



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113423468 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

(21) 申请号 202080013966.2

(22) 申请日 2020.03.19

(30) 优先权数据

62/821,203 2019.03.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/023530 2020.03.19

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/191140 EN 2020.09.24

(71) 申请人 庄信万丰股份有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 克利夫顿·汉密尔顿

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理有限公司 11205

代理人 杨贝贝 臧建明

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 47/58 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

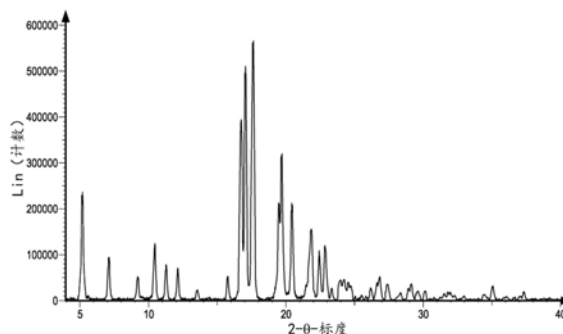
权利要求书2页 说明书10页 附图16页

(54) 发明名称

塞利尼索的共晶体形式

(57) 摘要

本发明涉及塞利尼索的共晶体形式;更具体地,涉及具有琥珀酸作为共形成物的两种共晶体形式以及具有香草醛作为共形成物的一种共晶体形式。本公开还涉及用于制备塞利尼索的共晶体形式的方法。此外,本发明还涉及包含塞利尼索的共晶体形式的药物组合物以及使用塞利尼索的共晶体形式来治疗疾病的方法。



1. 一种塞利尼索的共晶体。
2. 根据权利要求1所述的塞利尼索的共晶体,其为塞利尼索与琥珀酸的共晶体。
3. 根据权利要求2所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体,其为塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I。
4. 根据权利要求3所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I,其具有一至三个热事件,所述一至三个热事件具有如通过差示扫描量热法所测量的在约121°C、146°C和161°C处的起点。
5. 根据权利要求3所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I,其特征在于具有选自约5.2、16.7、17.0、17.6和19.7°2θ的一个或多个X-射线粉末衍射峰。
6. 根据权利要求3所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I,其特征在于具有选自约5.2、16.7、17.0、17.6和19.7°2θ的两个或更多个X-射线粉末衍射峰。
7. 根据权利要求2所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体,其为塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II。
8. 根据权利要求7所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II,其具有热事件,所述热事件具有如通过差示扫描量热法所测量的在约155°C处的起点。
9. 根据权利要求7所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II,其特征在于具有选自约10.4、16.6、18.9和20.7°2θ的一个或多个X-射线粉末衍射峰。
10. 根据权利要求7所述的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II,其特征在于具有选自约10.4、16.6、18.9和20.7°2θ的两个或更多个X-射线粉末衍射峰。
11. 根据权利要求1所述的塞利尼索的共晶体,其为塞利尼索与香草醛的共晶体。
12. 根据权利要求11所述的塞利尼索与香草醛的共晶体,其为塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。
13. 根据权利要求12所述的塞利尼索与香草醛的共晶体形式I,其特征在于具有选自约12.6、15.8和19.0°2θ的一个或多个X-射线粉末衍射峰。
14. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上有效量的根据权利要求2或权利要求11所述的塞利尼索的共晶体以及药学上可接受的赋形剂。
15. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上有效量的根据权利要求3、权利要求7或权利要求12所述的塞利尼索的共晶体以及药学上可接受的赋形剂。
16. 一种治疗患者的疾病的方法,所述方法包括将根据权利要求15所述的药物组合物施用给对其有需要的患者。
17. 一种用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的方法,所述方法包括:
 - a) 将处于甲酸乙酯中的饱和塞利尼索溶液和饱和琥珀酸溶液以约 $1_{\text{处于甲酸乙酯中的塞利尼索}} : 1_{\text{处于甲酸乙酯中的琥珀酸}}$ mL的比率混合,以形成处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸的混合溶液;
 - b) 以约 $1_{\text{处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸的混合溶液}} : 0.25\text{mmol}_{\text{固体塞利尼索}} : 0.375\text{mmol}_{\text{固体琥珀酸}}$ 的比率向所述处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸的混合溶液添加固体塞利尼索和固体琥珀酸;
 - c) 将所述混合溶液与所添加的塞利尼索和琥珀酸浆化;以及
 - d) 使所述溶液冷却以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述浆化在约60°C处发生约4小时。
19. 根据权利要求17所述的方法,其中所述冷却是在约-5°C至10°C处进行的。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述冷却是在约0°C处进行的。

21. 根据权利要求17所述的方法,所述方法还包括通过过滤来分离出所述塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I,并且将其在约45°C处风干约2-3小时。

22. 一种用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的方法,所述方法包括:

a) 将塞利尼索溶液和琥珀酸溶液混合,其中所述塞利尼索或琥珀酸溶液的溶剂选自甲酸乙酯、甲醇、1-丙醇、乙酸乙酯、异丙醇和丙酮、或它们的混合物;以形成塞利尼索和琥珀酸的混合溶液,其中 $\text{mmol塞利尼索}:\text{mmol琥珀酸}:\text{mL用于塞利尼索的溶剂}:\text{mL用于琥珀酸的溶剂}$ 的比率为约 $1\text{mmol}_{\text{塞利尼索}}:1-1.5\text{mmol}_{\text{琥珀酸}}:3-4\text{mL}_{\text{用于塞利尼索的溶剂}}:3-4\text{mL}_{\text{用于琥珀酸的溶剂}}$;

b) 向所述塞利尼索和琥珀酸的混合溶液添加反溶剂,其中 $\text{mL对于塞利尼索和琥珀酸的混合溶液}:\text{mL反溶剂}$ 的比率为约 $1\text{mL}_{\text{对于塞利尼索和琥珀酸的混合溶液}}:2-4\text{mL}_{\text{反溶剂}}$;以及

c) 使步骤b)的混合物冷却以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II。

23. 根据权利要求22所述的方法,所述方法还包括通过将所述塞利尼索或所述琥珀酸溶解于单一溶剂或体积比率为约3:1至9:1的溶剂混合物中来制备所述塞利尼索溶液和所述琥珀酸溶液。

24. 根据权利要求22所述的方法,其中所述溶剂为1-丙醇、1-丙醇和甲醇、乙酸乙酯和甲醇、或者甲酸乙酯和甲醇的混合物。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中通过将所述塞利尼索溶解于1-丙醇和甲醇或者乙酸乙酯和甲醇的混合物中来制备所述塞利尼索溶液。

26. 根据权利要求23所述的方法,其中通过将所述琥珀酸溶解于1-丙醇或者1-丙醇和甲醇或者乙酸乙酯和甲醇的混合物中来制备所述琥珀酸溶液。

27. 根据权利要求22所述的方法,其中所述反溶剂为 C_5H_{12} 至 C_8H_{18} 的烷烃。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述烷烃为 C_7H_{16} (庚烷)。

29. 根据权利要求22所述的方法,其中所述反溶剂的添加是在约室温处进行的。

30. 根据权利要求22所述的方法,其中所述冷却步骤是在约-5°C至10°C处进行的。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述冷却步骤是在约0°C至5°C处进行的。

32. 根据权利要求22所述的方法,所述方法还包括通过过滤来分离出所述塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II,并且将其在约45°C处真空干燥约8-12小时。

33. 一种用于制备塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的方法,所述方法包括:

a) 将溶解于四氢呋喃中的塞利尼索溶液和香草醛溶液以约 $1_{\text{处于四氢呋喃中的塞利尼索}}:1_{\text{处于四氢呋喃中的香草醛}}$ 的比率混合,以形成处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液;

b) 以约 $1\text{mL}_{\text{处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液}}:0.25\text{mmol}_{\text{固体塞利尼索}}:0.26\text{mmol}_{\text{固体香草醛}}$ 的比率向所述处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液添加固体塞利尼索和固体香草醛;

c) 将所述混合溶液与所添加的塞利尼索和香草醛浆化;以及

d) 使所述溶液冷却以得到塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述浆化在约60°C处发生约4小时。

35. 根据权利要求33所述的方法,其中所述冷却是在约-5°C至10°C处进行的。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述冷却是在约0°C处进行的。

37. 根据权利要求33所述的方法,所述方法还包括通过过滤来分离出所述塞利尼索与香草醛的共晶体形式I,并且将其在约45°C处风干约2-3小时。

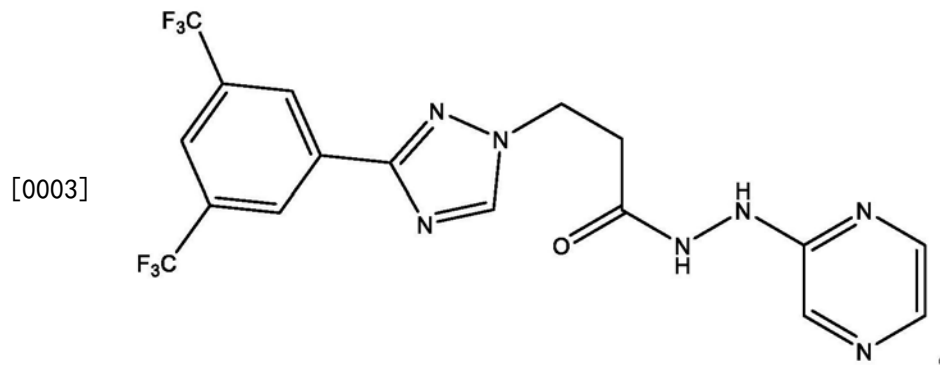
塞利尼索的共晶体形式

技术领域

[0001] 本发明涉及塞利尼索的共晶体形式；尤其是琥珀酸或香草醛作为共晶形成物（共形成物（coformer））。此外，本公开还涉及用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式以及塞利尼索与香草醛的共晶体形式的方法。此外，本公开还涉及包含这些形式的药物组合物以及使用这些形式来治疗疾病的方法。

