 在一些实施方案中,药物组合物包含以下颗粒外添加的组分:额外量的填充剂占药物组合物的约4%w/w至约12%w/w,额外量的崩解剂占药物组合物的约1%w/w至约3%w/w,额外量的助流剂占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w,并且额外量的润滑剂占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w,并在颗粒外添加。

[0417] 在一些实施方案中,药物组合物包含以下颗粒内添加的组分:固体分散体占药物组合物的约60%w/w,填充剂占药物组合物的约21.5%w/w,崩解剂占药物组合物的约4%w/w

w, 润湿剂占药物组合物的约1%w/w, 助流剂占药物组合物约1%w/w, 润滑剂占药物组合物约0.5%w/w。

[0418] 在一些实施方案中, 药物组合物包含以下颗粒外添加的组分: 额外量的填充剂约占药物组合物的约8%w/w, 额外量的崩解剂占药物组合物的约2%w/w, 额外量的助流剂占药物组合物的约1%w/w, 并且额外量的润滑剂占药物组合物的约1%w/w, 并在颗粒外添加。

[0419] 在一些实施方案中, 药物组合物包含以下颗粒内添加的组分: 包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 的固体分散体, 所述固体分散体占药物组合物的约50%w/w至约70%w/w, 占药物组合物的约18%w/w至约26%w/w的微晶纤维素, 占药物组合物的约2%w/w至约6%w/w的交联羧甲基纤维素钠, 占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w的月桂基硫酸钠, 占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w的胶体二氧化硅, 和占药物组合物的约0.25%w/w至约1%w/w的硬脂酸镁。

[0420] 在一些实施方案中, 药物组合物包含以下颗粒外添加的组分: 额外量的微晶纤维素占药物组合物的约4%w/w至约12%w/w, 额外量的交联羧甲基纤维素钠占药物组合物的约1%w/w至约3%w/w, 额外量的胶体二氧化硅占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w, 并且额外量的硬脂酸镁占药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w, 并且是在颗粒外添加。

[0421] 在一些实施方案中, 药物组合物包含以下颗粒内添加的组分: 包含艾伏尼布或其药学上可接受的盐和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 的固体分散体, 所述固体分散体占药物组合物的约60%w/w; 微晶纤维素, 占药物组合物的约21.5%w/w; 交联羧甲基纤维素钠, 占药物组合物的约4%w/w; 月桂基硫酸钠, 占药物组合物的约1%w/w; 胶体二氧化硅, 占药物组合物的约1%w/w; 硬脂酸镁, 占药物组合物的约0.5%w/w。

[0422] 在一些实施方案中, 药物组合物包含以下颗粒外添加的组分: 额外量的微晶纤维素, 占药物组合物的约8%w/w; 额外量的交联羧甲基纤维素钠, 占药物组合物的约2%w/w; 额外量的胶体二氧化硅, 占药物组合物的约1%w/w; 和额外量的硬脂酸镁, 占药物组合物的约1%w/w, 并且是在颗粒外添加的。

[0423] 可以向受试者给药一定剂量的任何形式的艾伏尼布剂或其药学上可接受的盐。可能需要比上述剂量更低或更高的剂量。针对任何特定受试者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素, 包括使用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、疾病、病症或症状的严重程度和病程、受试者对疾病、病症或症状的倾向和主治医师的判断。

[0424] 改善受试者的状况后, 如有必要, 可以给药为本发明一个方面的、维持剂量的化合物、组合物或组合。随后, 可以根据症状将给药剂量或给药频率或二者降低至改善的状态得以维持的水平, 此时症状已被缓解至所需水平。然而, 一旦疾病症状复发, 受试者可能需要长期间歇治疗。

[0425] 使用方法

[0426] 本文提供的任何形式的艾伏尼布及其药学上可接受的盐对IDH1突变体(例如, IDH1R132H或IDH1R132C)的抑制活性可以通过PCT公开WO 2013/107291的实施例A和美国公开US 2013/0190249中所述的方法或类似方法进行测试, 二者以引用方式全文并入本文。

[0427] 提供了一种治疗晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC), 每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变

等位基因)的方法,包括向有需要的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含:(a)艾伏尼布,或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体。在一个实施方案中,晚期实体瘤,例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种待治疗疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因,其中IDH1突变导致该酶具有催化 α -酮基戊二酸NADPH依赖性地还原为R(-)-2-羟基戊二酸的新能力。在该实施方案的一方面中,突变体IDH1具有R132X突变。在该实施方案的一方面中,R132X突变选自R132H、R132C、R132L、R132V、R132S和R132G。另一方面,R132X突变是R132H或R132C。在另一方面,R132X突变是R132H。在这种治疗方法中,可能会存在一种以上的艾伏尼布多晶型物。在一些实施方案中,可以存在第二种分子。

[0428] 晚期实体瘤,例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因,可以通过对细胞样品进行测序以确定IDH1的132位氨基酸的突变的存在和特定性质(例如,存在改变的氨基酸)。

[0429] 不受理论的束缚,申请人认为IDH1的突变等位基因突变(其中IDH1突变导致该酶具有新的催化 α -酮基戊二酸NADPH依赖性地还原为R(-)-2-羟基戊二酸的能力),尤其是IDH1的R132H突变,表征了所有类型癌症的子集,而与它们的细胞性质或在体内的位置无关。因此,本发明一方面的化合物和方法可用于治疗晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在赋予该活性的IDH1的突变等位基因,特别是IDH1 R132H或R132C突变)。

[0430] 在一个实施方案中,通过测量受试者中2HG的水平来监测治疗晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)的功效。通常,在治疗前先测量2HG的水平,其中升高的水平表明可使用艾伏尼布或其药学上可接受的盐治疗晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)。一旦确定了升高的水平,就在治疗过程中和/或之后的治疗终点确定2HG的水平以确定功效。在某些实施方案中,仅在治疗过程中和/或治疗结束后确定2HG的水平。在治疗过程中和治疗结束后2HG含量的降低表明了疗效。同样,确定在治疗过程中或治疗结束后2HG水平未升高也表明功效。通常,这些2HG测量值将与确定癌症治疗功效的其他公知的方法一起使用,例如肿瘤和/或其他与癌症相关的病变的数量和尺寸的减少,骨髓活检和/或抽吸物的评估,全血细胞计数和外周血膜检查,受试者的整体健康状况的改善,以及与癌症治疗功效相关的其他生物标记物的改变。

[0431] 可以通过PCT公开WO 2011/050210号和美国公开US2012/0121515号的方法或通过类似方法检测样品中的2HG,将这两篇文献的全部内容通过引用并入本文。

[0432] 在一个实施方案中,晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC))是这样一种肿瘤,其中至少30、40、50、60、70、80或90%的肿瘤细胞在诊断或治疗时携带IDH1突变,特别是IDH1 R132H或R132C突变。

[0433] 在另一个实施方案中,待治疗的晚期实体瘤是神经胶质瘤,其特征在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,神经胶质瘤在标准疗法后已经复发。在另一个实施

方案中,神经胶质瘤在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,神经胶质瘤对标准疗法没有反应。

[0434] 在另一个实施方案中,待治疗的晚期实体瘤是IHCC,其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,IHCC在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,IHCC在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,IHCC对标准疗法没有反应。

[0435] 在另一个实施方案中,待治疗的实体瘤是软骨肉瘤,其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,软骨肉瘤在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,软骨肉瘤在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,软骨肉瘤对标准疗法没有反应。

[0436] 在另一个实施方案中,待治疗的晚期实体瘤是前列腺癌,其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,前列腺癌在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,前列腺癌在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,前列腺癌对标准疗法没有反应。

[0437] 在另一个实施方案中,待治疗的实体瘤是结肠癌,其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,结肠癌在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,结肠癌在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,结肠癌对标准疗法没有反应。

[0438] 在另一个实施方案中,待治疗的实体瘤是黑素瘤,其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,黑素瘤在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,黑素瘤在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,黑素瘤对标准疗法没有反应。

[0439] 在另一个实施方案中,待治疗的实体瘤是非小细胞肺癌(NSCLC),其特征存在于存在IDH1的突变等位基因。在另一个实施方案中,非小细胞肺癌(NSCLC)在标准疗法后已经复发。在另一个实施方案中,非小细胞肺癌(NSCLC)在标准治疗后已经恶化。在另一个实施方案中,非小细胞肺癌(NSCLC)对标准疗法没有反应。

[0440] 本文所述的治疗方法可另外包括在用药物组合物治疗之前和/或之后的各种评估步骤,所述药物组合物包含:(a)艾伏尼布,或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体。

[0441] 在一个实施方案中,在用药物组合物(包含:(a)艾伏尼布或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体)治疗之前和/或之后,该方法进一步包括评估晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)的生长、尺寸、重量、侵袭性、阶段和/或其他表型。

[0442] 在一个实施方案中,在用药物组合物(包含:(a)艾伏尼布或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体)治疗之前和/或之后,该方法还包括评估晚期实体瘤(例如神经胶质瘤、肝内胆管癌(IHCC)、软骨肉瘤、前列腺癌、结肠癌、黑素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC),每种疾病的特征均在于存在IDH1的突变等位基因)的IDH1基因型。这可以通过本领域的常规方法来实现,例如DNA测序、免疫分析和/或评估2HG的存在、分布或水平。

[0443] 在一个实施方案中,在用药物组合物(包含:(a)艾伏尼布或其药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分,和任选地(b)一种或多种药学上可接受的载体)治疗之前和/或之后,该方法还包括确定受试者的2HG水平。这可以通过光谱分析来完成,例如基于磁共振

的分析(例如,MRI和/或MRS测量)、体液分析(例如血液、血浆、尿液或脊髓液分析)或通过手术材料分析(例如,通过质谱法(例如LC-MS、GC-MS)),或此处描述的任何方法。

[0444] 用于本文所述实验的测试化合物以游离形式或盐形式使用。

[0445] 观察到的具体反应可能会根据并取决于所选的具体活性化合物或是否存在载体,以及所用的制剂类型和给药方式,并且根据本发明的实践可以预期结果的这种变化或差异。

[0446] 尽管在本文中以图示和描述的方式详细说明了本发明的具体实施方案,但是本发明不限于此。以上详细描述是作为本发明的示例而提供的,并且不应解释为构成对本发明的任何限制。修饰对于本领域技术人员将是显而易见的,并且不背离本发明的精神的所有修饰旨在被包括在所附权利要求的范围内。

[0447] 本文所指的专利和科学文献确立了本领域技术人员可以获取的知识。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。此处引用的已授权专利、申请和参考文献在本文中通过引用并入本申请,其被引用的程度等同于被明确地和单独地指出通过引用并入。在不一致的情况下,以本公开(包括定义)为准。