背景技术

[0002] 塞利尼索可口服，其为在多种癌细胞类型中过表达的CRM1（染色体区域维持1蛋白，称为输出蛋白1或XP01）的小分子抑制剂，因此其可用于治疗与CRM1相关联的疾病，诸如癌症。塞利尼索不可逆地钝化CRM1-介导的核输出的货物蛋白诸如肿瘤抑制蛋白（TSP），包括p53、p21、BRCA1/2、pRB、FOXO和其他生长调节蛋白。因此，塞利尼索在选择性抑制核输出（SINE）方面的活性恢复内源性肿瘤抑制过程以选择性地消除肿瘤细胞，同时保留正常细胞。塞利尼索具有化学名（Z）-3-（3-（3,5-双（三氟甲基）苯基）-1H-1,2,4-三唑-1-基）-N'-（吡嗪-2-基）丙烯酰胺，以及以下结构：



[0004] 塞利尼索以商品名 XPOVIO[®]销售。XPOVIO[®]被指示与地塞米松联合用于治疗患有复发性或难治性多发性骨髓瘤（RRMM）的成人患者，该成人患者已接受至少四种先前治疗，并且该成人患者的疾病对于至少两种蛋白酶体抑制剂、至少两种免疫调节剂和抗-CD38单克隆抗体而言是难治性的。

[0005] 还预期塞利尼索可用于治疗急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、子宫内膜癌、肉瘤、脂质体肉瘤、胶质瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、脑癌、宫颈癌、卵巢癌、头颈癌、足部溃疡、急性淋巴细胞白血病、结肠直肠癌和里克特的转变（SIRRT）。

[0006] 塞利尼索在美国专利8,999,996和9,714,226中有所描述。塞利尼索的固体形式在美国专利10,519,139（四种图案A-D）以及美国专利公布2019/0023693（无定形和十四种图案α-ξ）和2019/0336499（十七种图案T1-T17）中有所描述。没有参考文献描述由其中存在琥珀酸或香草醛的反应所产生的任何图案。此外，这些参考文献均未公开塞利尼索的共晶体；更具体地，塞利尼索与琥珀酸或香草醛的共晶体。

发明内容

[0007] 本发明涉及塞利尼索的共晶体形式；更具体地，涉及具有琥珀酸作为共形成物的两种共晶体形式以及具有香草醛作为共形成物的一种共晶体形式。本公开还涉及用于制备塞利尼索的共晶体形式的方法。此外，本发明还涉及包含塞利尼索的共晶体形式的药物组合物以及使用塞利尼索的共晶体形式来治疗疾病的方法。

附图说明

- [0008] 图1表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的XRPD图案。
- [0009] 图2表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I、琥珀酸以及塞利尼索的XRPD图案的比较。
- [0010] 图3是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的DSC曲线图。
- [0011] 图4是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的TGA曲线图。
- [0012] 图5是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的DVS曲线图。
- [0013] 图6是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的¹H NMR光谱。
- [0014] 图7涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的FT-IR光谱。
- [0015] 图8涉及塞利尼索和琥珀酸的物理非结合混合物的FT-IR光谱。
- [0016] 图9表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的XRPD图案。
- [0017] 图10表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II、琥珀酸以及塞利尼索的XRPD图案的比较。
- [0018] 图11示出了塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的DSC和TGA曲线图。
- [0019] 图12是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的¹H NMR光谱。
- [0020] 图13是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的DVS曲线图。
- [0021] 图14涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的FT-IR光谱。
- [0022] 图15表示塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的XRPD图案。
- [0023] 图16表示塞利尼索与香草醛的共晶体形式I、香草醛以及塞利尼索的XRPD图案的比较。

具体实施方式

[0024] 呈现以下描述以使本领域普通技术人员能够制备和使用各种实施方案。具体设备、技术和应用的描述仅作为示例提供。对本文所述的示例的各种修改对于本领域的普通技术人员将清楚可见，并且在不脱离各种实施方案的实质和范围的情况下，本文所述的一般原理可应用于其他示例和应用。因此，各种实施方案不旨在限于本文所描述和示出的示例，而是应符合与权利要求书一致的范围。

[0025] 如本文所用并且除非另外指明，否则术语“约”和“大约”在与数值或数值范围（所述数值或数值范围用于表征特定固体形式，例如特定温度或温度范围，诸如描述DSC或TGA热事件，包括例如熔融、脱水、去溶剂化或玻璃化转变事件；质量变化，诸如作为温度或湿度的函数的质量变化；溶剂或水含量，其以例如质量或百分比表示；或峰位置，诸如在IR或拉曼光谱或XRPD的分析中）结合使用时指示该数值或数值范围可偏差至本领域的普通技术人员认为合理的程度，同时仍然描述该特定固体形式。

[0026] 如本文所用并且除非另外指明,否则“共晶体”和“共晶体体系”是指由两种或更多种不同的共形成物分子化合物以特定化学计量比构成的固体材料,它们通过可利用超分子合成方法设计的非共价相互作用来发生相互作用。所述共晶体(其中至少一种组分为塞利尼索并且共形成物为第二药学上可接受的化合物)被称为药物塞利尼索与共形成物的共晶体。

[0027] 如本文所用并且除非另外指明,否则术语“药物组合物”旨在包含药学上有效量的处于本发明共晶体中的塞利尼索以及药学上可接受的赋形剂。如本文所用,术语“药物组合物”包括药物组合物,诸如片剂、丸剂、散剂、液体剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂或注射制剂。

[0028] 如本文所用并且除非另外指明,否则本文所用的术语“结晶”和相关术语当用于描述化合物、物质、修饰物、材料、组分或产物时意指化合物、物质、修饰物、材料、组分或产物基本上结晶,如通过X-射线衍射所确定的。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams and Wilkins,Baltimore,Md.(2005);The United States Pharmacopeia,第23版,1843-1844(1995)。

[0029] 如本文所用并且除非另外指明,否则术语“赋形剂”是指药学上可接受的有机或无机载体物质。赋形剂可为与药物的活性成分一起配制的天然或合成物质,其被包括在内以用于包含强效活性成分(因此通常称为“增量剂”,“填充剂”或“稀释剂”)增量制剂,或赋予最终剂型中活性成分以治疗增强作用,诸如促进药物吸收或溶解。赋形剂还可用于制备过程中,以有助于处理活性物质,诸如通过促进粉末流动性或不粘特性,以及有助于体外稳定性,诸如防止在预期储存寿命内变性。

[0030] 如本文所用并且除非另外指明,否则术语“患者”是指已成为治疗、观察或实验对象的动物,优选地哺乳动物,最优选地人。优选地,患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。此外,患者可能没有表现出待治疗和/或预防的障碍、疾病或病症的任何症状,但被医师、临床医生或其他医疗专业人员认为具有发展所述障碍、疾病或病症的风险。

[0031] 如本文所用并且除非另外指明,否则术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指根除或改善疾病或障碍,或与疾病或障碍相关联的一个或多个症状。在某些实施方案中,该术语是指使由向患有此类疾病或障碍的患者施用一种或多种治疗剂而引起的疾病或障碍的传播或恶化最小化。在一些实施方案中,该术语是指在疾病症状发作后,与或不与其他附加活性剂一起施用本文提供的化合物。

[0032] 本发明的具体实施方案涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式;更具体地,分别涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I和II。本发明的另一个具体实施方案涉及塞利尼索与香草醛的共晶体形式;更具体地,分别涉及塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I和II以及塞利尼索与香草醛的共晶体形式I是无水的。

[0033] 本发明还涉及用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I和II的方法。

[0034] 用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的根据本发明的另一个实施方案,包括

[0035] a) 将处于甲酸乙酯中的饱和塞利尼索溶液和饱和琥珀酸溶液以约 1_{处于甲酸乙酯中的塞利尼索}:1_{处于甲酸乙酯中的琥珀酸} mL 的比率混合,以形成处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸

的混合溶液；

[0036] b) 以约 1mL _{处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸的混合溶液}： 0.25mmol _{固体塞利尼索}： 0.375mmol _{固体琥珀酸}的比率向所述处于甲酸乙酯中的塞利尼索和琥珀酸的混合溶液添加固体塞利尼索和固体琥珀酸；

[0037] c) 将所述混合溶液与所添加的塞利尼索和琥珀酸浆化；以及

[0038] d) 使所述溶液冷却以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I。

[0039] 用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的前述方法的另一个实施方案为其中浆化在约 60°C 处发生约4小时。另一个实施方案为其中冷却是在约 -5°C 至 10°C 处进行的；更具体地，在约 0°C 处进行的。在另一个实施方案中，所述方法还包括通过过滤来分离出塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I，并且将其在约 45°C 处风干约2-3h。另一个实施方案为其中塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I是1:1mol的比率的塞利尼索：琥珀酸。

[0040] 根据本发明的另一个实施方案为用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II，包括

[0041] a) 将塞利尼索溶液和琥珀酸溶液混合，其中所述塞利尼索或琥珀酸溶液的溶剂选自甲酸乙酯、甲醇、1-丙醇、乙酸乙酯、异丙醇和丙酮、或它们的混合物；以形成塞利尼索和琥珀酸的混合溶液，其中 mmol 塞利尼索： mmol 琥珀酸： mL 用于塞利尼索的溶剂： mL 用于琥珀酸的溶剂的比率为约 1mmol _{塞利尼索}： $1-1.5\text{mmol}$ _{琥珀酸}： $3-4\text{mL}$ _{用于塞利尼索的溶剂}： $3-4\text{mL}$ _{用于琥珀酸的溶剂}；

[0042] b) 向所述塞利尼索和琥珀酸的混合溶液添加反溶剂，其中 mL 对于塞利尼索和琥珀酸的混合溶液： mL 反溶剂的比率为约 1mL _{对于塞利尼索和琥珀酸的混合溶液}： $1-3\text{mL}$ _{反溶剂}；以及

[0043] c) 使步骤b)的混合物冷却以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II。

[0044] 用于制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的前述方法的另一个实施方案为其中用于溶解塞利尼索或琥珀酸的溶剂是单一溶剂或体积比率为约3:1至9:1的溶剂混合物。另一个实施方案为其中溶剂为1-丙醇、1-丙醇和甲醇、乙酸乙酯和甲醇、或者甲酸乙酯和甲醇的混合物；更具体地，1-丙醇和甲醇以及乙酸乙酯和甲醇的混合物。另一个实施方案为其中通过在约 $45-60^{\circ}\text{C}$ 处将塞利尼索溶解于溶剂中来制备塞利尼索溶液；更具体地，在约 $50-55^{\circ}\text{C}$ 处。另一个实施方案为其中通过在约 $45-60^{\circ}\text{C}$ 处将琥珀酸溶解于溶剂中来制备琥珀酸溶液；更具体地，在约 $50-55^{\circ}\text{C}$ 处。另一个实施方案为其中反溶剂为 C_5H_{12} 至 C_8H_{18} 的烷烃；更具体地， C_7H_{16} （庚烷）。另一个实施方案为其中反溶剂的添加是在约RT处进行的。另一个实施方案为其中冷却步骤是在约 -5°C 至 10°C 处进行的；更具体地，在约 0°C 至 5°C 处进行的。在另一个实施方案中，所述方法还包括通过过滤来分离出塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II，并且将其在约 45°C 处真空干燥约8-10h。另一个实施方案为其中塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II是2:3mol的比率的塞利尼索：琥珀酸。

[0045] 用于制备塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的根据本发明的另一个实施方案，包括

[0046] a) 将处于四氢呋喃中的饱和塞利尼索溶液和饱和香草醛溶液以约 1 _{处于四氢呋喃中的塞利尼索}： 1 _{处于四氢呋喃中的香草醛} mL 的比率混合，以形成处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液；

[0047] b) 以约 1mL _{处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液}： 0.25mmol _{固体塞利尼索}： 0.26mmol _{固体香草醛}的比率向所述处于四氢呋喃中的塞利尼索和香草醛的混合溶液添加固体塞利尼索和固体香草醛；

[0048] c) 将所述混合溶液与所添加的塞利尼索和香草醛浆化；以及

[0049] d) 使所述溶液冷却以得到塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。

[0050] 用于制备塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的前述方法的另一个实施方案为其中浆化在约60°C处发生约4小时。另一个实施方案为其中冷却是在约-5°C至10°C处进行的;更具体地,在约0°C处进行的。在另一个实施方案中,所述方法还包括通过过滤来分离出塞利尼索与香草醛的共晶体形式I,并且将其在约45°C处风干约2-3h。

[0051] 此外,本发明还涉及包含塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I或II或者塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的药物组合物,以及使用塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I或II或者塞利尼索与香草醛的共晶体形式I来治疗疾病的方法。可根据美国专利9,714,226(其以引用方式并入本文)来制备药物组合物,该药物组合物包含塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I或II或者塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。**XPOVIO[®]**(塞利尼索)目前可以20mg片剂获得。在每周第1天和第3天与地塞米松联合口服使用,**XPOVIO[®]**的推荐起始剂量为80mg。

[0052] 本公开提供了一种治疗疾病的方法,该方法包括将药物组合物施用给对其有需要的患者,所述药物组合物包含塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I或II或者塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。**XPOVIO[®]**(塞利尼索)被指示与地塞米松联合用于治疗患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)的成人患者,该成人患者已接受至少四种先前治疗,并且该成人患者的疾病对于至少两种蛋白酶体抑制剂、至少两种免疫调节剂和抗-CD38单克隆抗体而言是难治性的。

[0053] 实施例

[0054] 本文后面的实施例涉及本发明的实施方案。呈现这些实施例以使本领域普通技术人员能够制备和使用各种实施方案。具体设备、技术和应用的描述仅作为示例提供。对本文所述的示例的各种修改对于本领域的普通技术人员将是显而易见的,并且在不脱离各种实施方案的实质和范围的情况下,本文所述的一般原理可应用于其他示例和应用。因此,各种实施方案为本公开的示例,并且本公开不旨在限于本文描述和示出的实施例。

[0055] 分析技术

[0056] 使用配备有Cu K α 辐射源($\lambda=1.54\text{\AA}$)、9位样品夹持器和LYNXEYE超速检测器的Bruker D8 Advance获得XRPD图案。将样品置于具有圆顶的零背景的空气敏感硅板夹持器上以用于分析。本领域技术人员将认识到, $^{\circ}2\theta$ 值和相对强度值是通过测量数据执行峰搜索而生成的,并且d-间距值是由仪器使用Bragg方程从 $^{\circ}2\theta$ 值计算出的。本领域技术人员还将认识到,所测量的峰的相对强度可因例如样品制备、取向和所使用的仪器而变化。

[0057] 使用TA Instruments Q10 DSC来收集DSC数据。大概地,将样品(2mg-8mg)置于未密封但加盖的气密阿洛丁铝样品盘中,并在约50mL/min的氮气吹扫下以约10°C/min的速率从约30°C扫描至约300°C。一些DSC运行是在配备有自动取样器和RSC40的TA Instruments Q2000上产生的。取样是在T4P(或T3)模式下使用Tzero气密封铝样品盘以约10°C/min的斜坡速率从20°C至320°C进行的。

[0058] 使用TA Q500仪器记录TGA测量值。将大约2-5mg样品置于销孔密封的气密阿洛丁铝DSC盘中,其被用铝盘预配衡。在用氮气以60mL/min的流率吹扫的情况下,在约30°C至约300°C的温度范围内以10.0°C/min的加热速率进行TGA研究。

[0059] 使用TA Instruments Q5000 SA DVS来获得吸附等温线。由仪器控件将样品温度

保持在25℃处。通过混合干氮气流和湿氮气流来控制湿度,其中总流率为200ml/min。由位于样品附近的经校准的探头(1.0-100%RH的动态范围)来测量相对湿度。由微量天平(精度±0.0001mg)来不断监测作为%RH的函数的样品重量变化(质量松弛)。

[0060] 通常,在环境条件下,将3-10mg的样品置于配衡的网状不锈钢篮中。在50%RH和25℃(典型的室内条件)处加载和卸载样品。如下所述执行水分吸附等温线(每个完整循环进行2次扫描)。在25℃处以10%RH的间隔在0-90%RH范围内执行标准等温线。通常,进行三次循环。使用TA Instruments Universal Analysis 2000来进行数据分析。

[0061] DVS内在实验的方法

| 参数 | 值 |
|-------------|-----------------|
| 解吸-扫描1 | 50-0 |
| 吸附解吸-扫描2 | 0-90,90-0 |
| 吸附解吸-扫描3 | 0-90,90-0 |
| 吸附解吸-扫描4 | 0-90,90-50 |
| 间隔(%RH) | 10 |
| 扫描次数 | 4 |
| 流率(mL/min) | 200 |
| 温度(℃) | 25 |
| 稳定性(℃/min) | 0.1 |
| 每步的吸附时间(分钟) | 最少15分钟,在120分钟处时 |
| 循环次数 | 3 |

[0063] ¹H-NMR数据是使用配备有TopSpin软件的Bruker Avance 300MHz NMR来收集的。通过将化合物溶解于具有0.05%(v/v)四甲基硅烷(TMS)的氘代二甲基亚砷中来制备样品。¹H-NMR的扫描次数为16次。

[0064] 通过使用KBr粒料将固体样品用于FTIR来进行IR分析。通过以1:150的比率混合KBr与样品(大约2-5mg的样品与350mg的KBr)来制备粒料。使用Omic软件进行分析,并且用32次扫描来收集样品。

[0065] 实验

[0066] 下面的实施例提供了制备塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式以及塞利尼索与香草醛的共晶体形式的实施方案。

[0067] 实施例1

[0068] 塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的制备

[0069] 在室温下,将2mL琥珀酸饱和的甲酸乙酯添加至2mL塞利尼索饱和的甲酸乙酯,然后将450mg塞利尼索和180mg琥珀酸添加至该混合物以形成浆液。将该浆液在60℃处搅拌4小时,然后冷却过夜(约8h)至0℃。将浓稠浆液真空过滤,然后使其在42℃热板上风干若干小时(约2-3h),以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I。

[0070] 图1表示通过本发明方法获得的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的实验XRPD图案。图2表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I相比于塞利尼索和琥珀酸图案的XRPD图案。塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的特征在于该共晶体形式的XRPD图案峰及其对应强度,它们列于下表I中。

[0071] 表I

| 角度 2 θ | 强度% |
|---------------|------|
| 5.2 | 41.4 |
| 7.1 | 16.3 |
| 9.2 | 8.9 |
| 10.4 | 21.6 |
| 11.3 | 13.4 |
| 12.1 | 12.1 |
| 13.5 | 3.8 |
| 15.8 | 9 |
| 16.7 | 69.5 |
| 17.0 | 90 |
| 17.6 | 100 |
| 19.5 | 38.2 |
| 19.7 | 57.3 |
| 20.4 | 38.5 |
| 21.8 | 28.3 |
| 22.4 | 19.6 |
| 22.9 | 21.4 |
| 23.3 | 4.5 |
| 24.0 | 7.6 |
| 24.2 | 7.9 |
| 24.7 | 5.5 |
| 26.2 | 4.5 |
| 26.8 | 8.8 |
| 27.4 | 6.1 |
| 28.4 | 2.9 |
| 29.1 | 6.3 |
| 29.6 | 3.3 |
| 30.1 | 3.5 |
| 35.1 | 5.4 |
| 37.4 | 3.2 |

[0074] 角度测量值为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。固态的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的关键定义峰包括5.2、16.7、17.0、17.6和19.7 $^\circ 2\theta$ 。

[0075] DSC曲线图(图3)示出了塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I在约121 $^\circ\text{C}$ 、152 $^\circ\text{C}$ 和162 $^\circ\text{C}$ 处的三个热事件。TGA曲线图(图4)示出了从约100 $^\circ\text{C}$ 至约135 $^\circ\text{C}$ ，对于塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的TGA重量损失，该TGA重量损失为约2.0%。图5示出了对于塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的DVS，并且其易于吸附水。与不吸附水并具有低溶解度的塞利尼索相反，

此类吸附确实有助于共晶体的溶解度。图6是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的¹H NMR光谱。图7涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式I的FT-IR光谱,其与涉及塞利尼索和琥珀酸的非结合物理混合物的FT-IR光谱的图8相对。