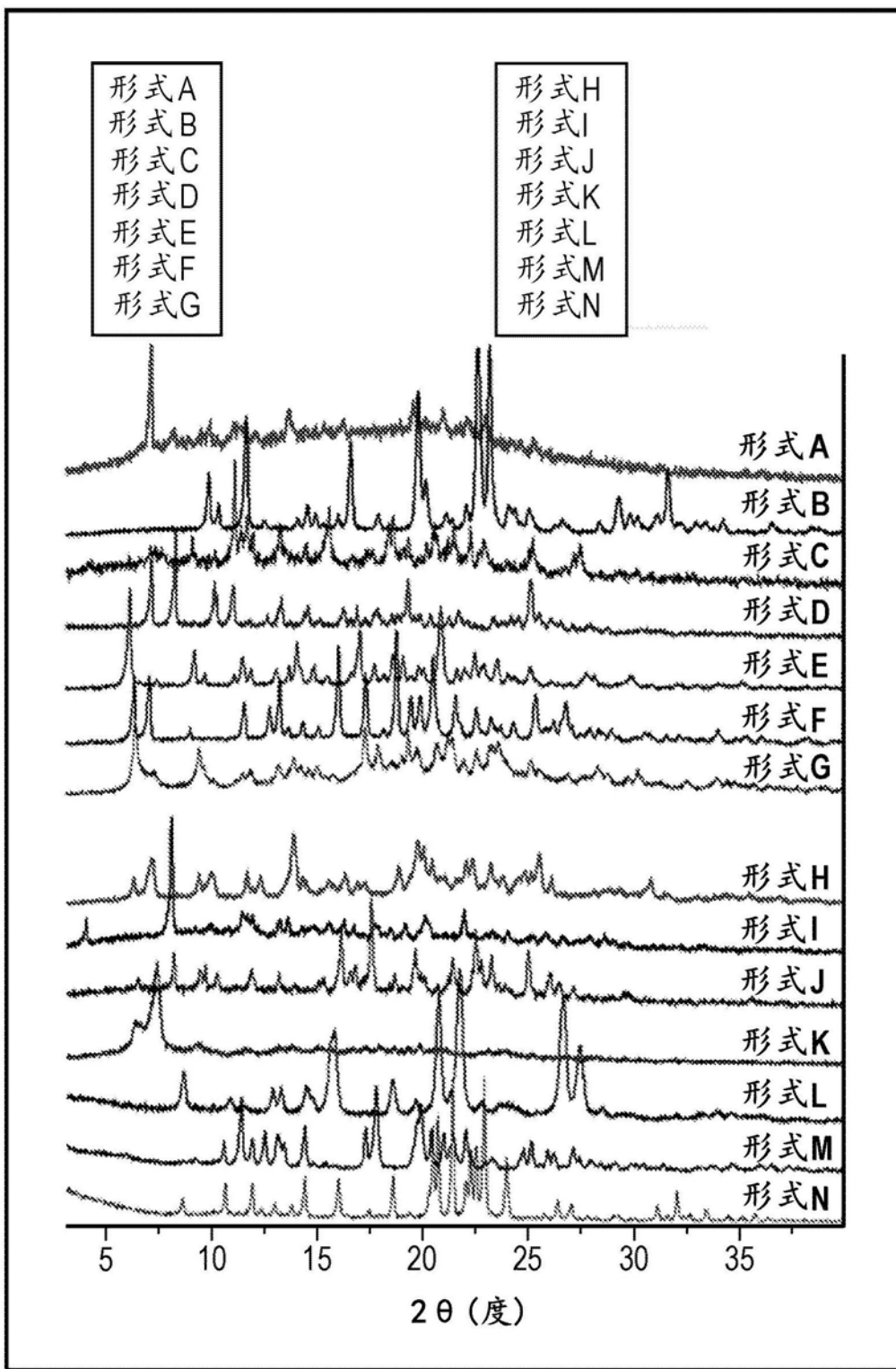


图1

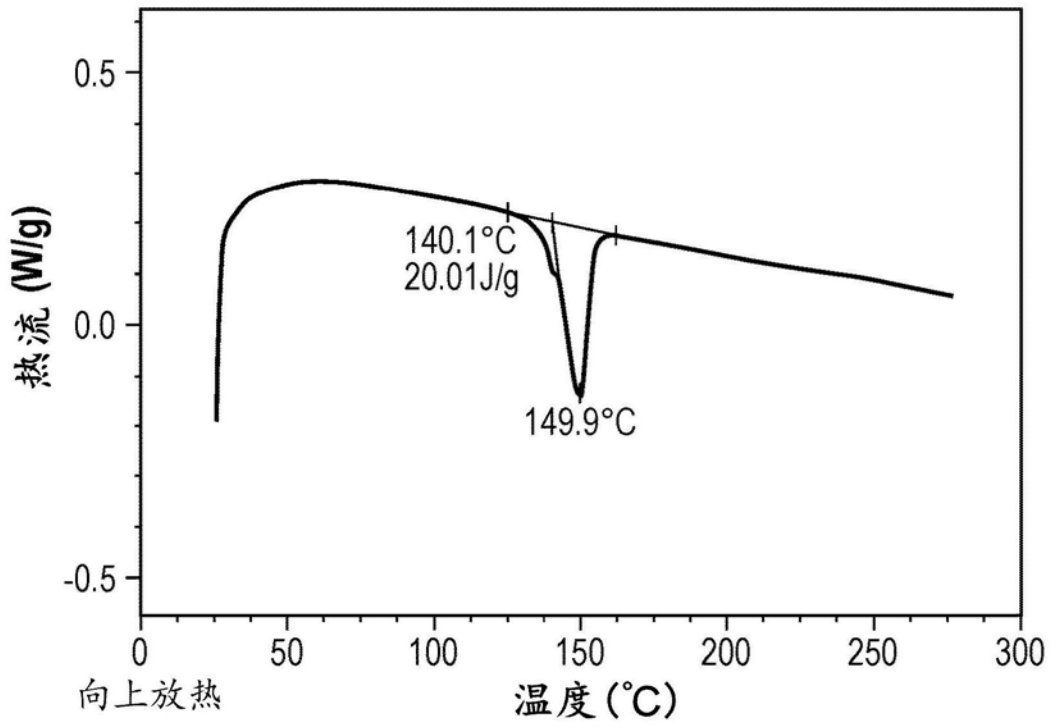


图2

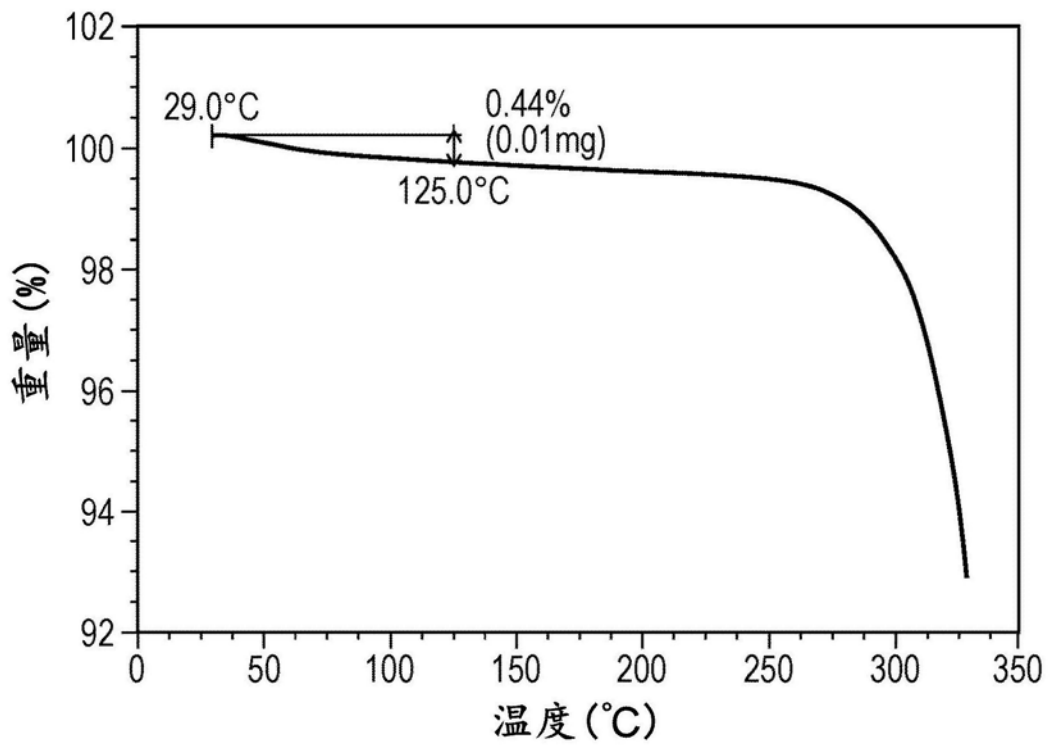


图3

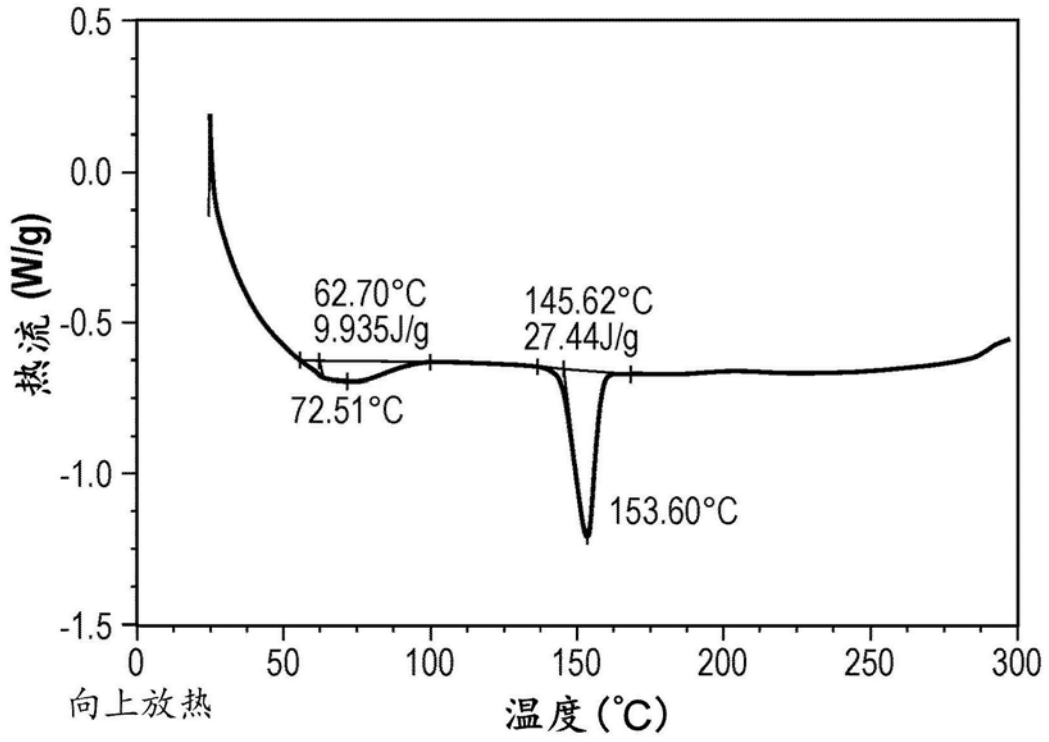


图4

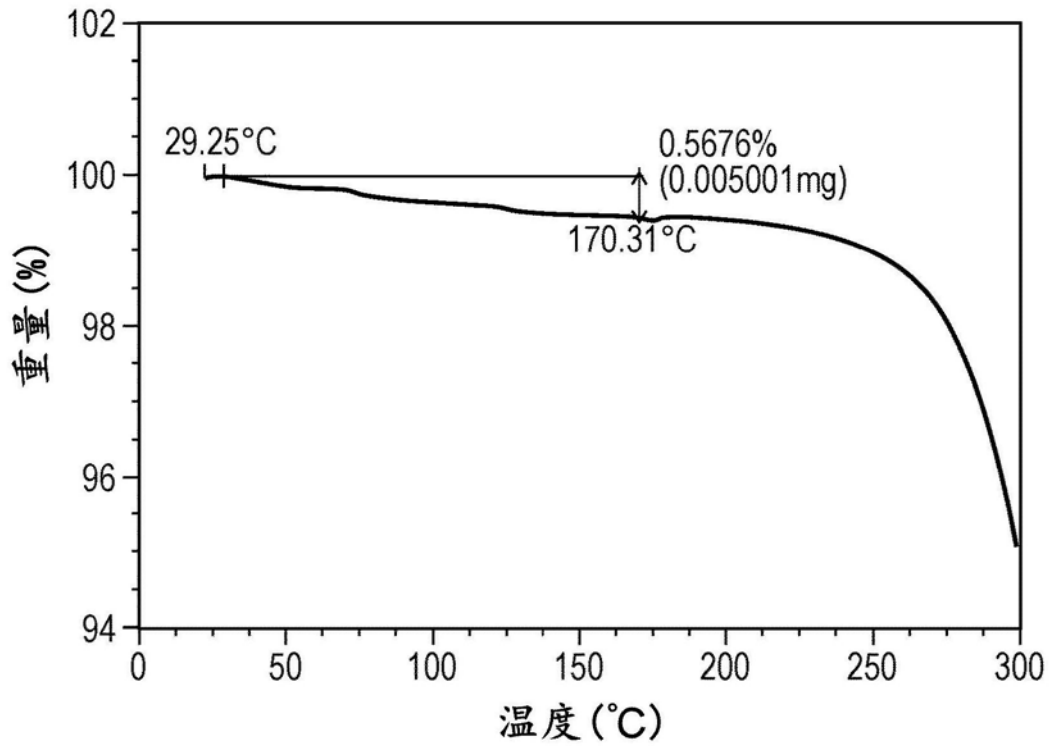


图5

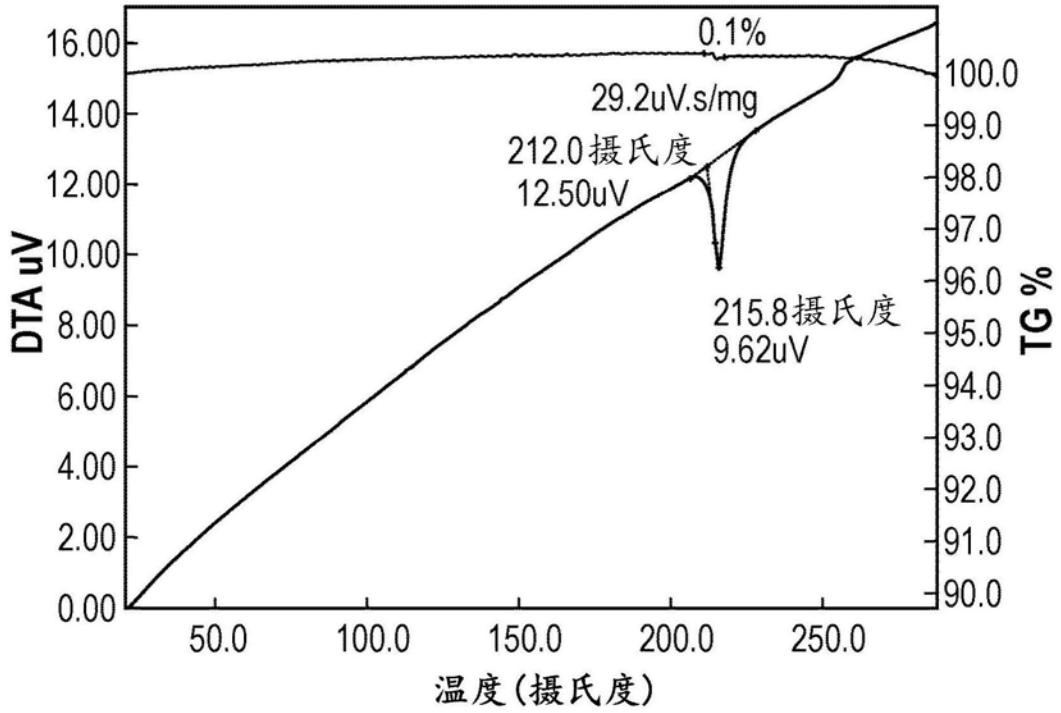


图6

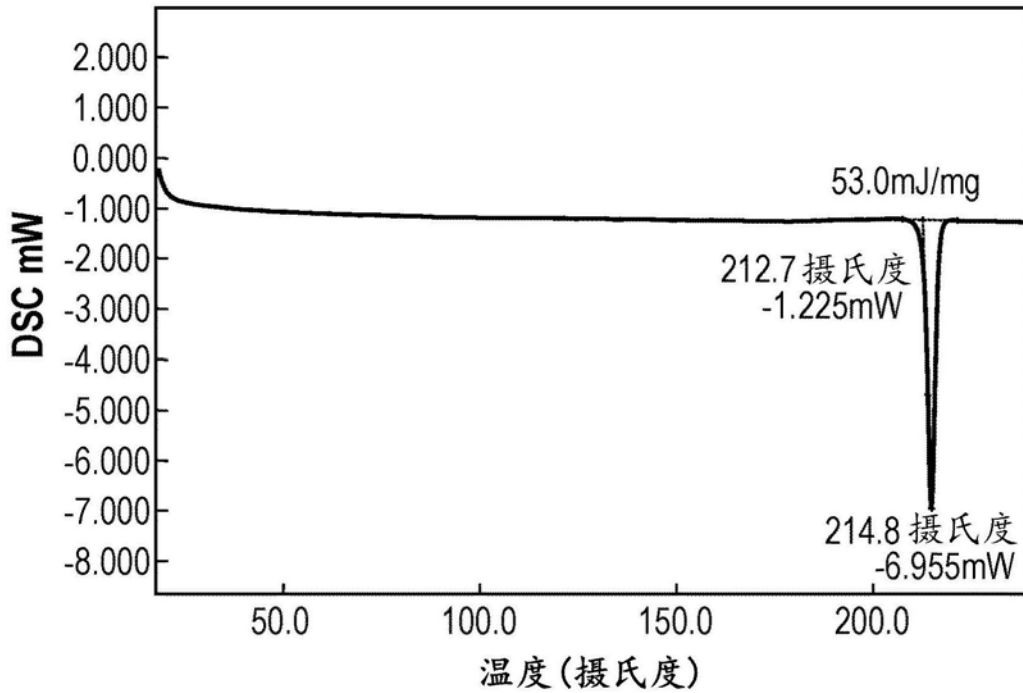


图7

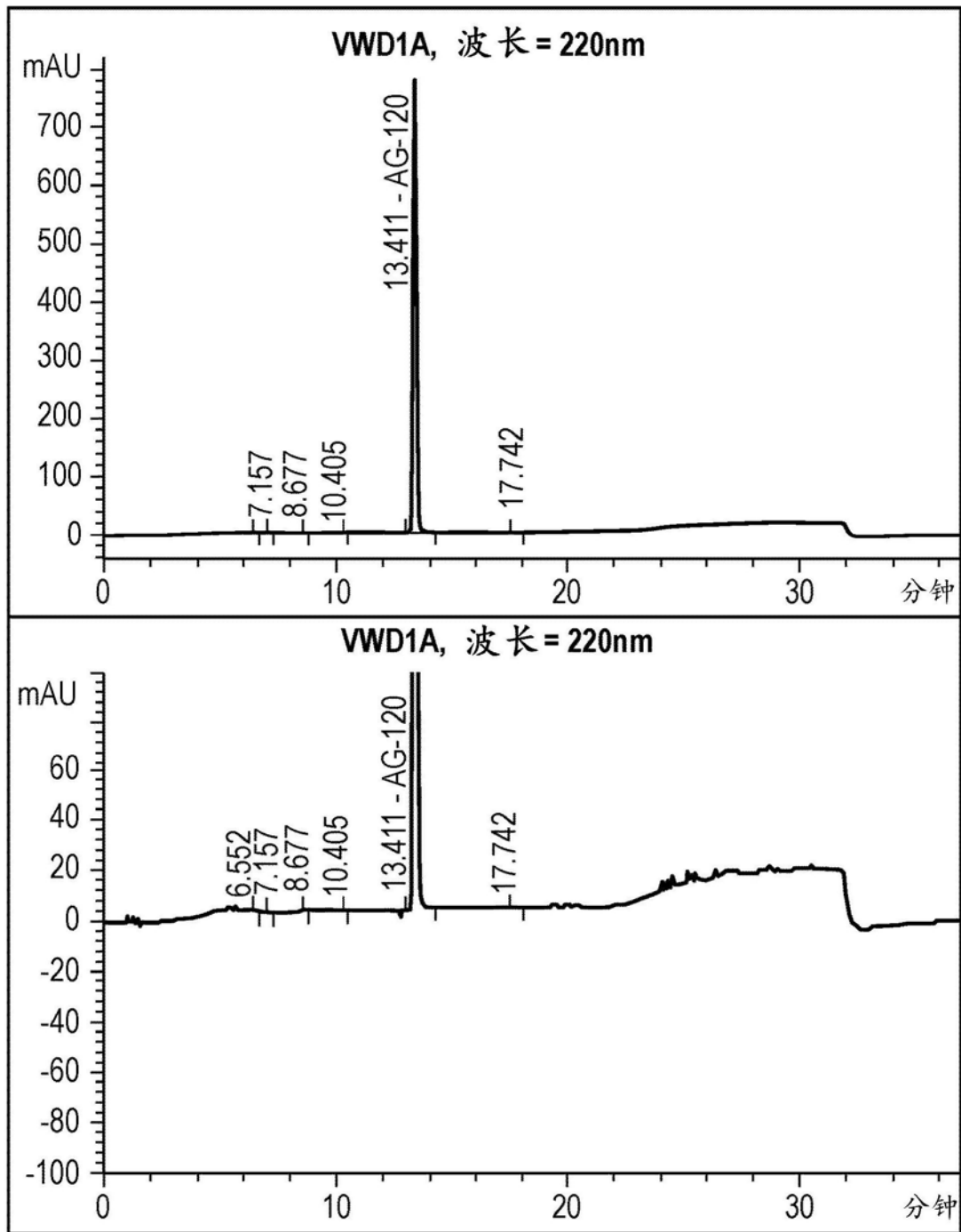


图8

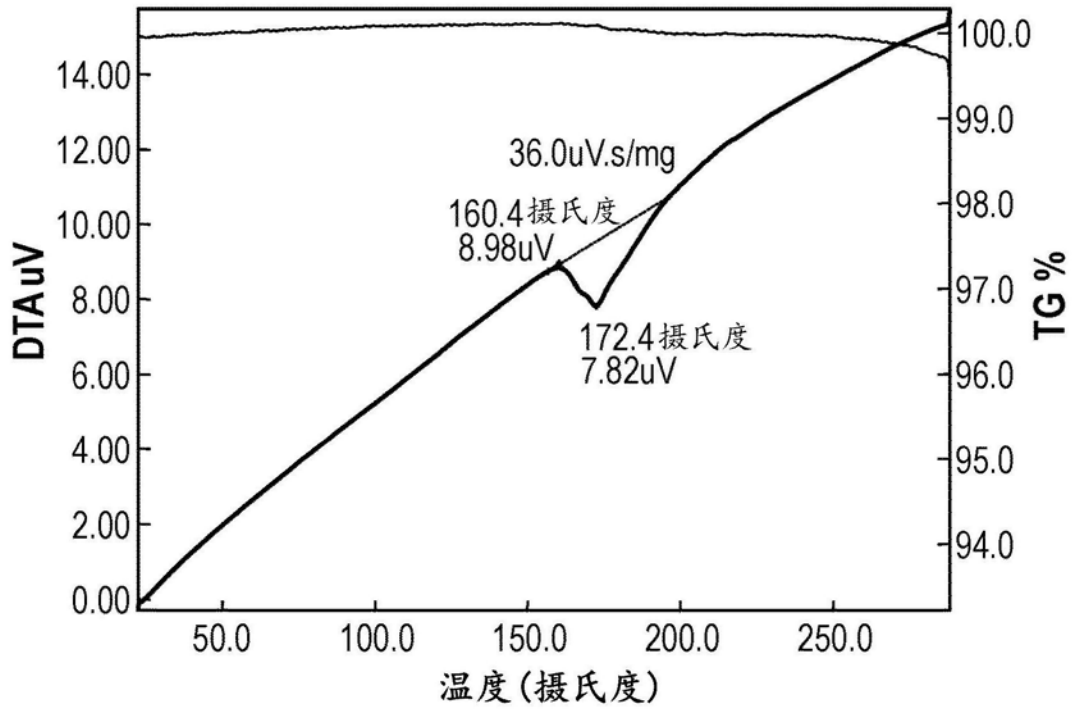


图9

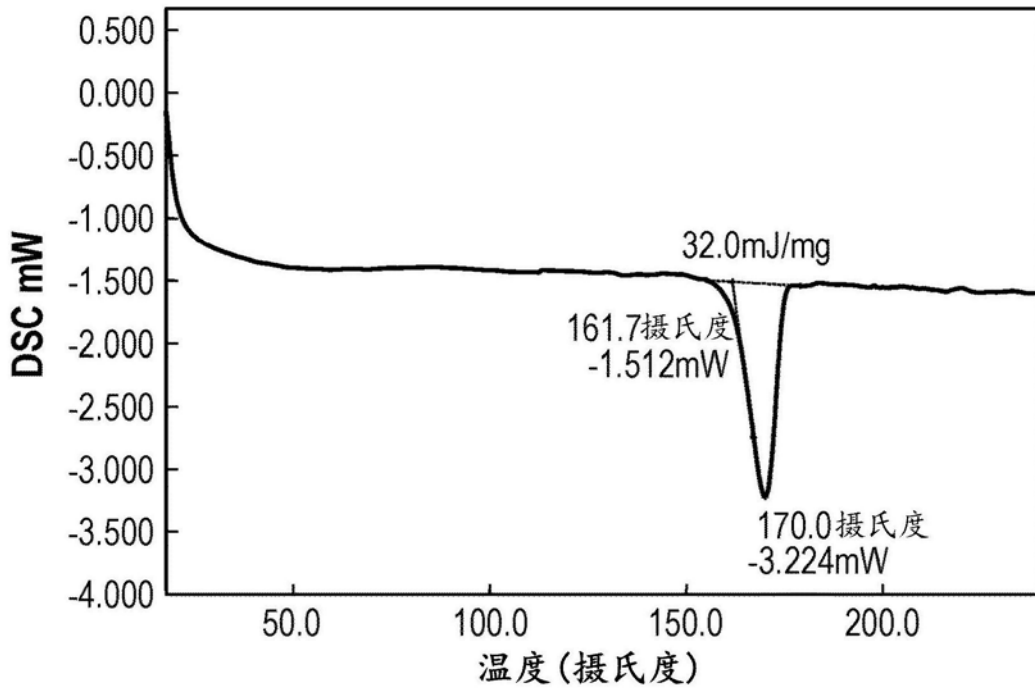


图10

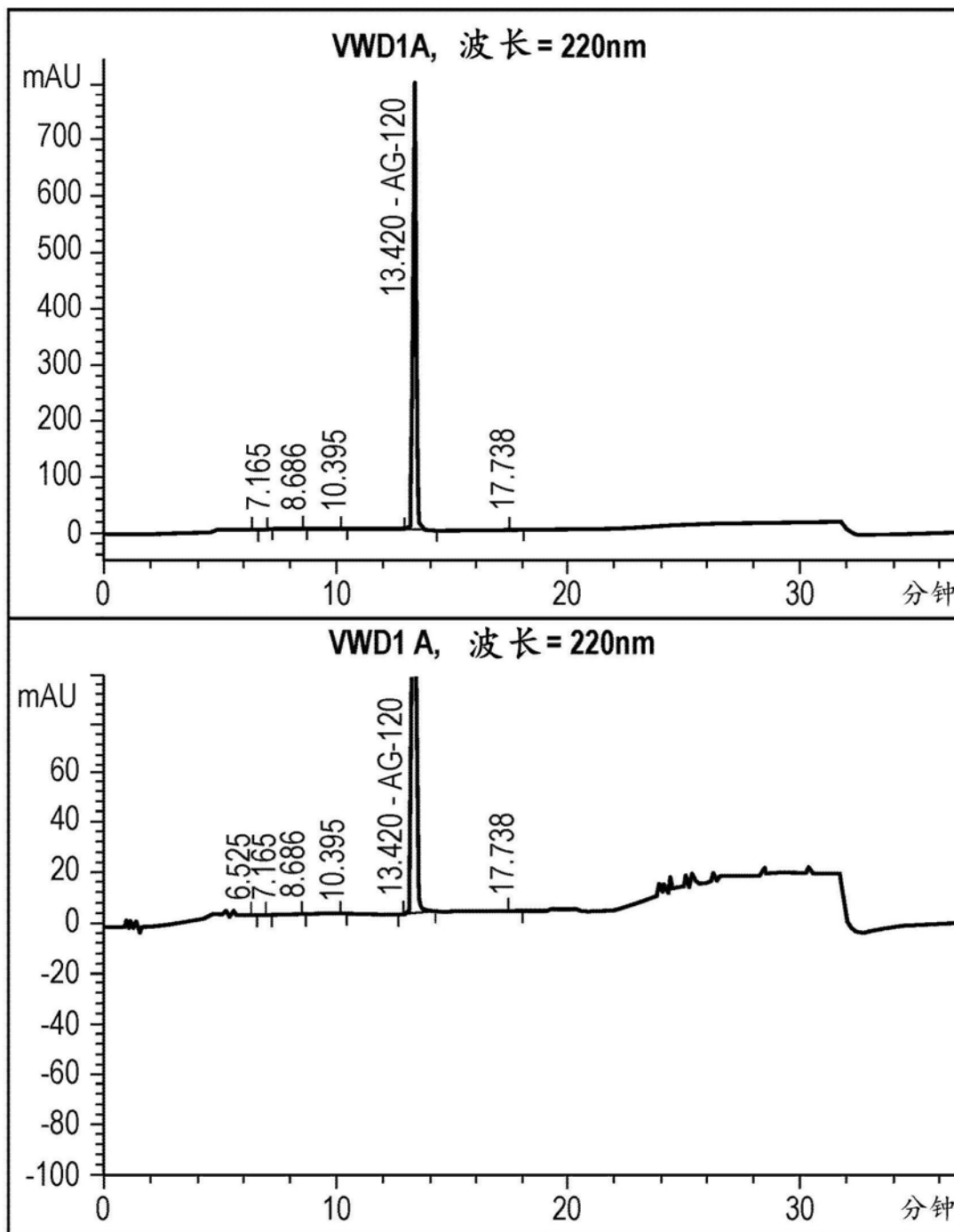