[0076] 实施例2

[0077] 塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的制备

[0078] 方法1

[0079] 在55°C处将塞利尼索 (2.59g, 5.85mmol) 溶解于18mL甲酸乙酯和2mL丙酮中。在55°C处将琥珀酸 (0.69g, 5.84mmol) 溶解于15mL甲酸乙酯和5mL MeOH, 或20mL 1-丙醇中。在烧瓶中将塞利尼索和琥珀酸溶液混合在一起, 然后在室温下添加100mL庚烷。将所得混合物冷却至5°C并搅拌过夜以得到沉淀剂。将该沉淀剂通过过滤来分离出, 然后烘箱中于45°C干燥过夜 (8-10h), 以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II。

[0080] 方法2

[0081] 在50°C处将塞利尼索 (2.59g, 5.85mmol) 溶解于14mL甲醇和4mL 1-丙醇中。在50°C处将琥珀酸 (0.69g, 5.84mmol) 溶解于14mL 1-丙醇和4mL MeOH中。在50°C处, 在烧瓶中将塞利尼索和琥珀酸溶液混合在一起, 然后添加120mL庚烷。将所得混合物冷却至5°C并搅拌2-3h以得到沉淀剂。将该沉淀剂通过过滤来分离出, 然后烘箱中于45°C干燥过夜 (8-10h), 以得到塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II。

[0082] 图9表示通过本发明方法获得的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的实验XRPD图案。图10表示塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II相比于塞利尼索和琥珀酸图案的XRPD图案。塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的特征在于该共晶体形式的XRPD图案峰及其对应强度, 它们列于下表II中。

[0083] 表II

[0084]

| 角度2 θ | 强度% |
|--------------|------|
| 5.7 | 27.1 |
| 8.6 | 10.8 |
| 10.4 | 80.2 |
| 14.2 | 14.3 |
| 16.6 | 48.9 |
| 18.9 | 100 |
| 19.9 | 14.8 |
| 20.7 | 34.9 |
| 21.4 | 28.7 |
| 22.2 | 12.6 |
| 23.0 | 11.2 |
| 23.8 | 8.4 |
| 24.5 | 16.6 |
| 25.9 | 12.3 |
| 26.6 | 21.8 |
| 27.6 | 19.8 |

[0085] 角度测量值为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。固态的塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的关键定义峰包括10.4、16.6、18.9和 $20.7^\circ 2\theta$ 。

[0086] 图11示出了DSC和TGA曲线图两者。DSC曲线图示出了塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II在约156℃处的一个热事件。图12是塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的 ^1H NMR光谱。图13示出了塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的DVS,并且其易于吸附水。与不吸附水并具有低溶解度的塞利尼索相反,此类吸附确实有助于共晶体的溶解度。图14涉及塞利尼索与琥珀酸的共晶体形式II的FT-IR光谱。

[0087] 实施例3

[0088] 塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的制备

[0089] 在室温下,将2mL香草醛饱和的四氢呋喃添加至2mL塞利尼索饱和的四氢呋喃,然后将450mg塞利尼索和160mg香草醛添加至该混合物以形成浆液。将该浆液在60℃处搅拌4小时,然后冷却过夜(约8h)至0℃。将浓稠浆液真空过滤,然后使其在42℃热板上风干若干小时(约2-3h),以得到塞利尼索与香草醛的共晶体形式I。

[0090] 图15表示通过本发明方法获得的塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的实验XRPD图案。图16表示塞利尼索与香草醛的共晶体形式I相比于塞利尼索和香草醛图案的XRPD图案。塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的特征在于该共晶体形式的XRPD图案峰及其对应强度,它们列于下表III中。

[0091] 表III

[0092]

| 角度 | 强度% |
|------|------|
| 6.3 | 1.8 |
| 9.4 | 4.3 |
| 9.9 | 6.7 |
| 12.6 | 100 |
| 13.7 | 5 |
| 14.8 | 16.2 |
| 15.8 | 70.5 |
| 16.3 | 5.6 |
| 17.4 | 2.9 |
| 19.0 | 78.3 |
| 19.8 | 6.4 |
| 20.2 | 17.1 |
| 22.2 | 3.1 |
| 23.2 | 4.6 |
| 24.0 | 3.1 |
| 25.4 | 18.6 |
| 25.9 | 1.1 |
| 26.8 | 2 |
| 27.4 | 6.9 |
| 27.9 | 11.2 |

| | |
|------|-----|
| 28.6 | 3.1 |
| 30.3 | 2.9 |
| 32.6 | 2.3 |
| 35.3 | 1.4 |
| 38.7 | 3.9 |

[0093] 角度测量值为 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。固态的塞利尼索与香草醛的共晶体形式I的关键定义峰包括12.6、15.8和19.0 $^{\circ}2\theta$ 。

[0094] 呈现以上实施例以有助于理解本公开,并且使得本领域的普通技术人员能够制备和使用各种实施方案,并且这些实施例并非旨在并且不应被理解为以任何方式限制下文的权利要求书中阐述的公开内容。