图11

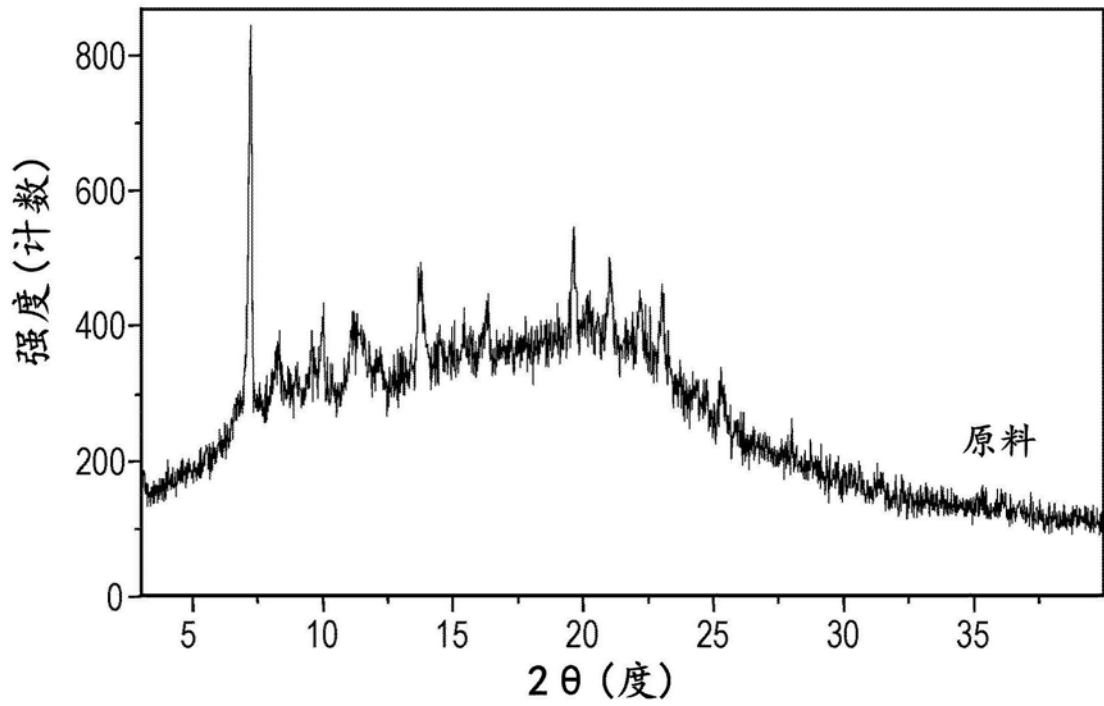


图12

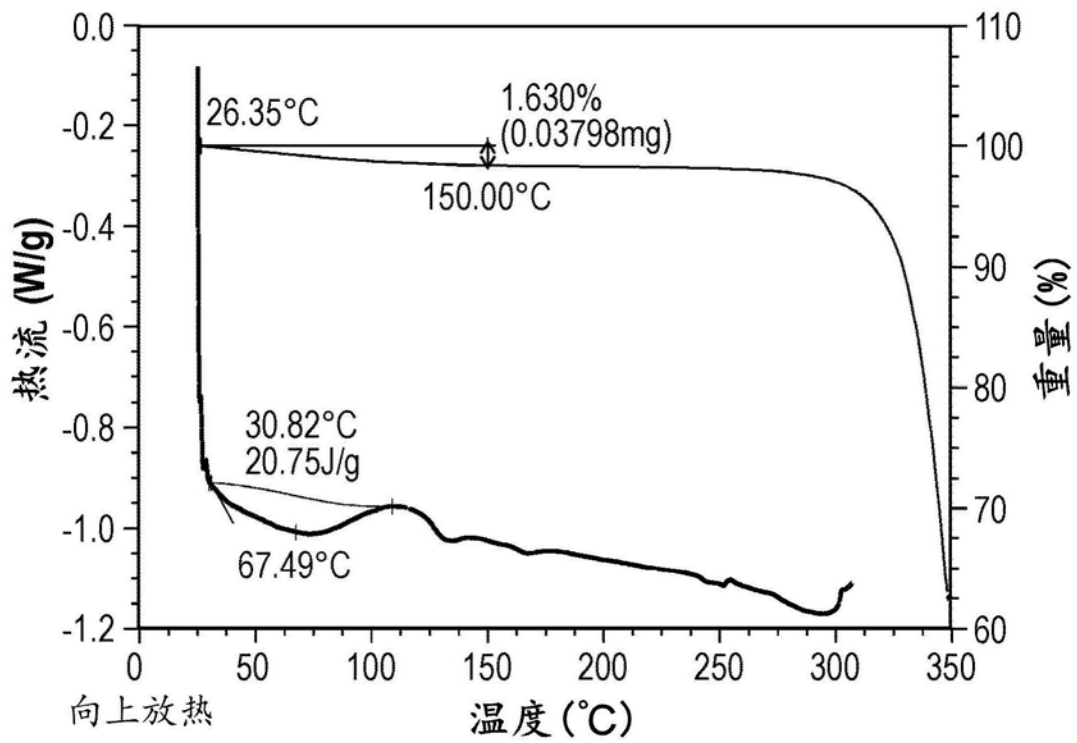


图13

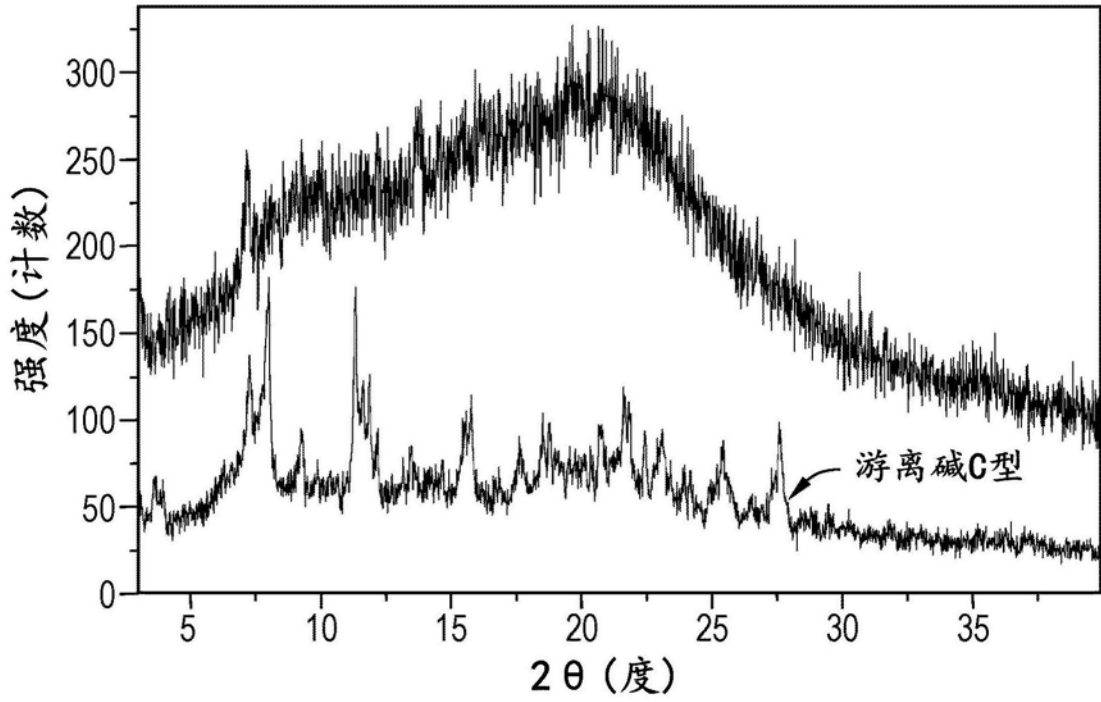


图14

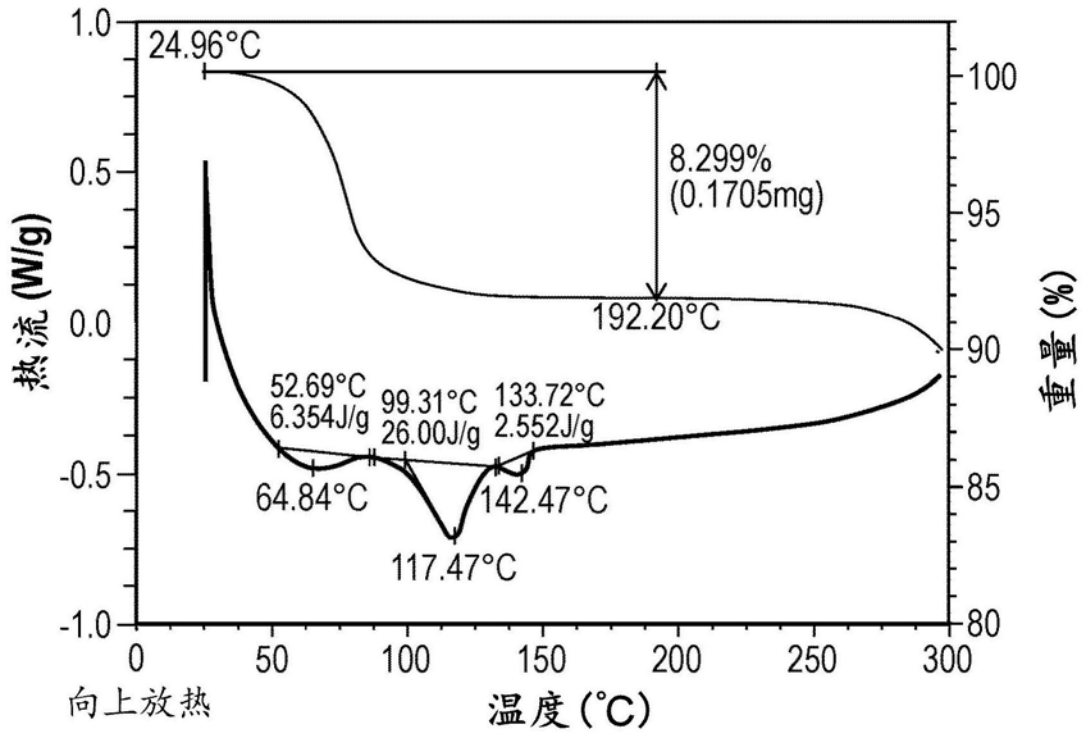


图15

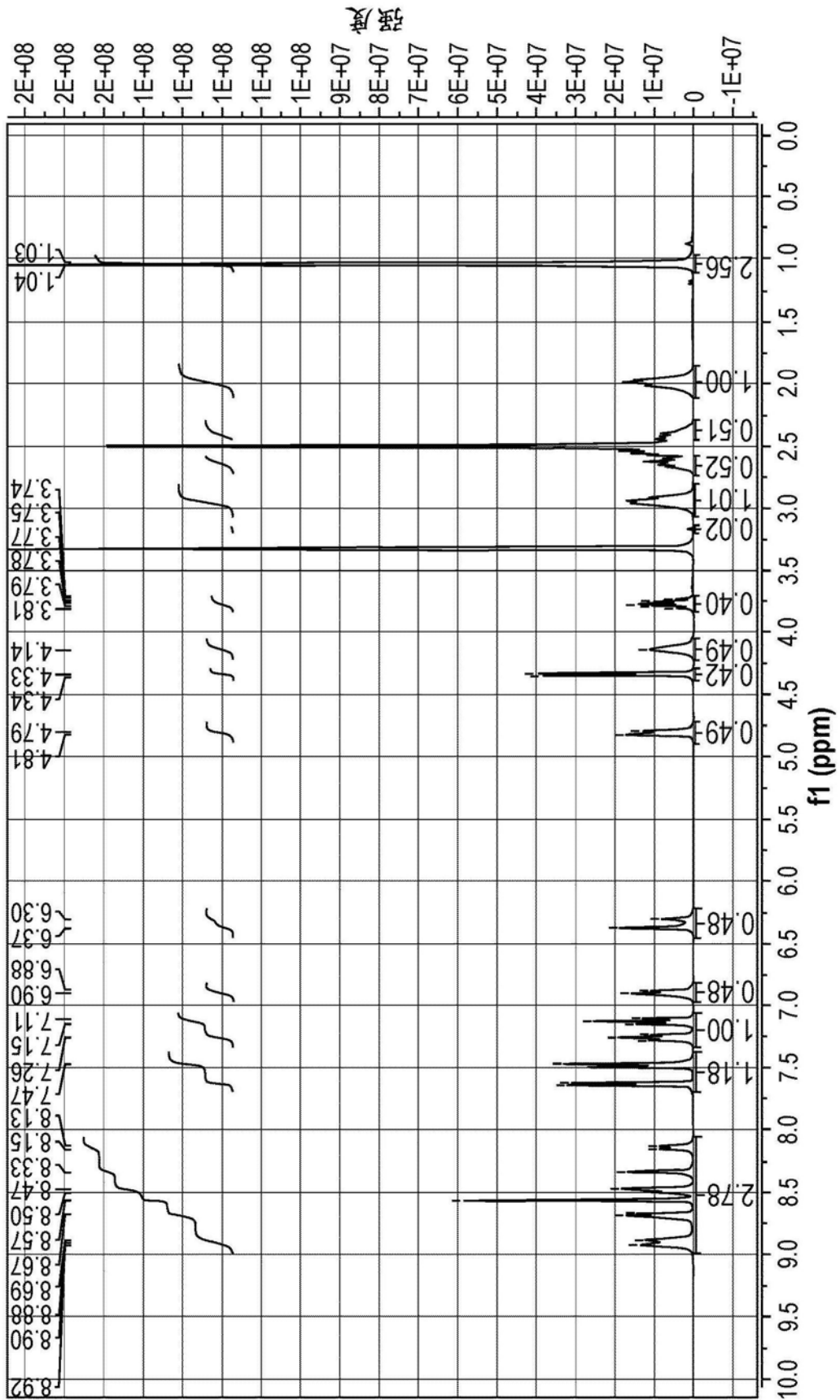


图16

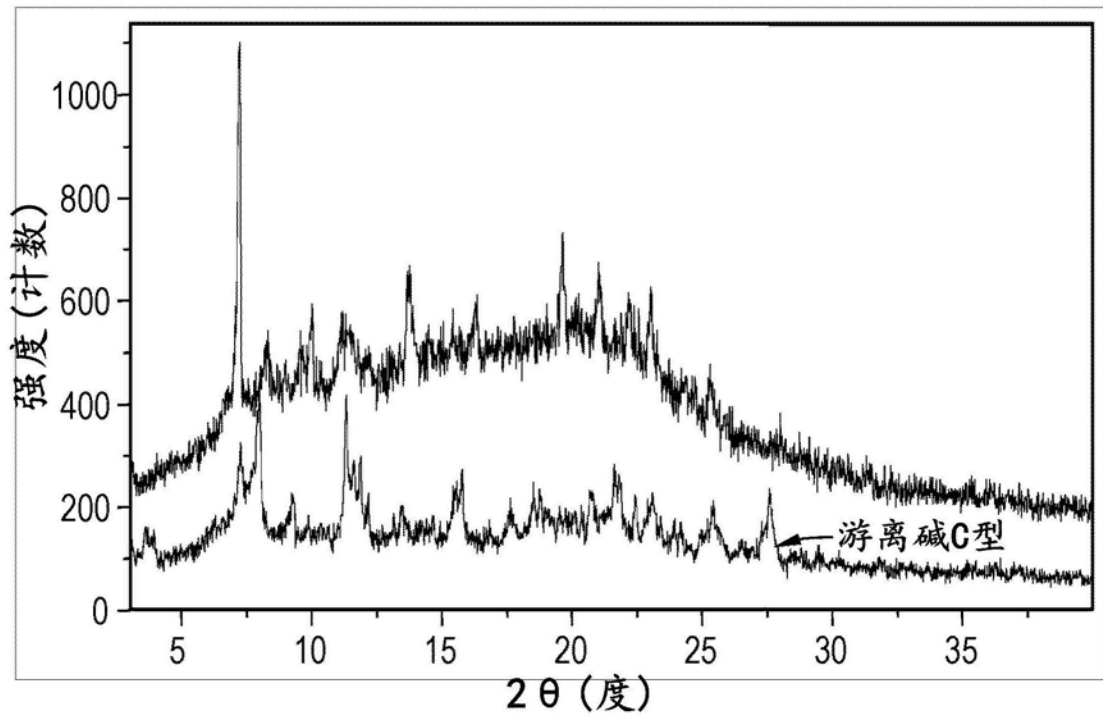


图17

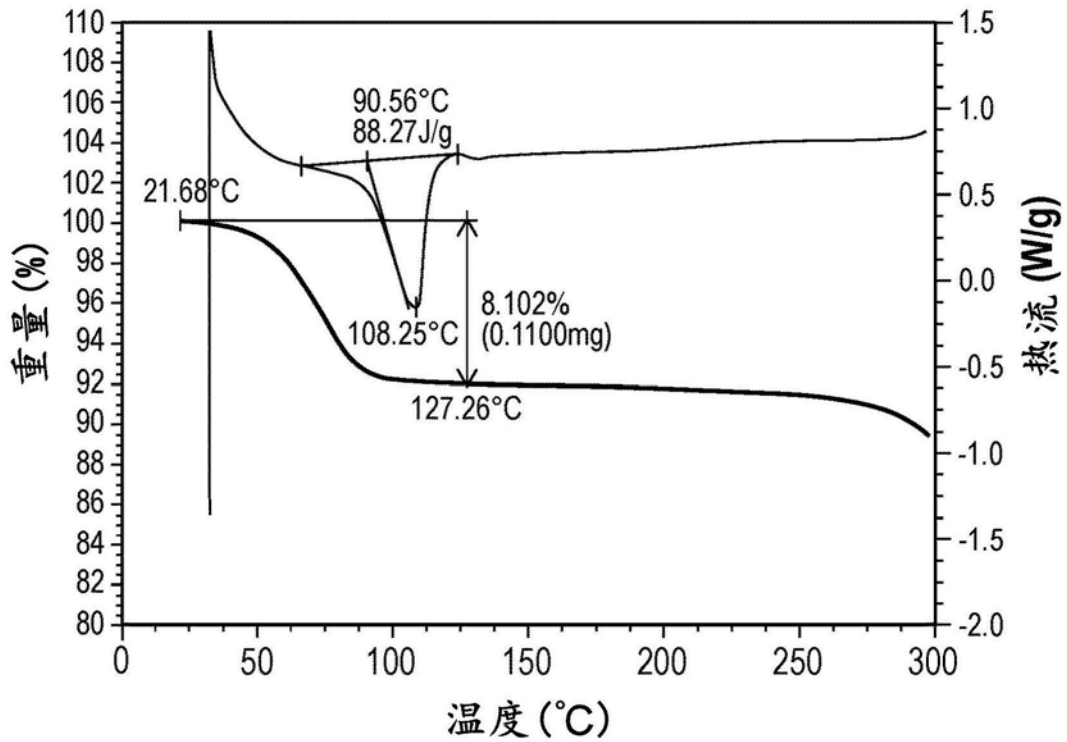


图18

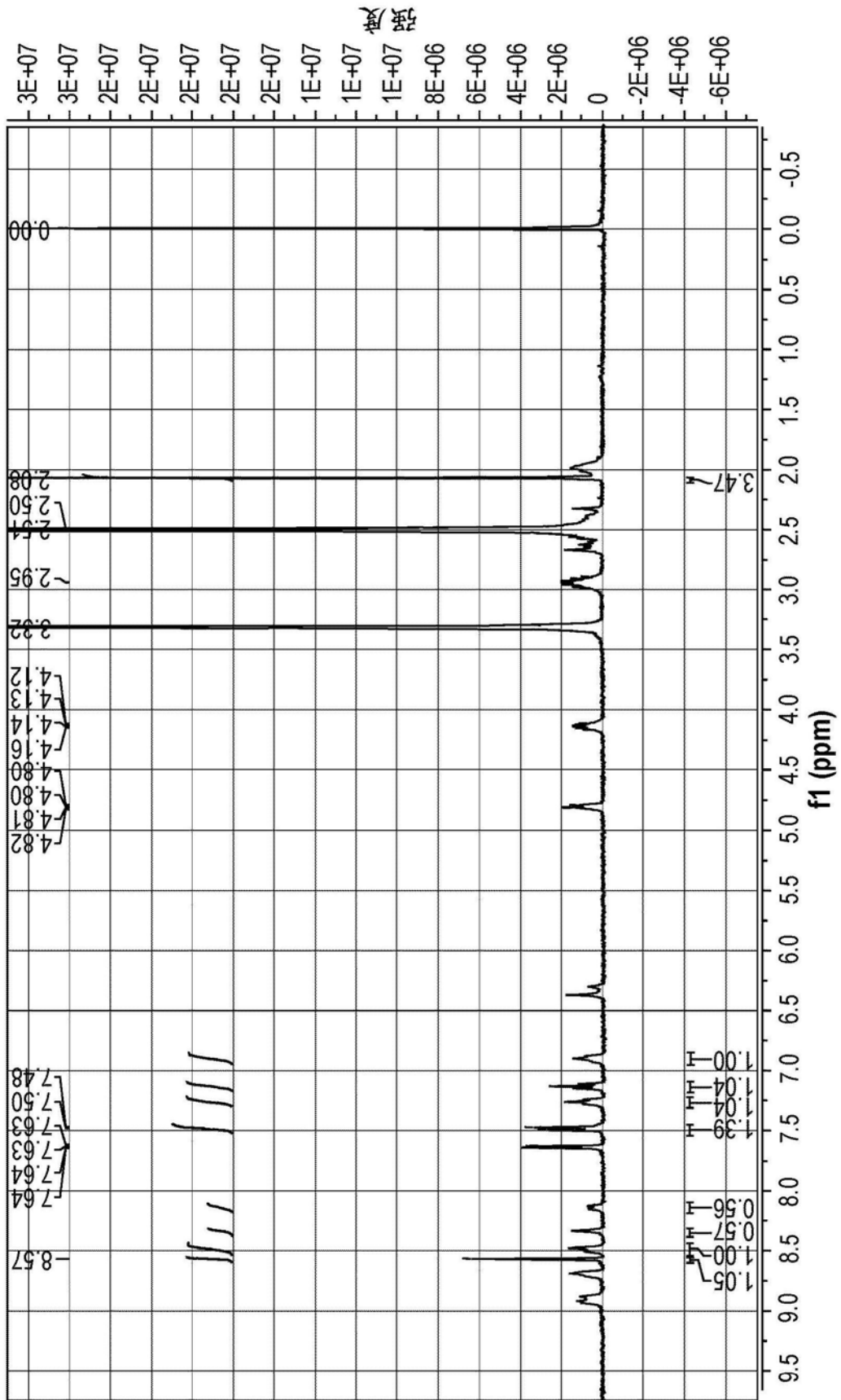


图19

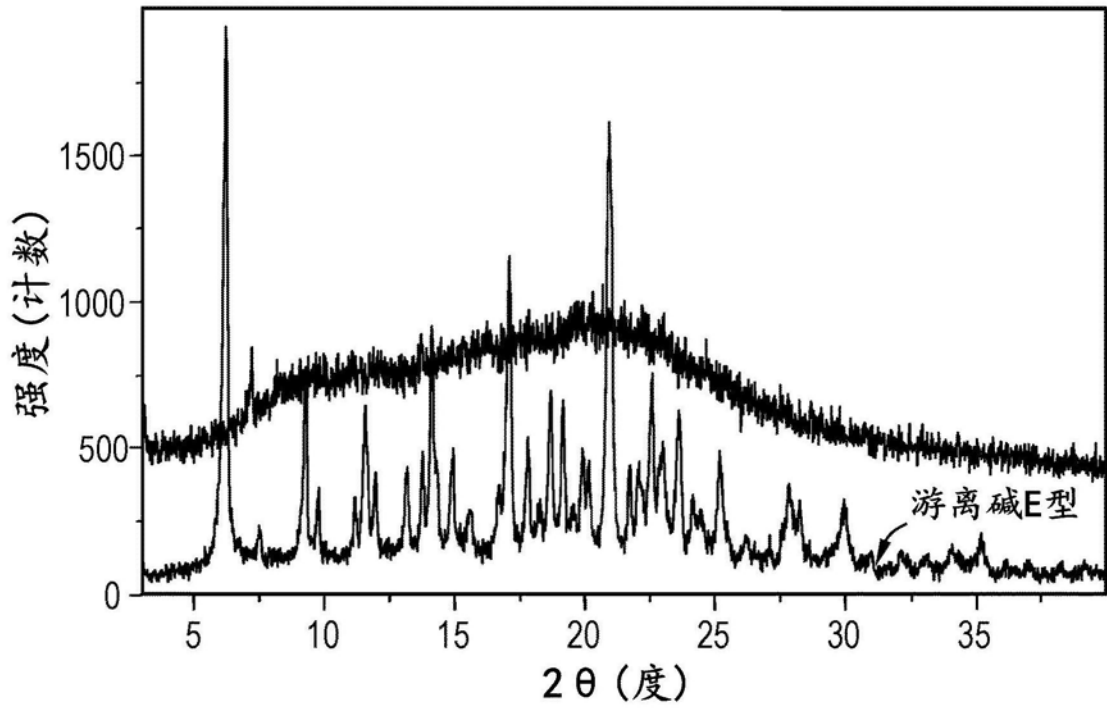


图20

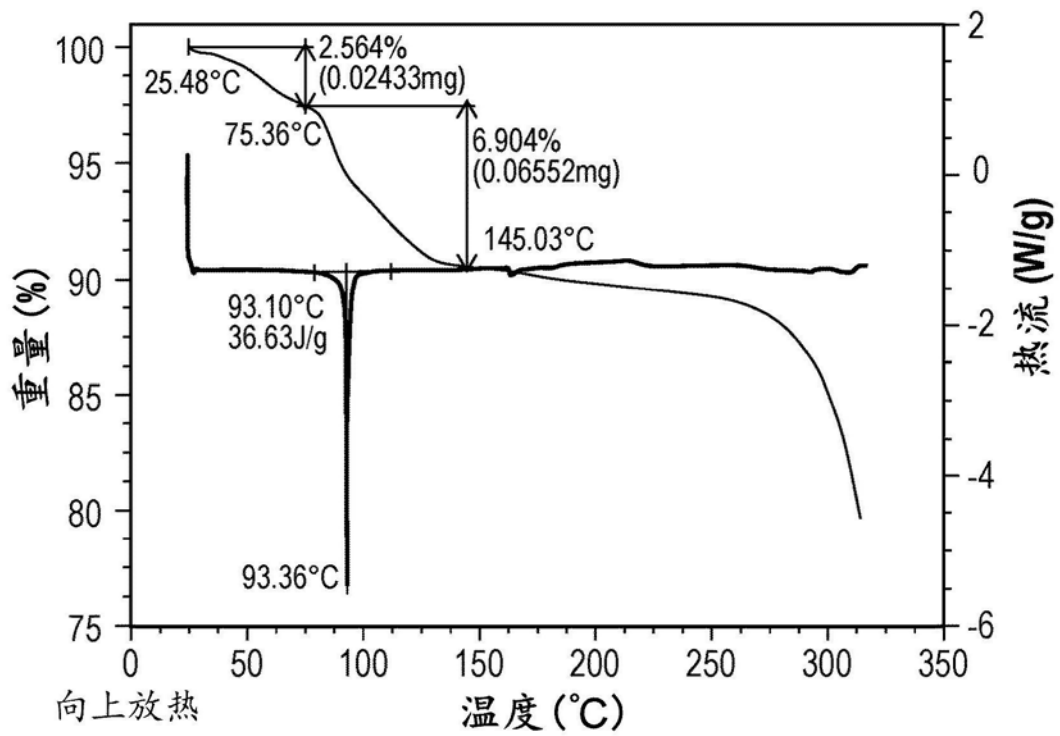


图21