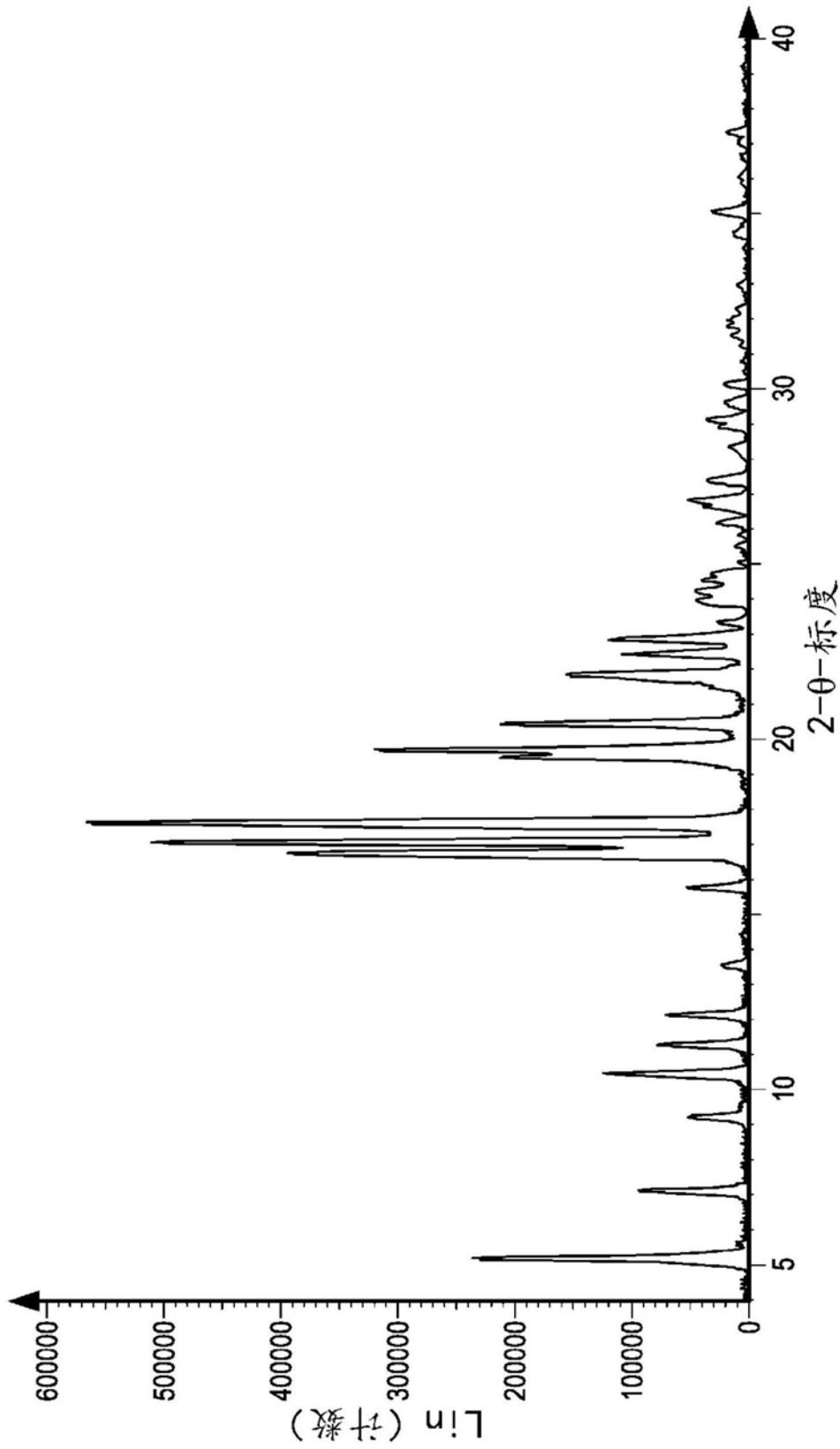


图1

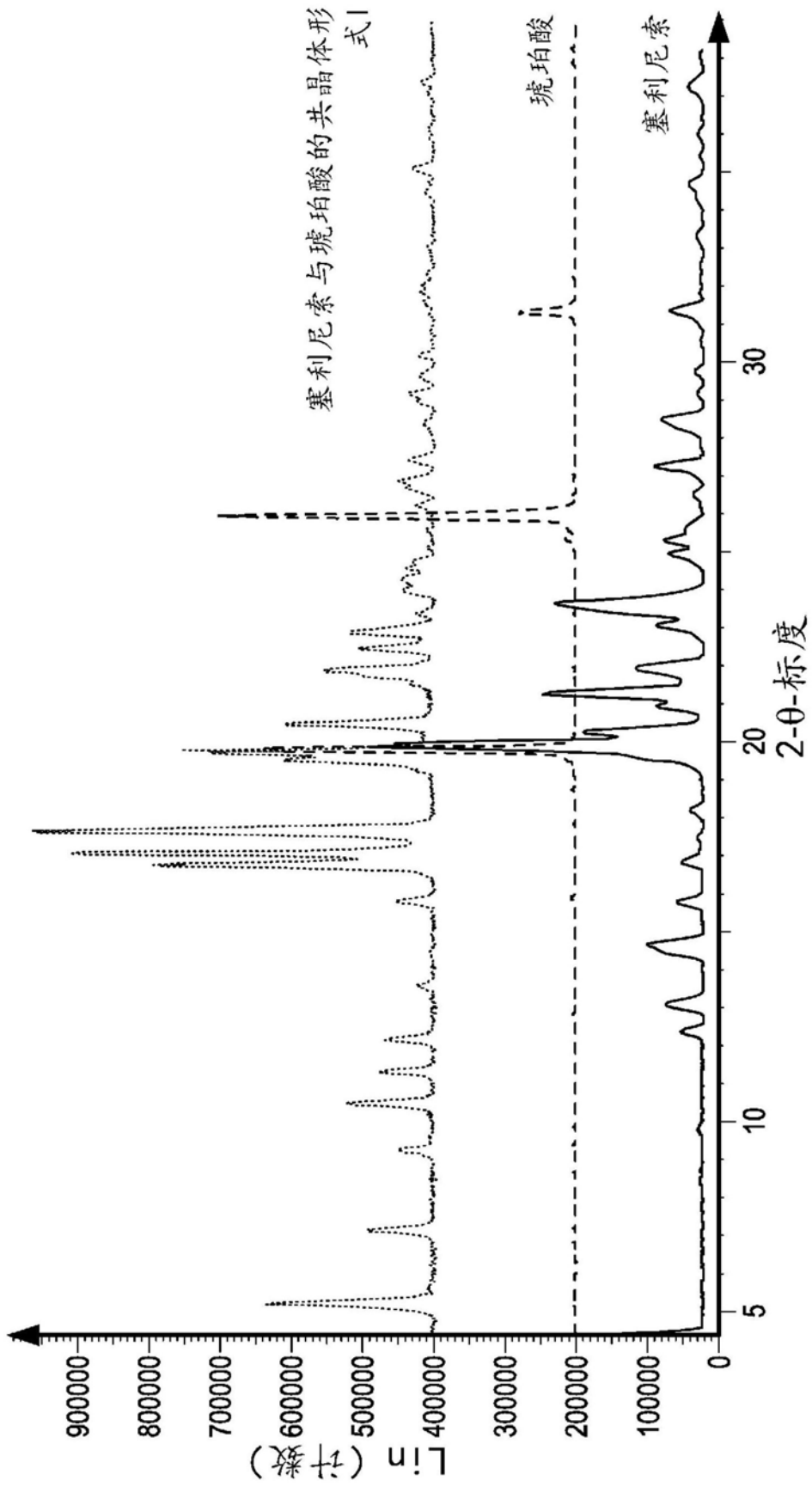


图2

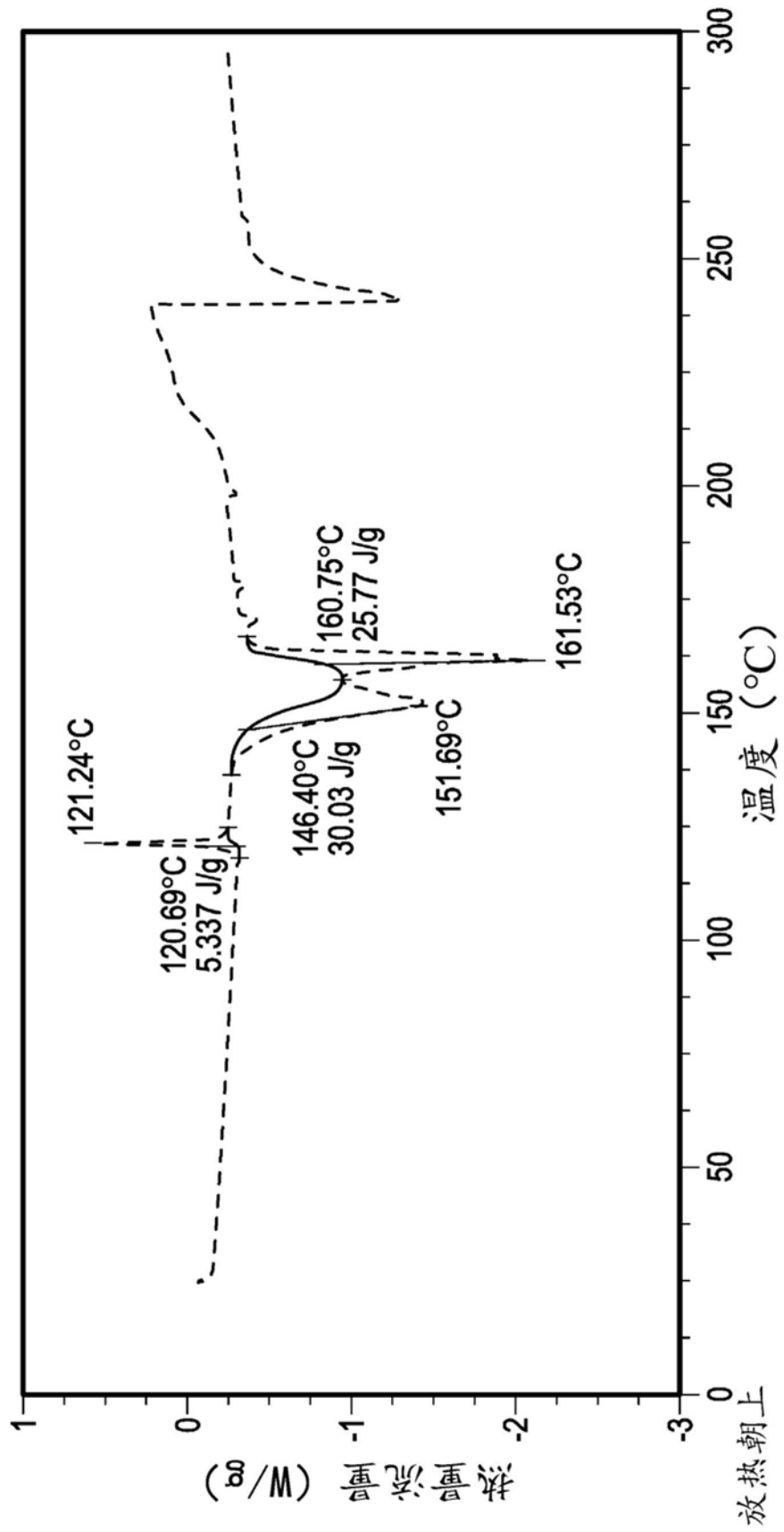


图3

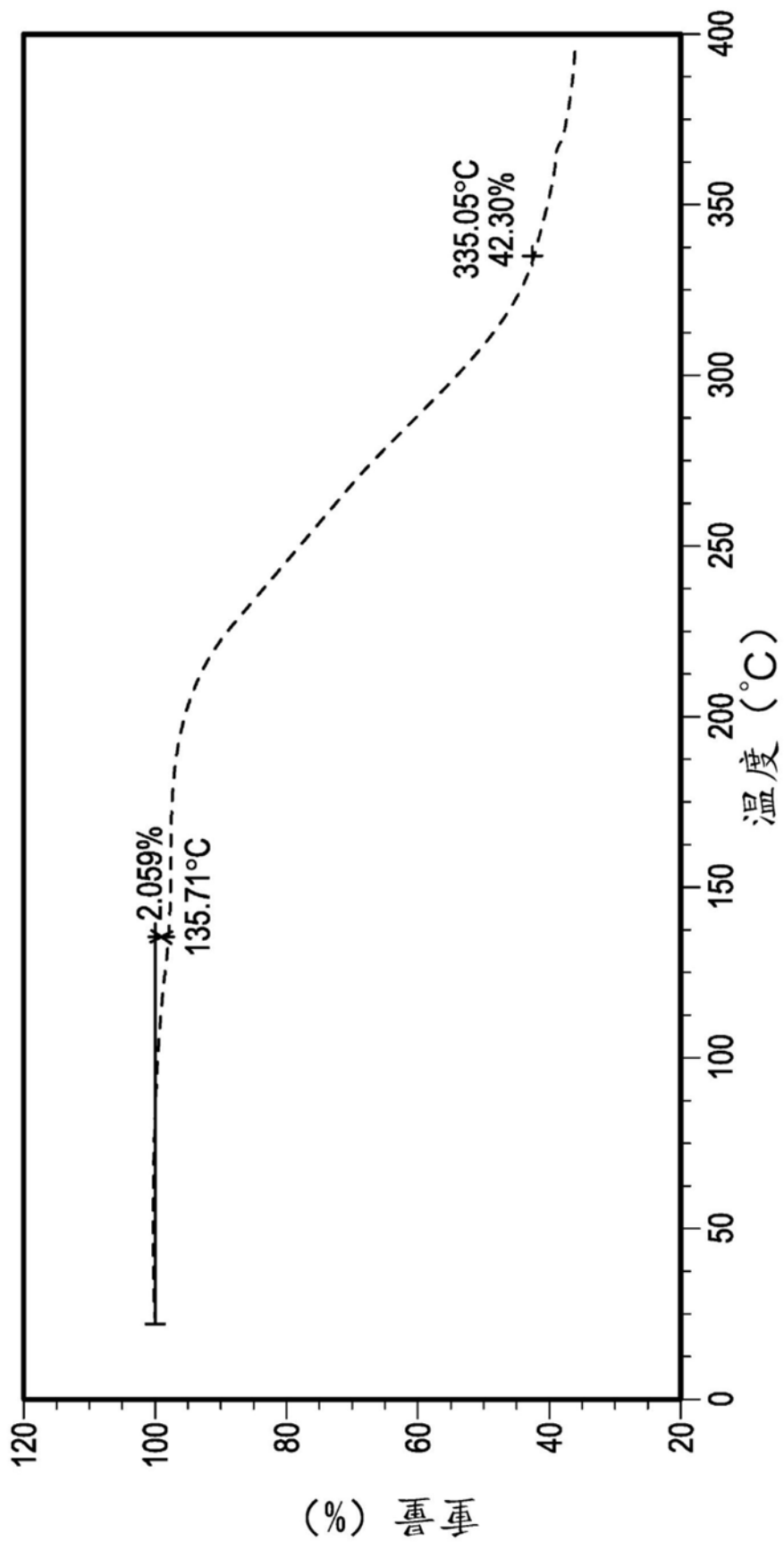


图4

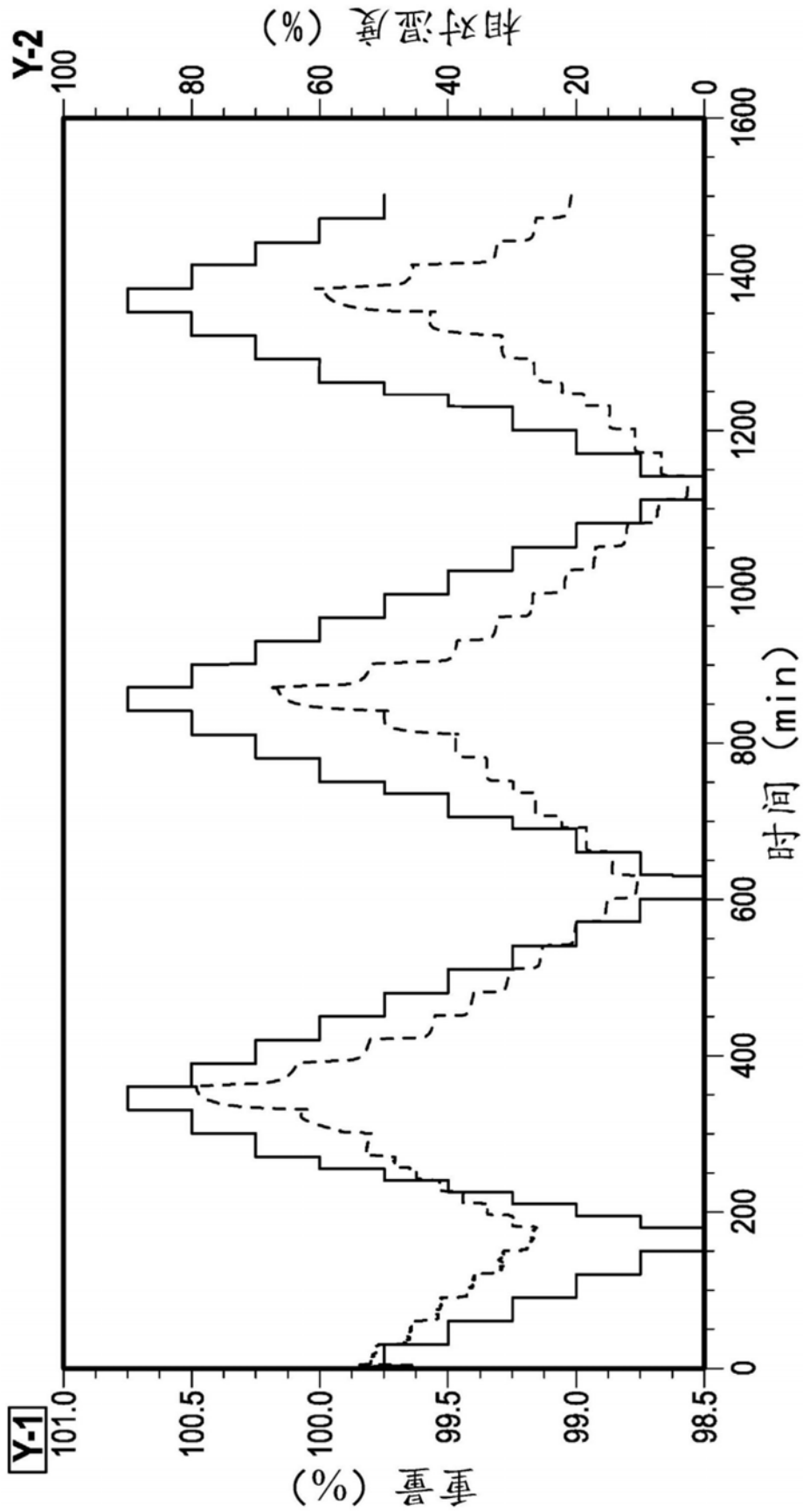


图5

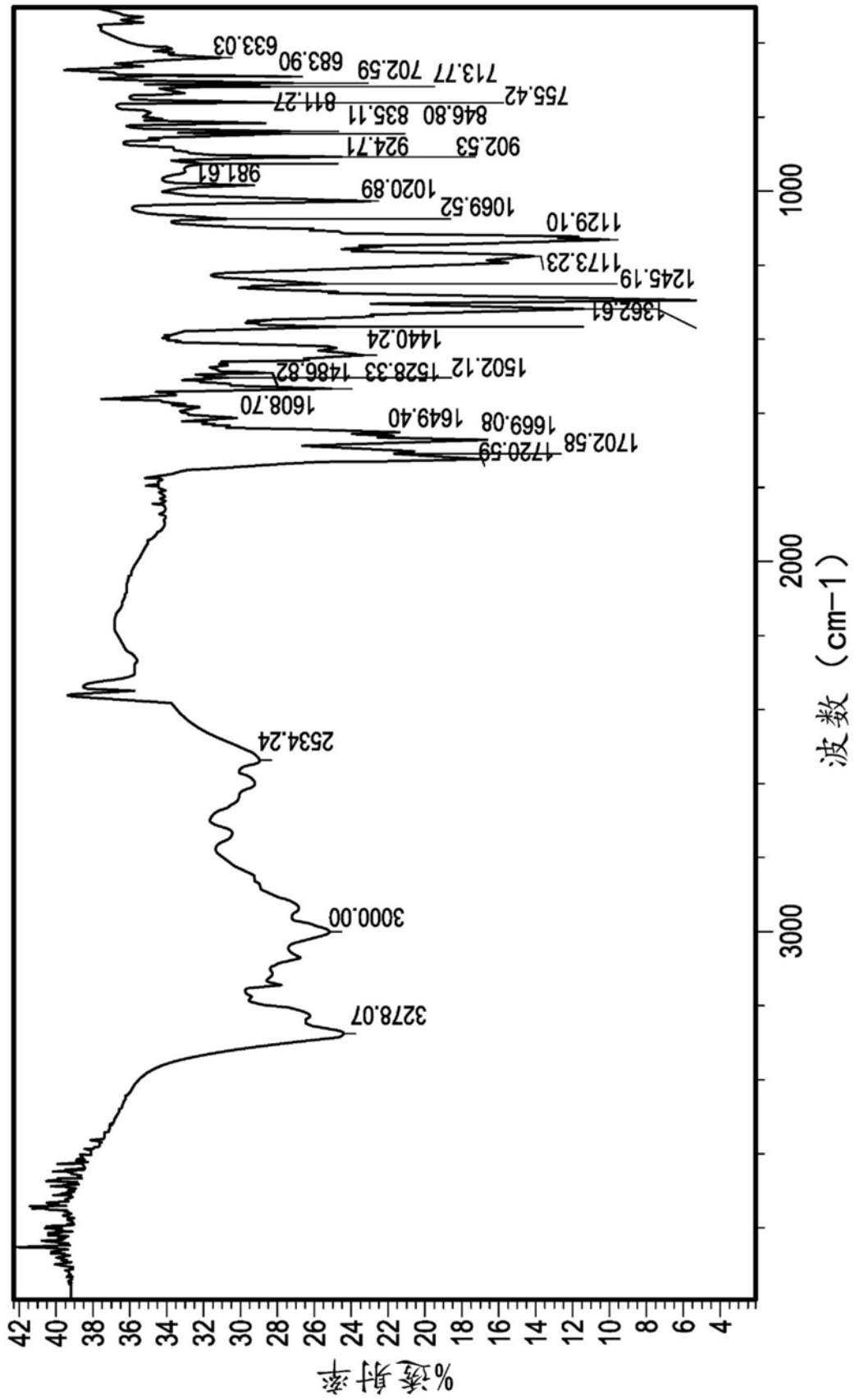


图7