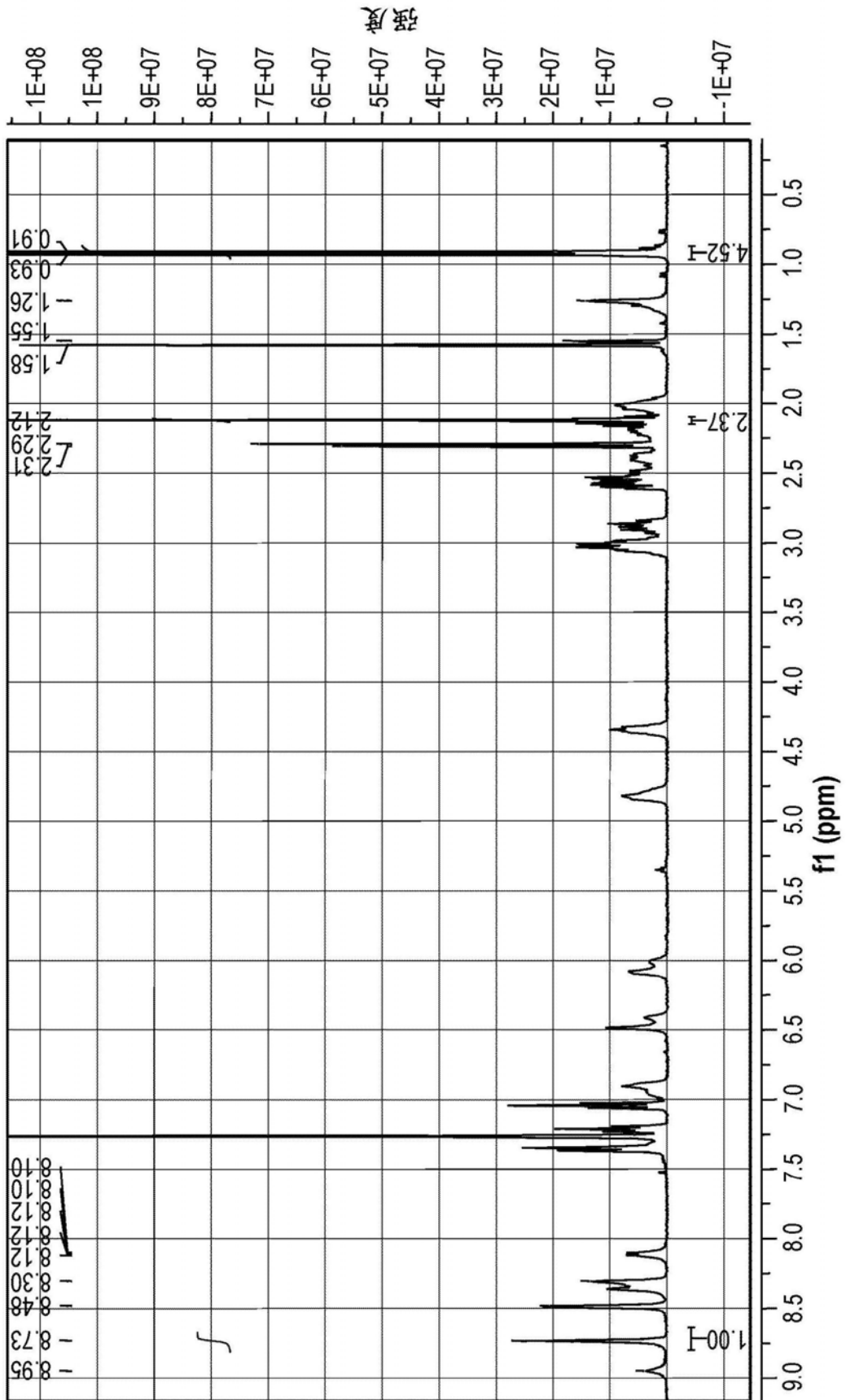


图22

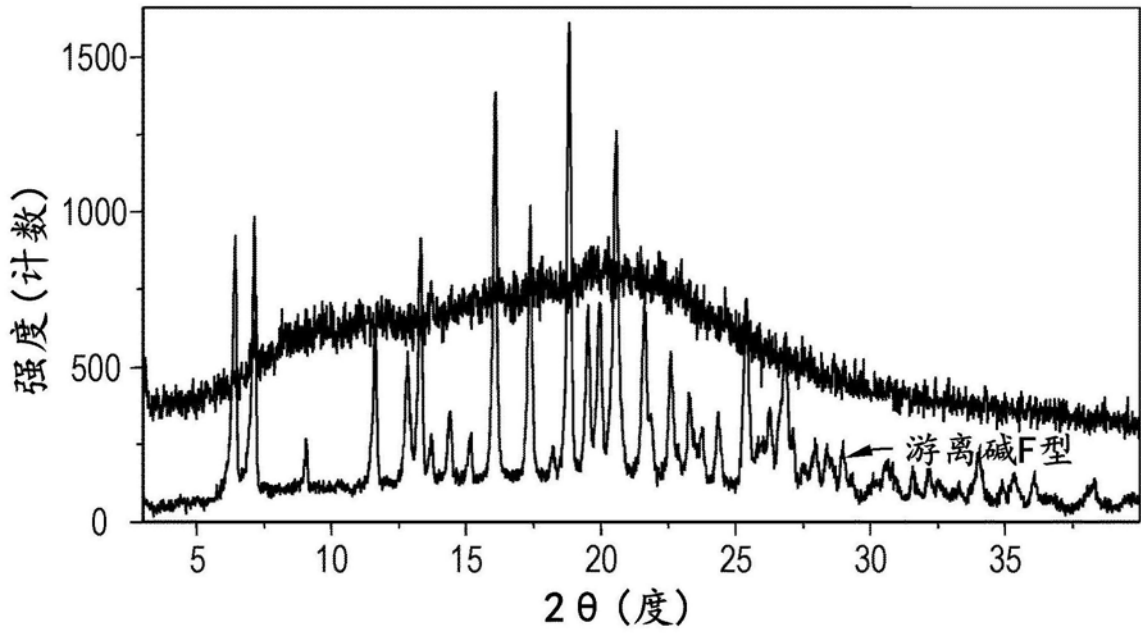


图23

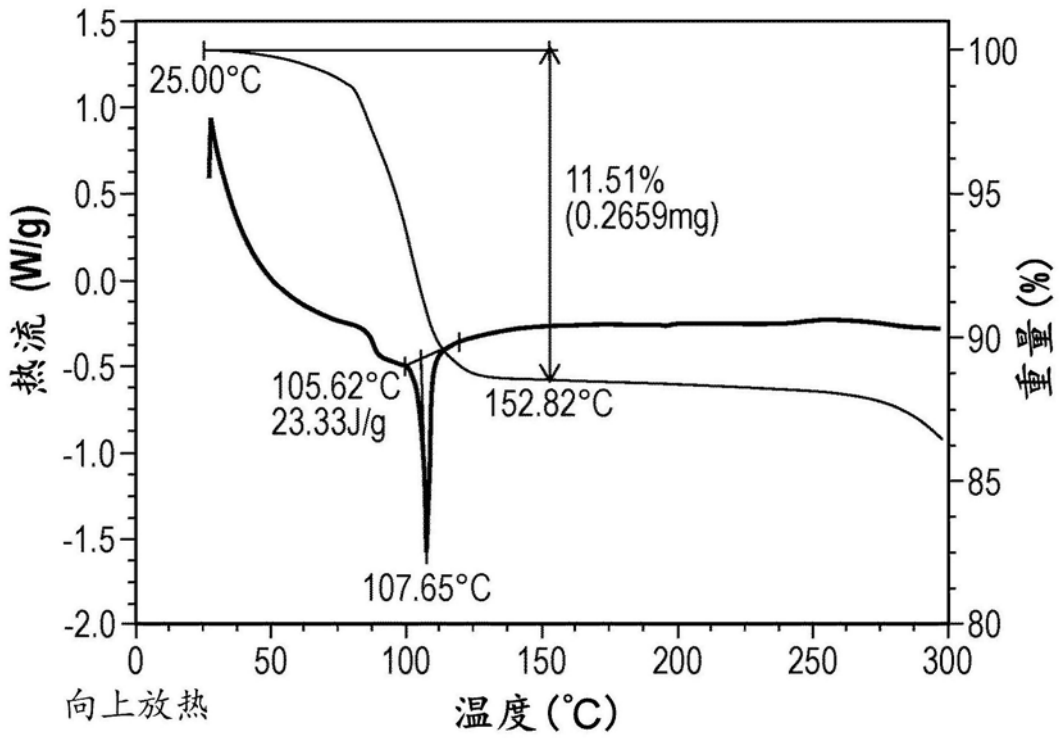


图24

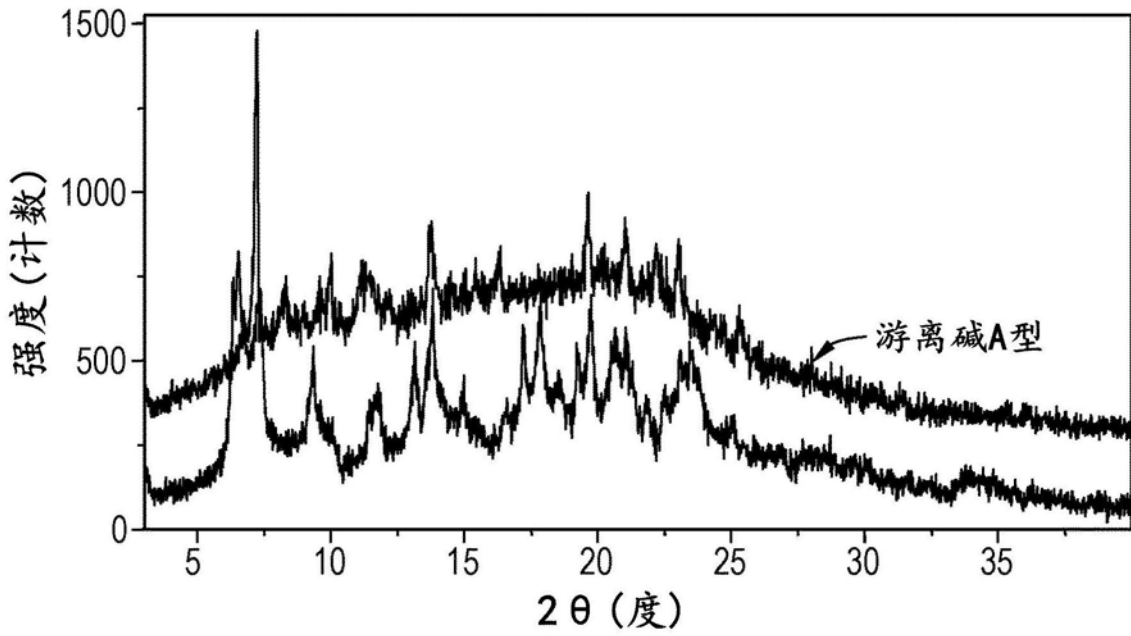


图25

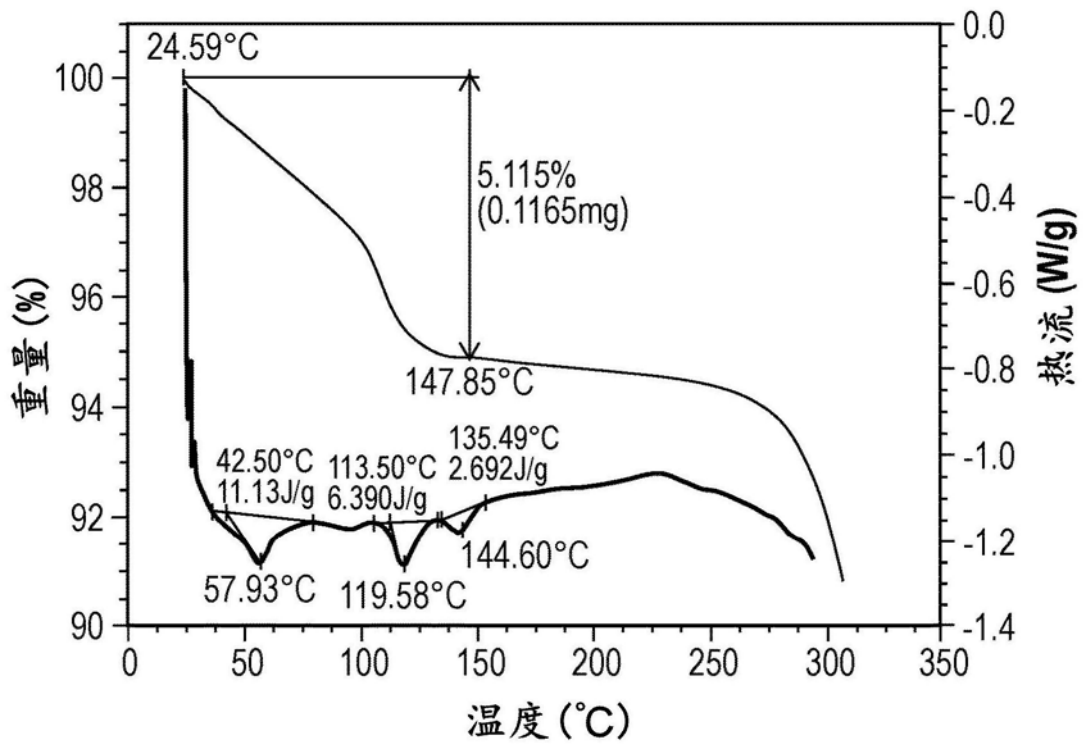


图26

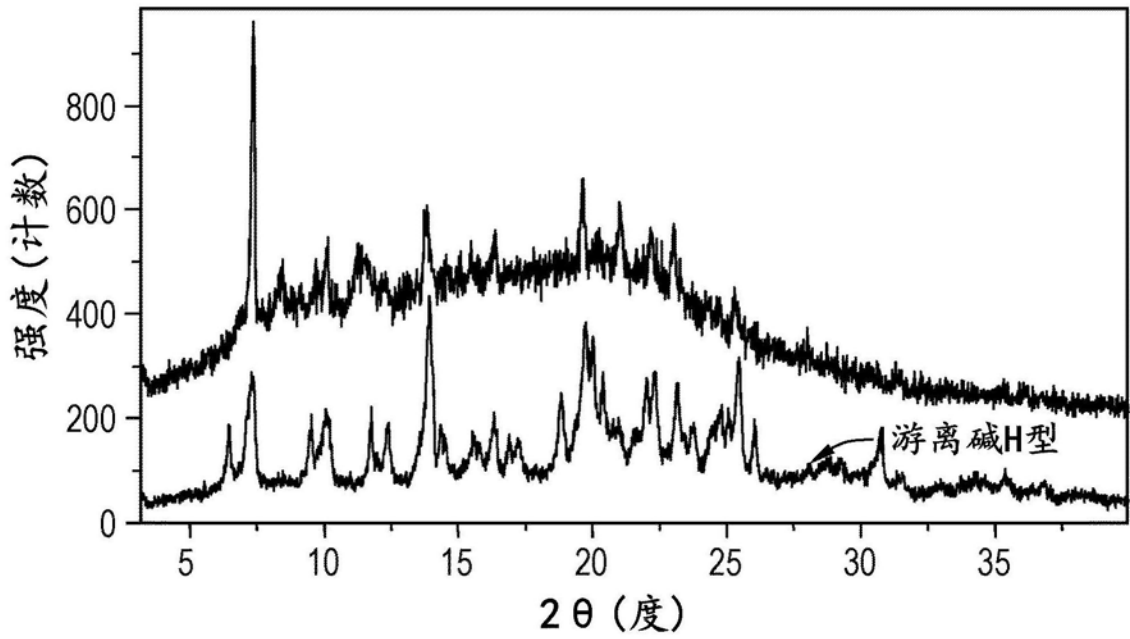