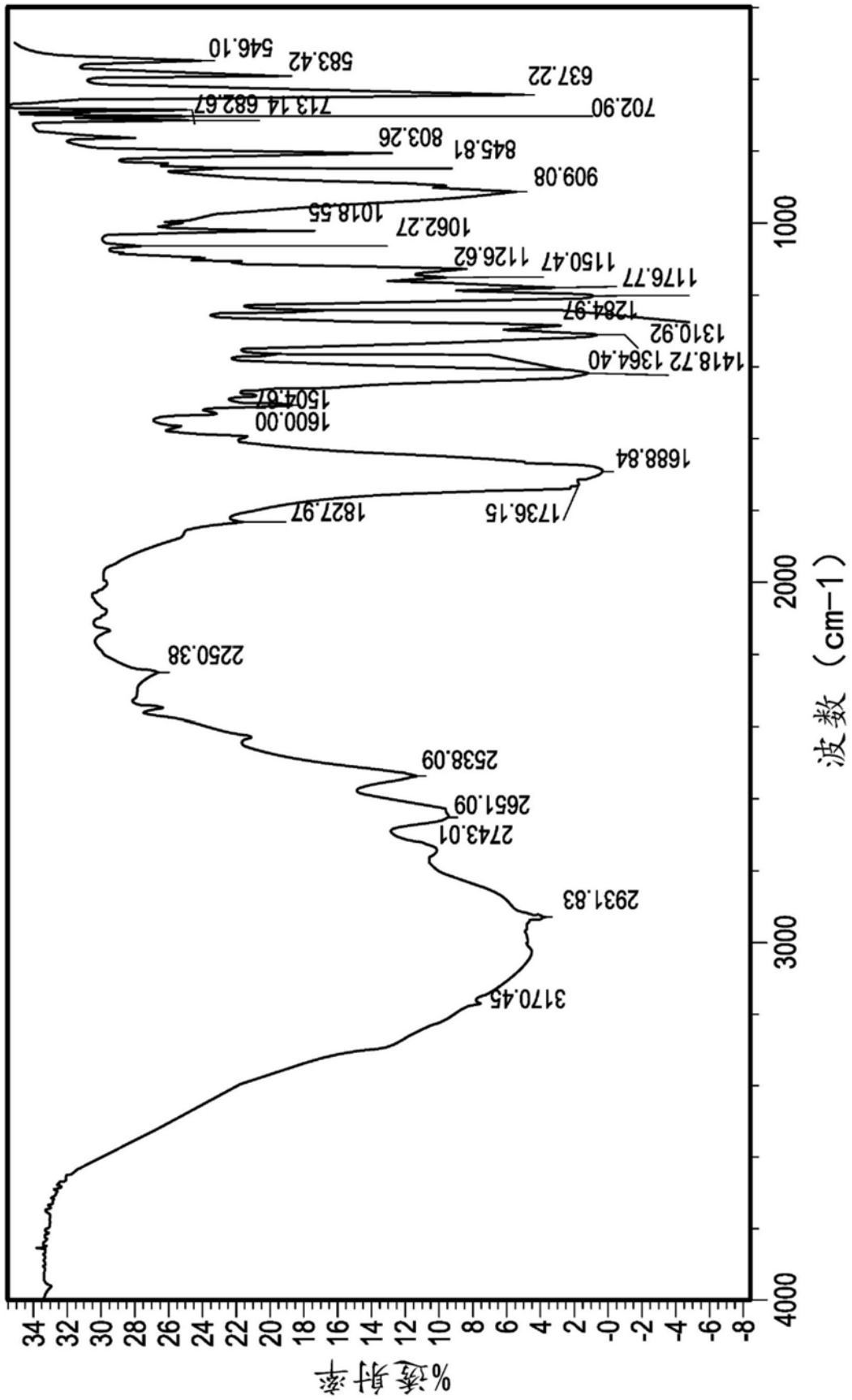


图8

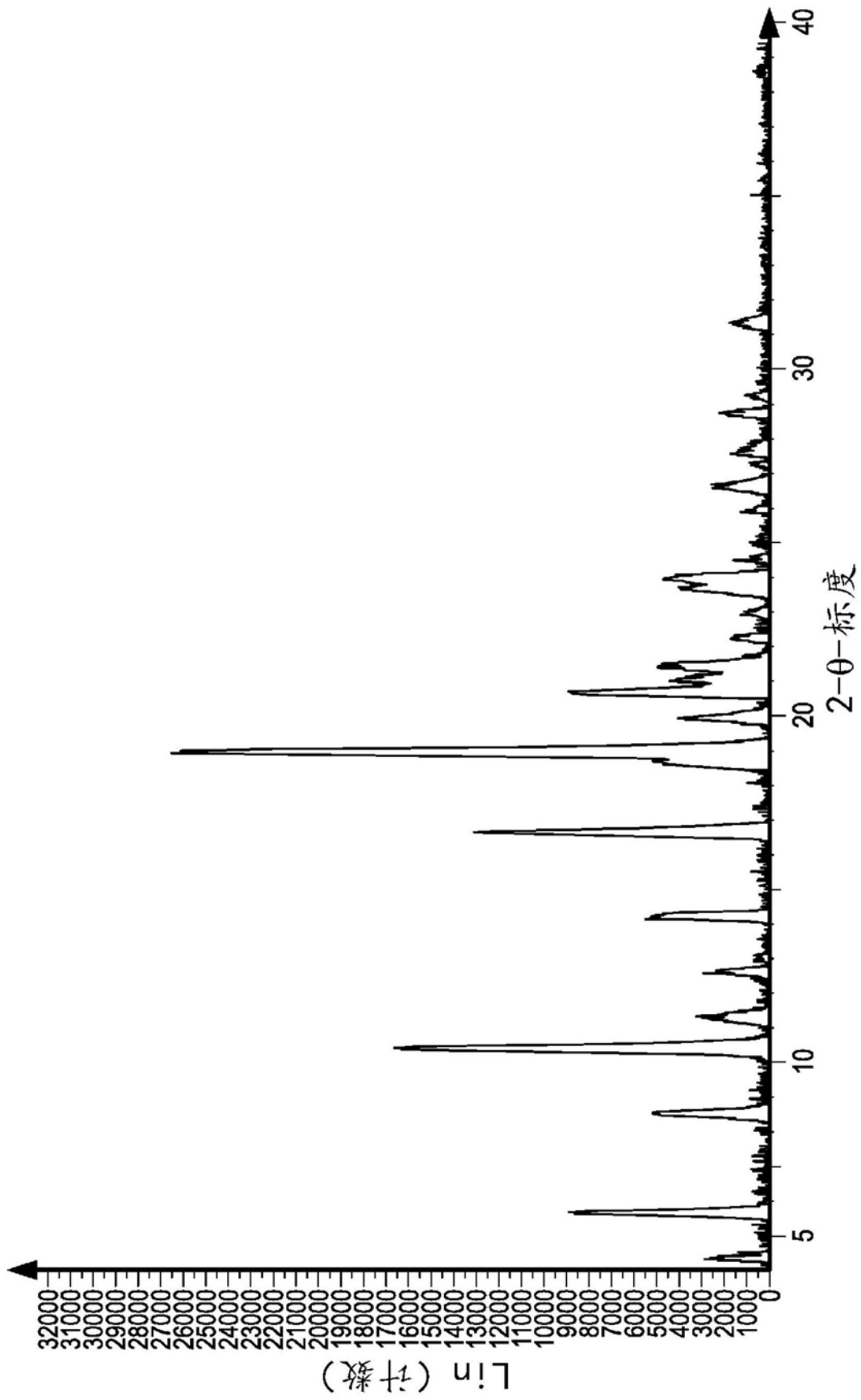


图9

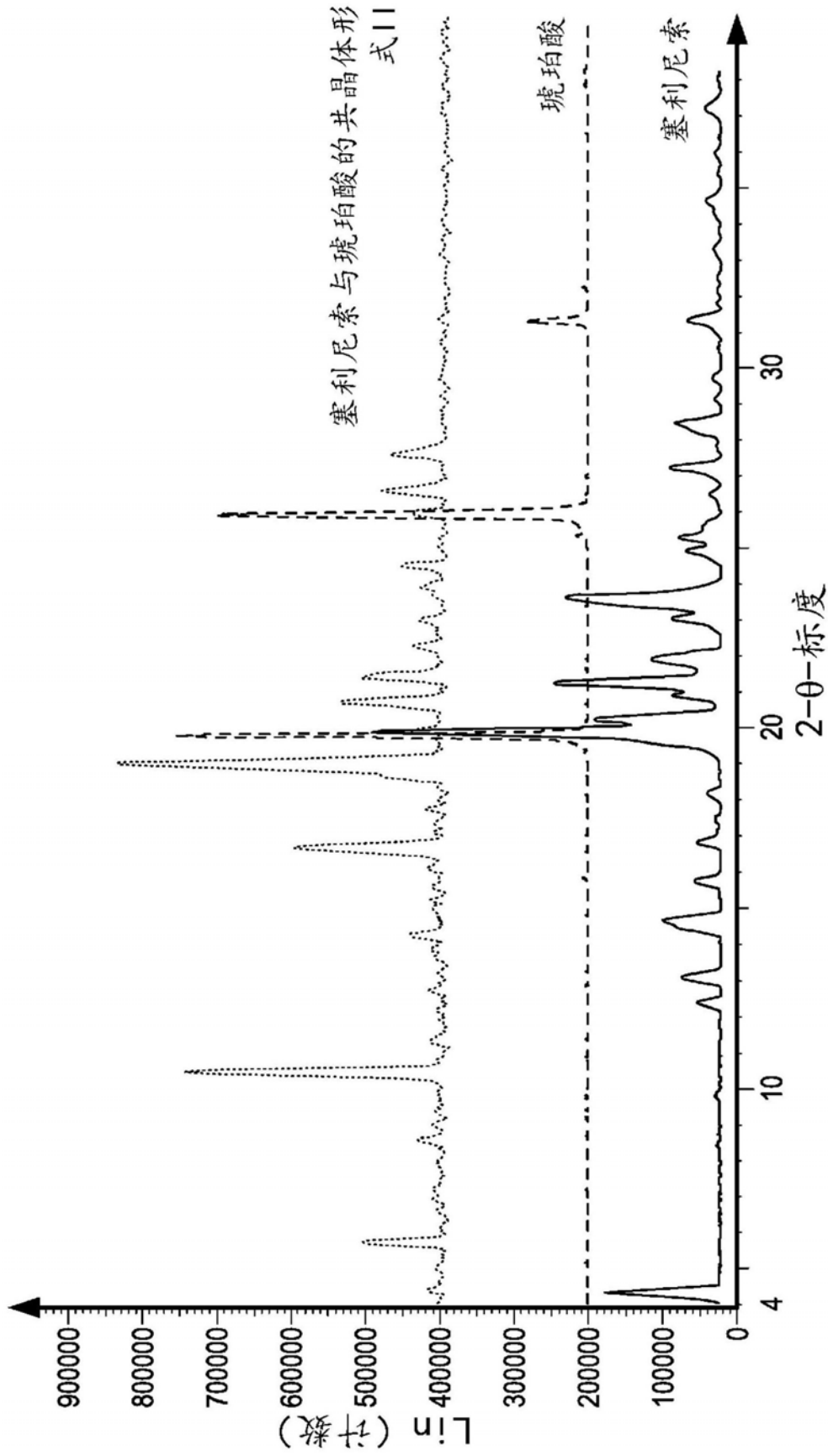


图10