图27

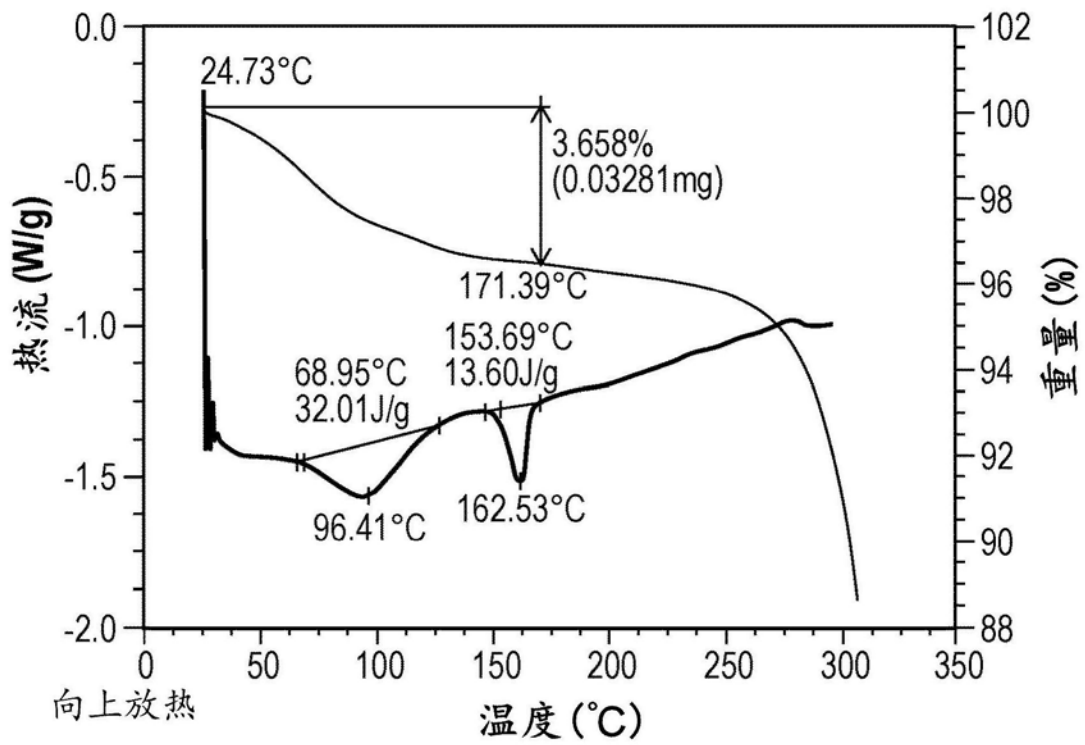


图28

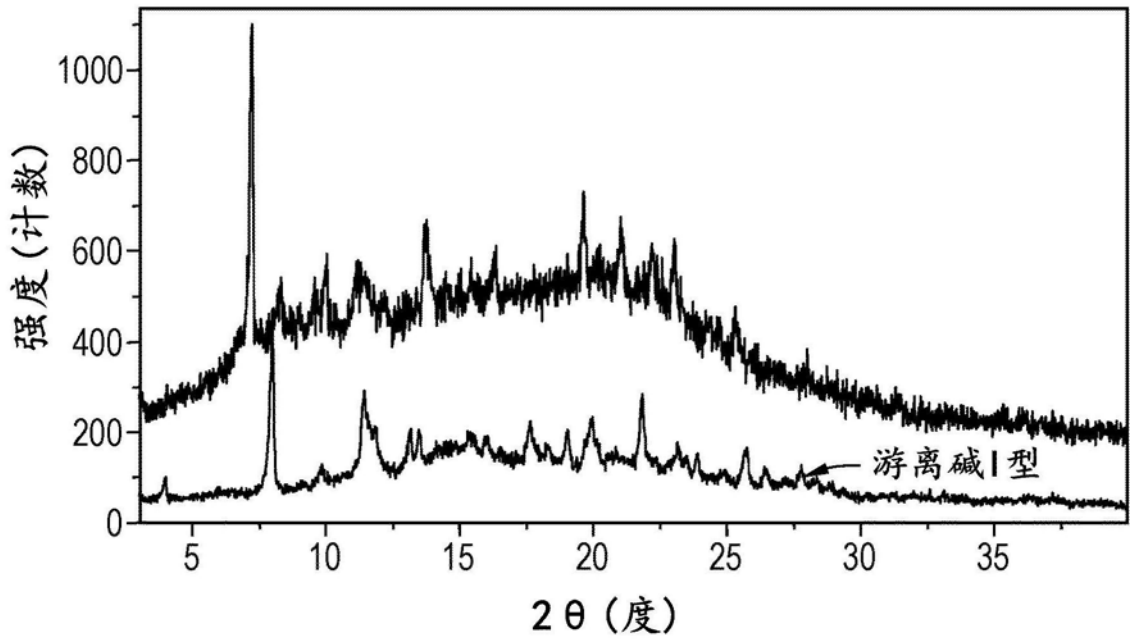


图29

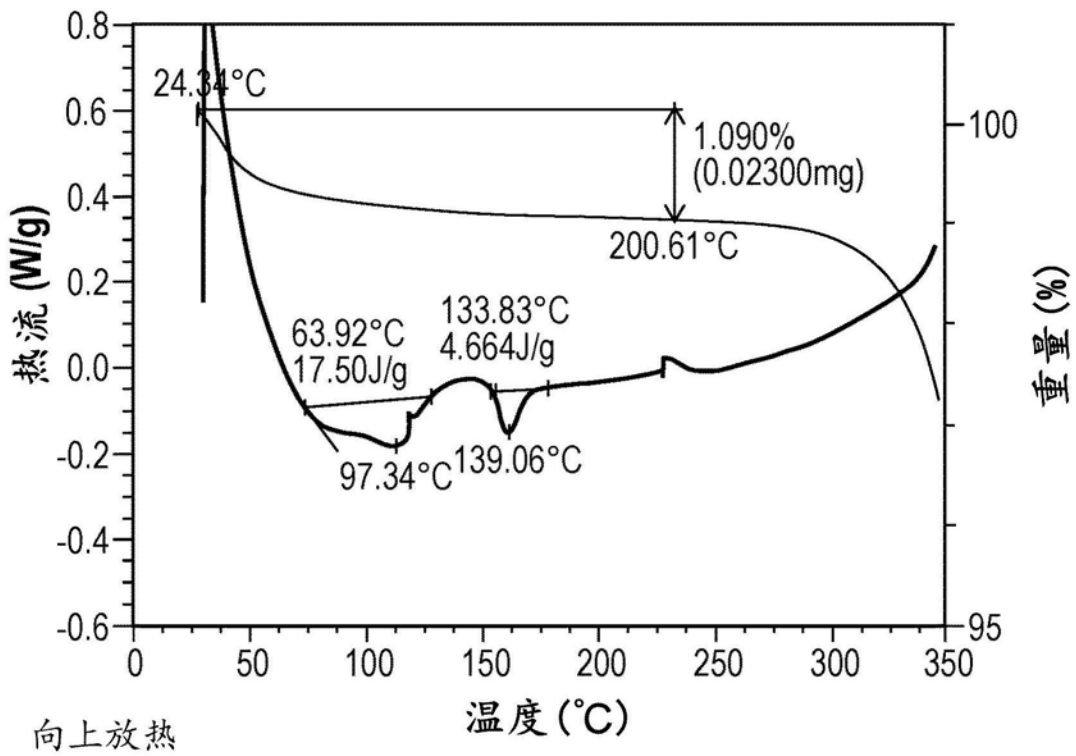


图30

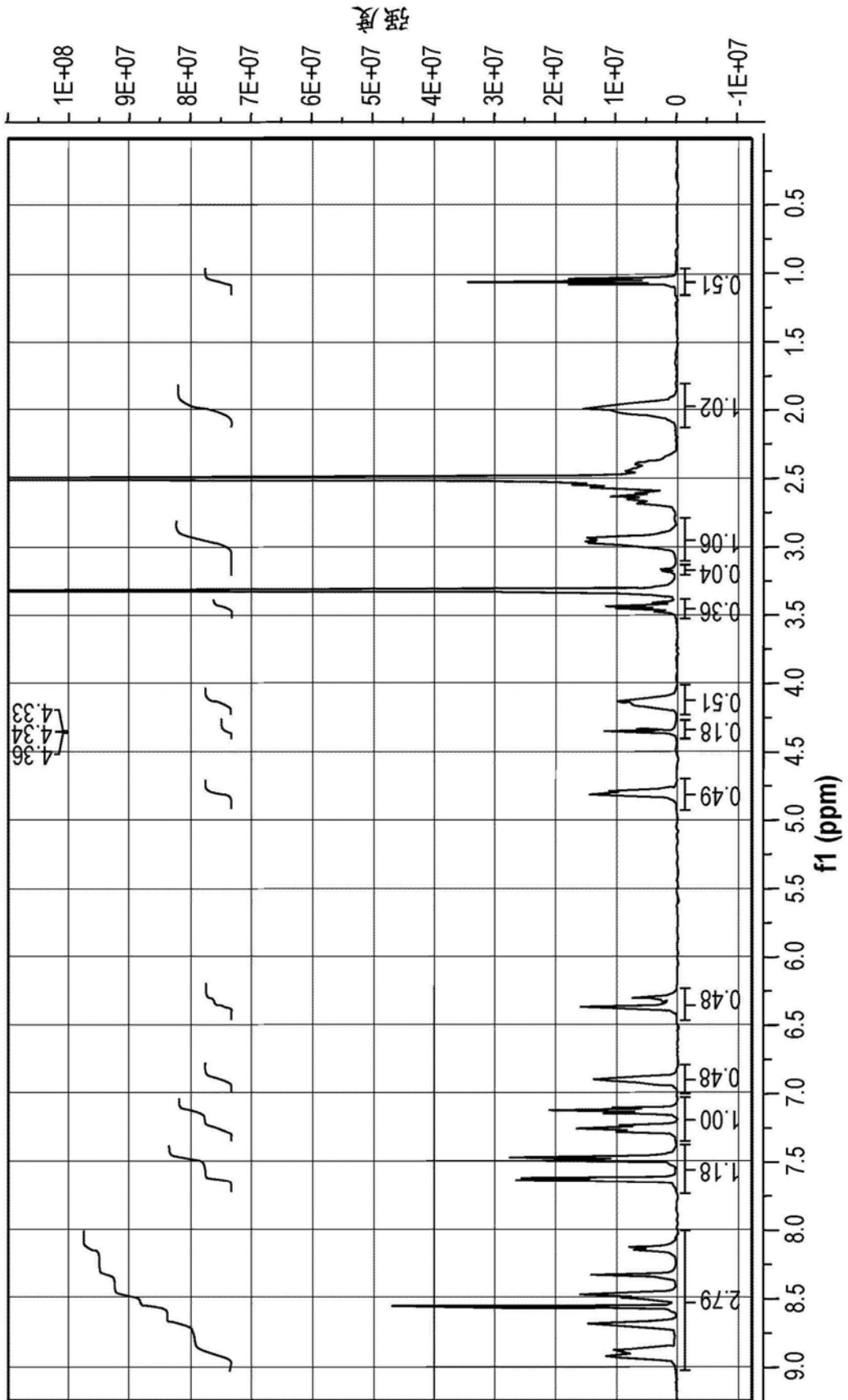


图31

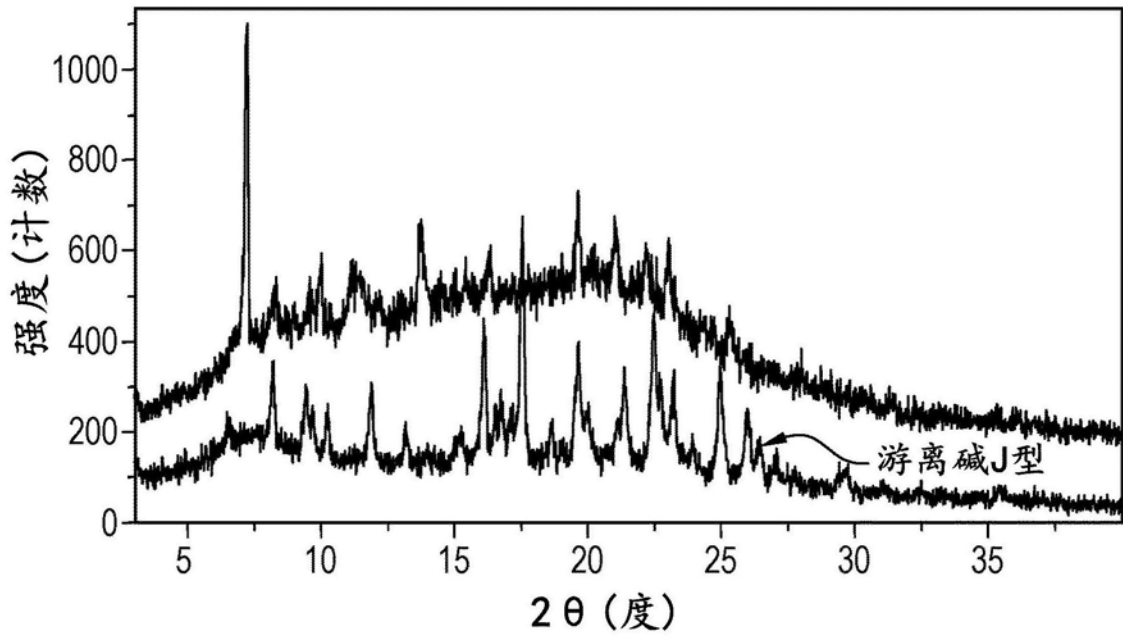


图32

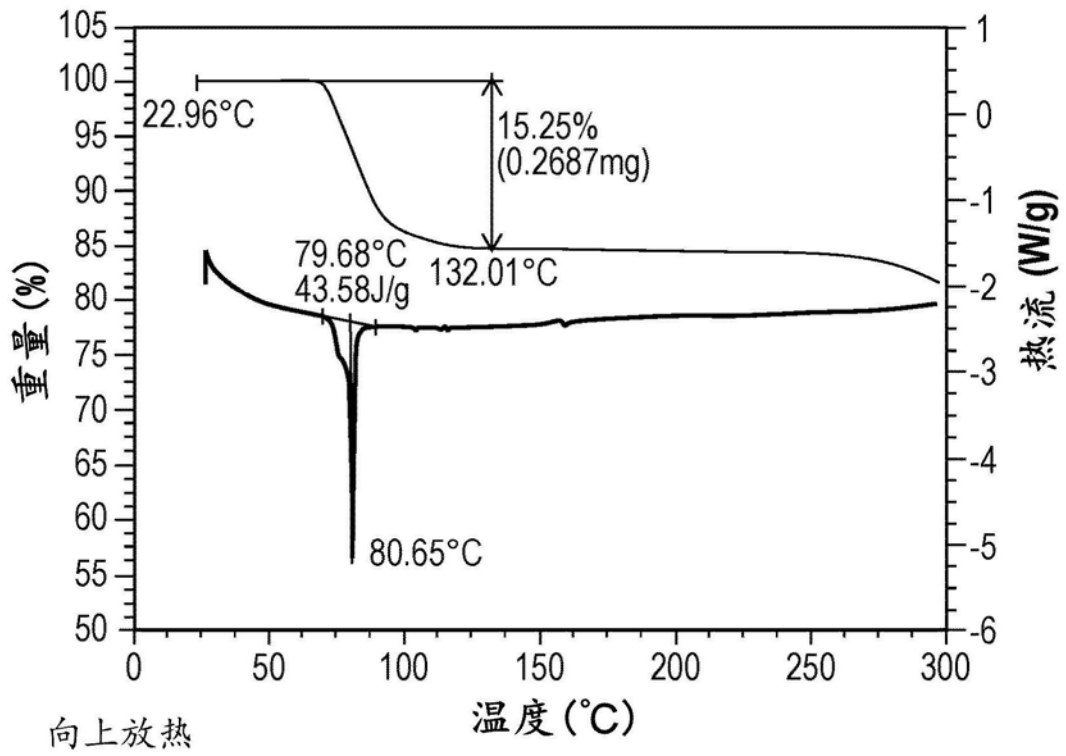


图33

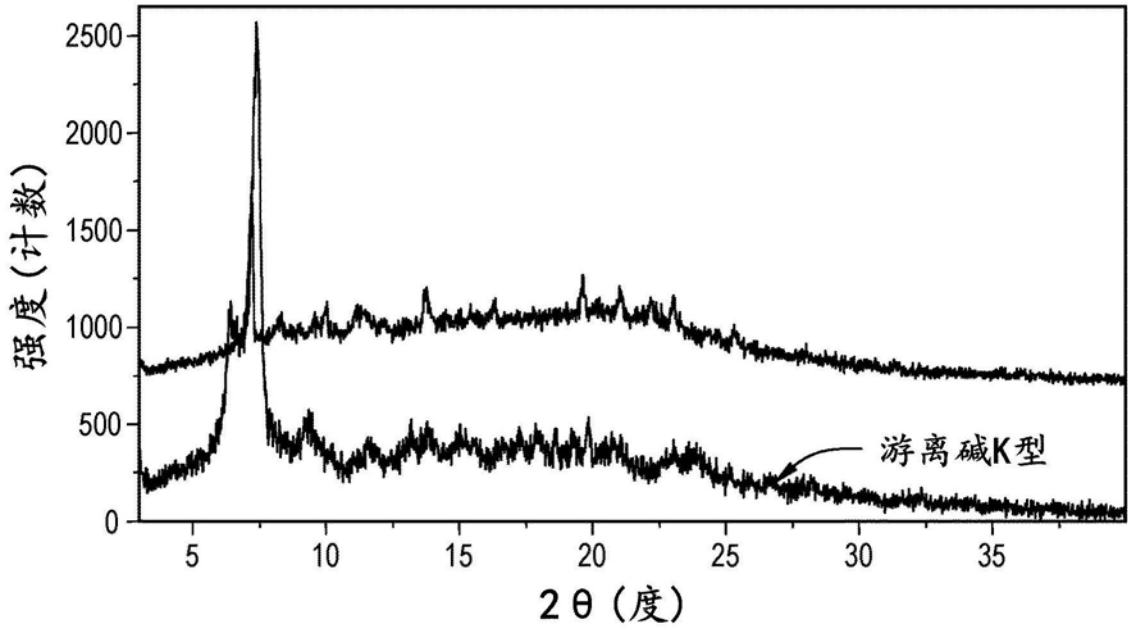


图34

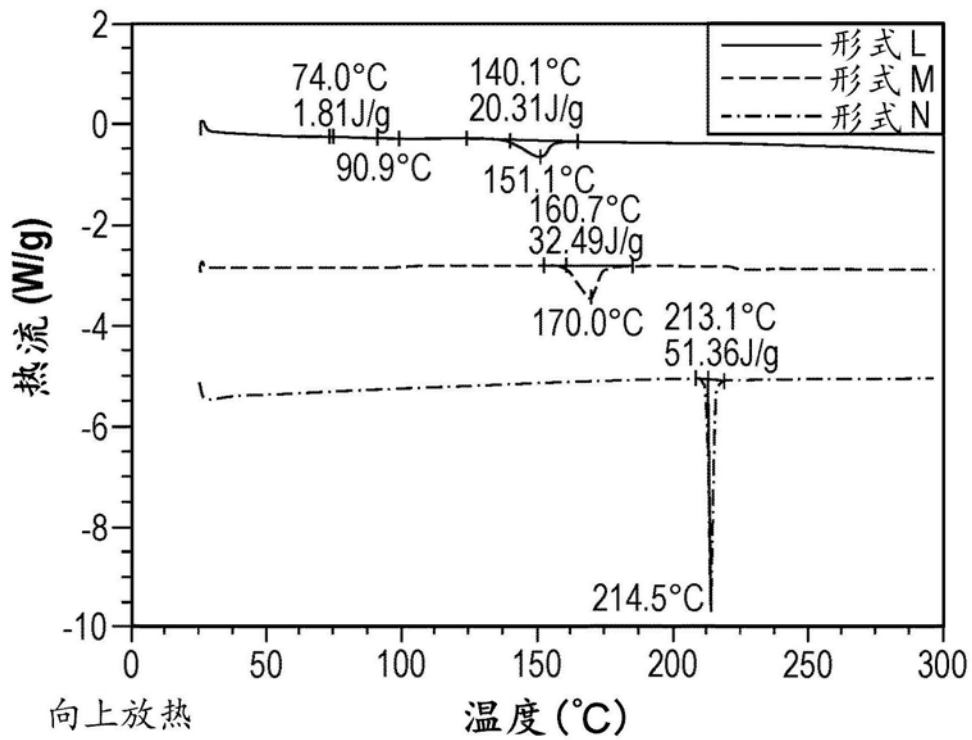


图35

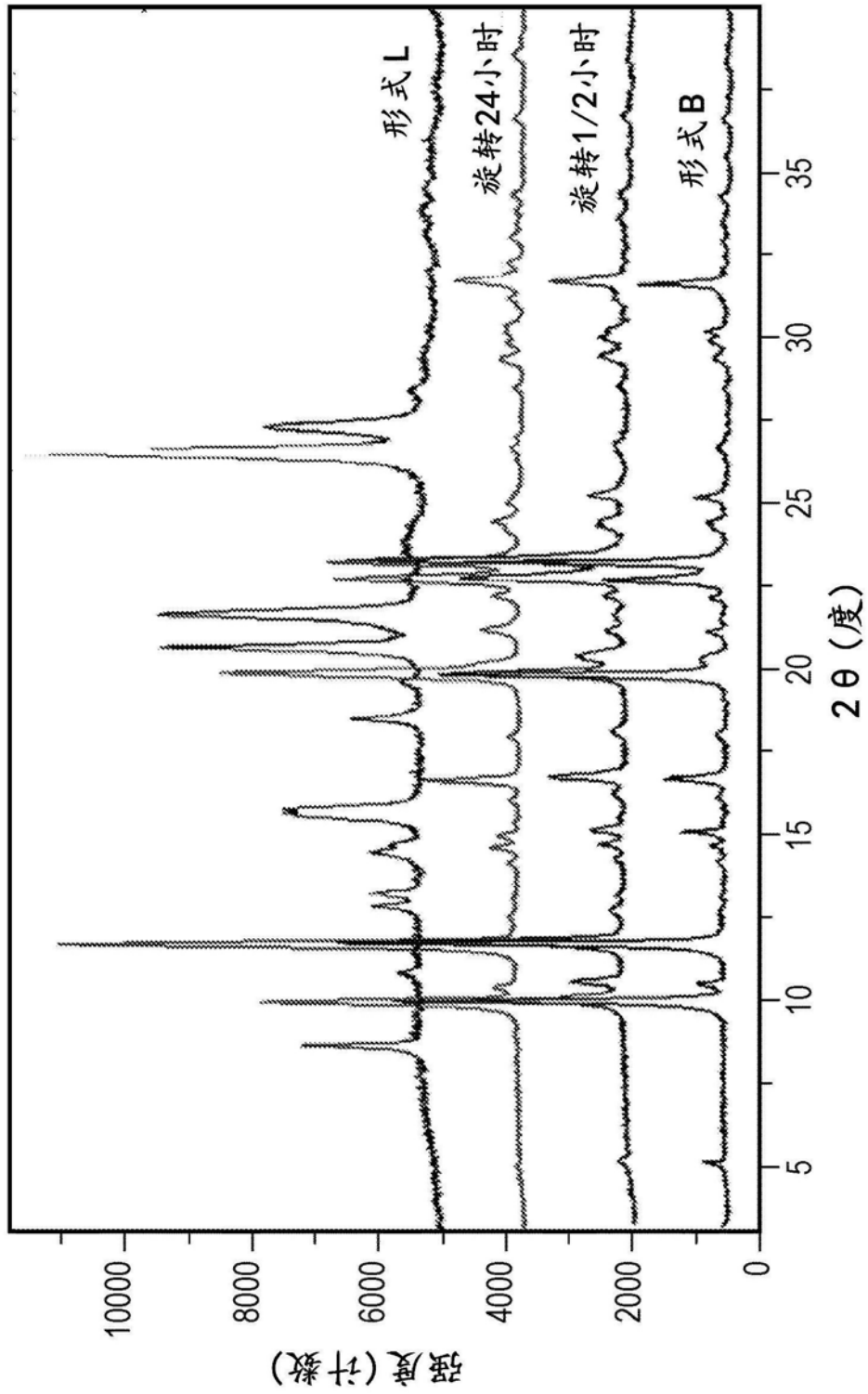


图36

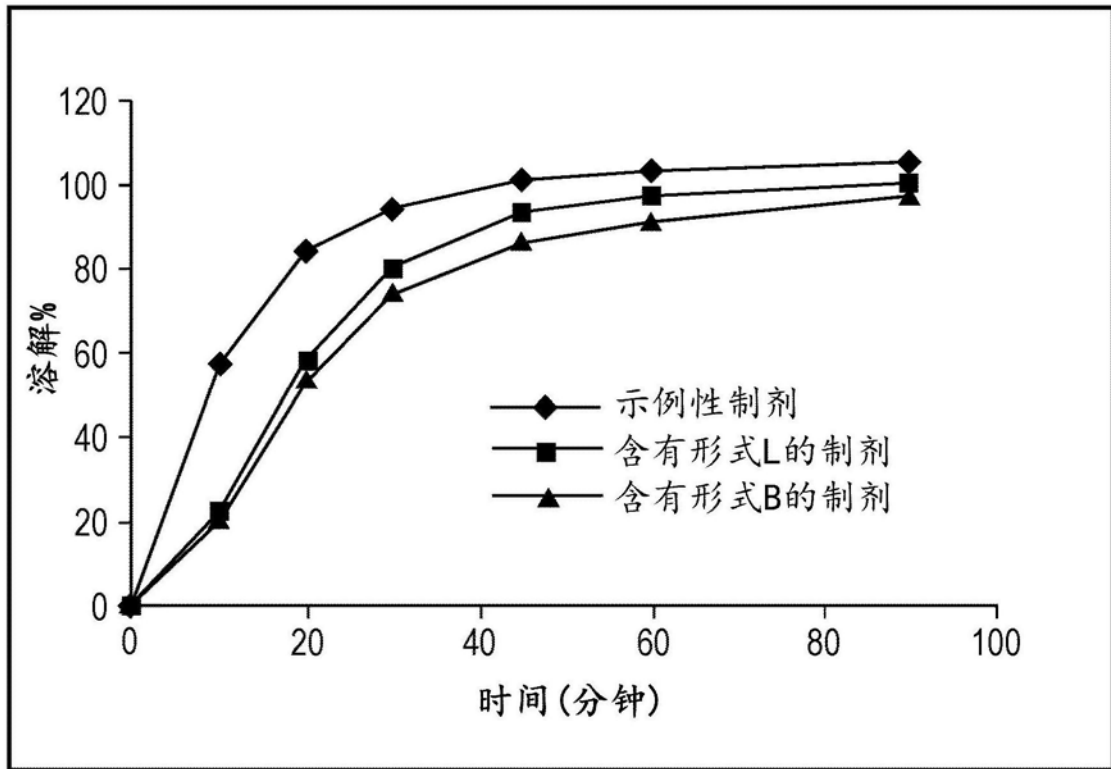


图37