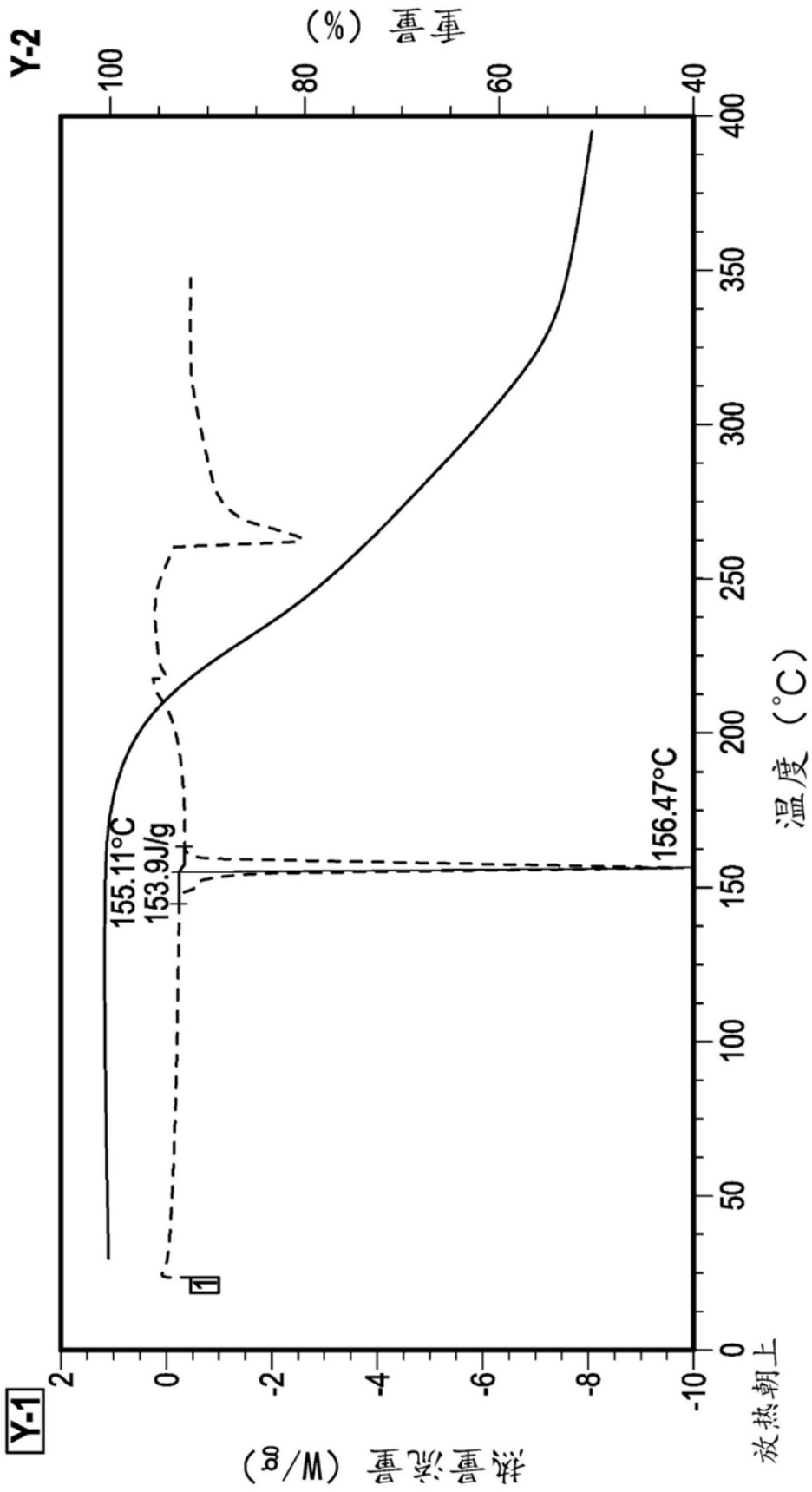


图11

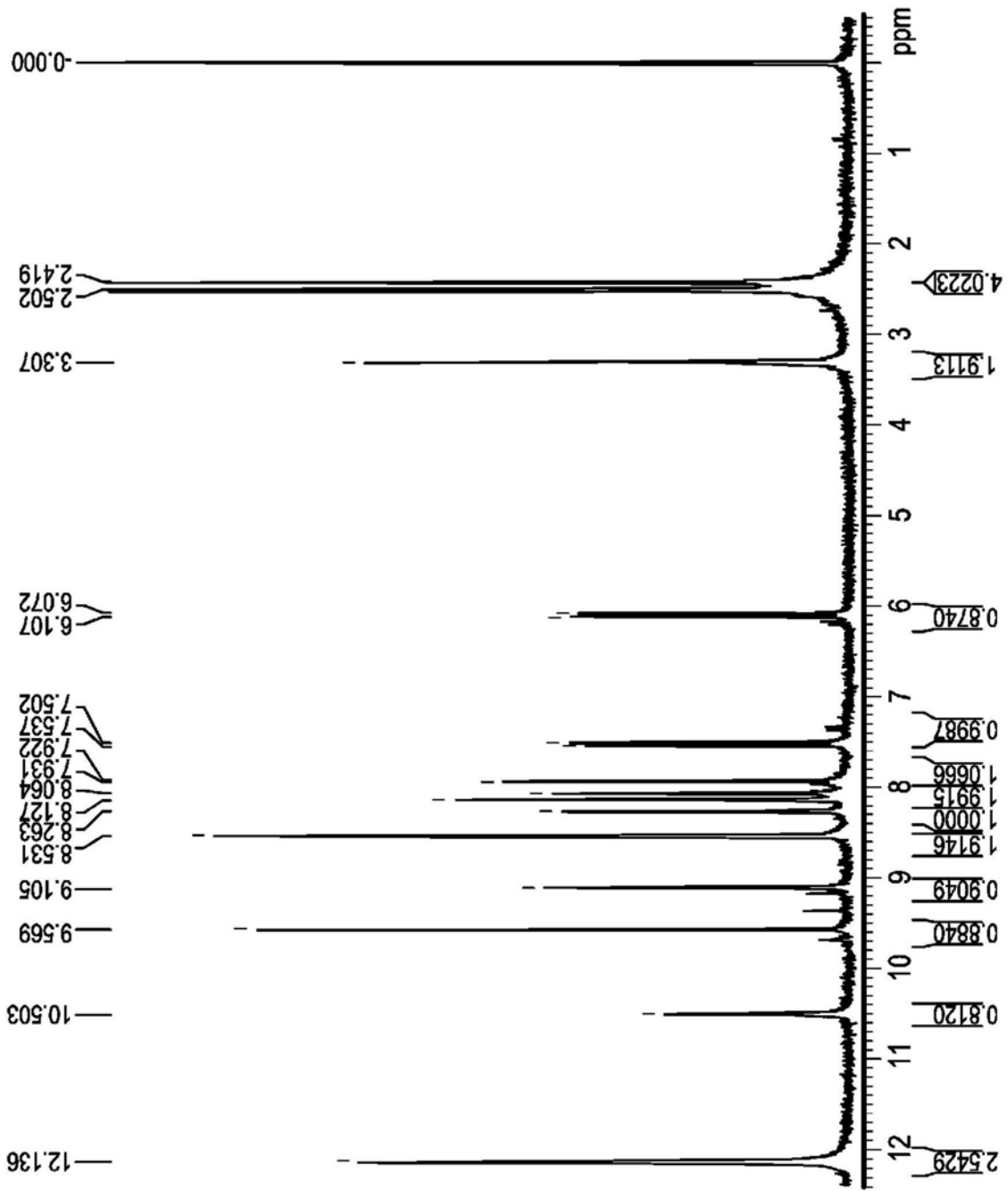


图12

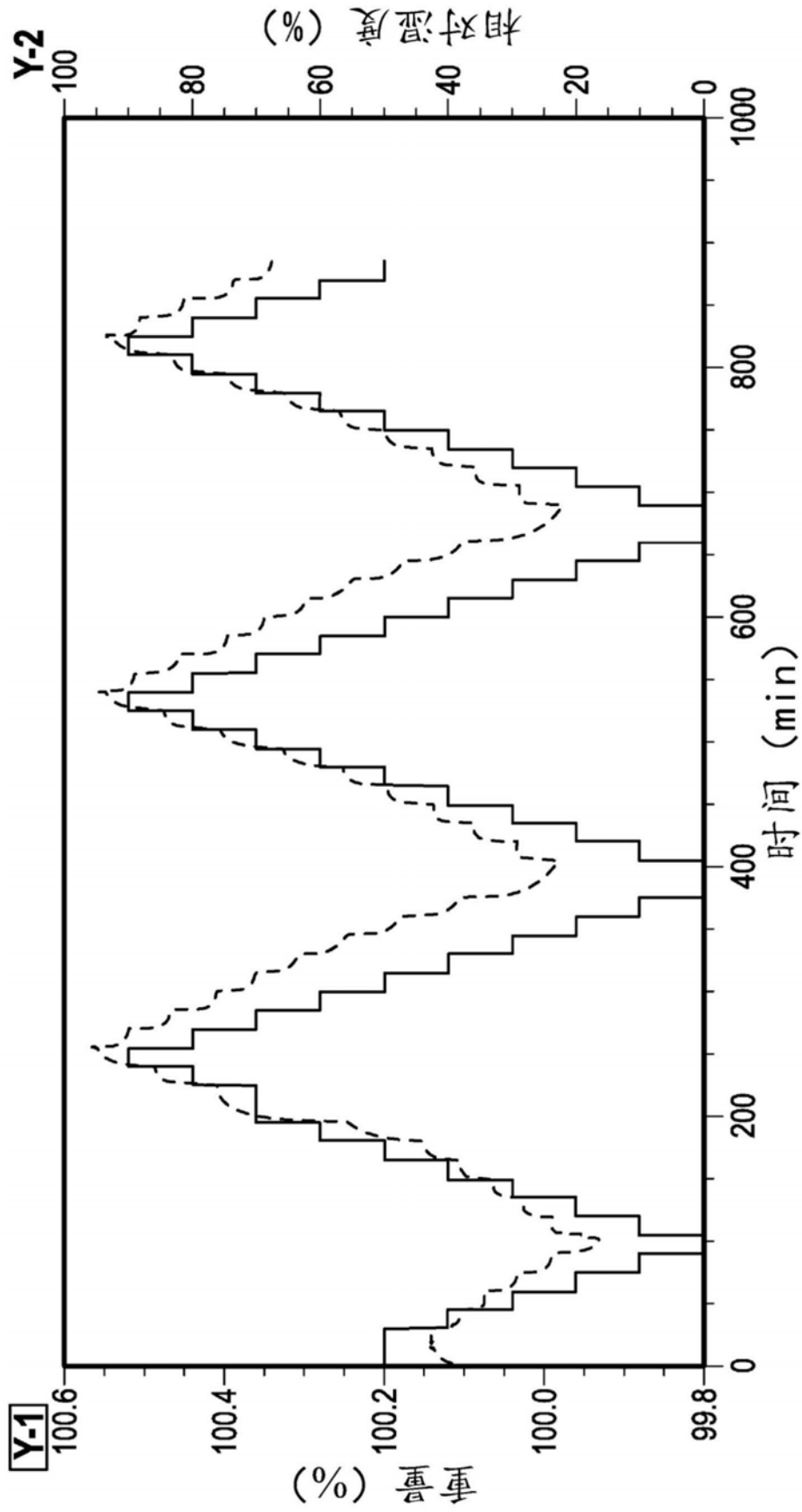


图13

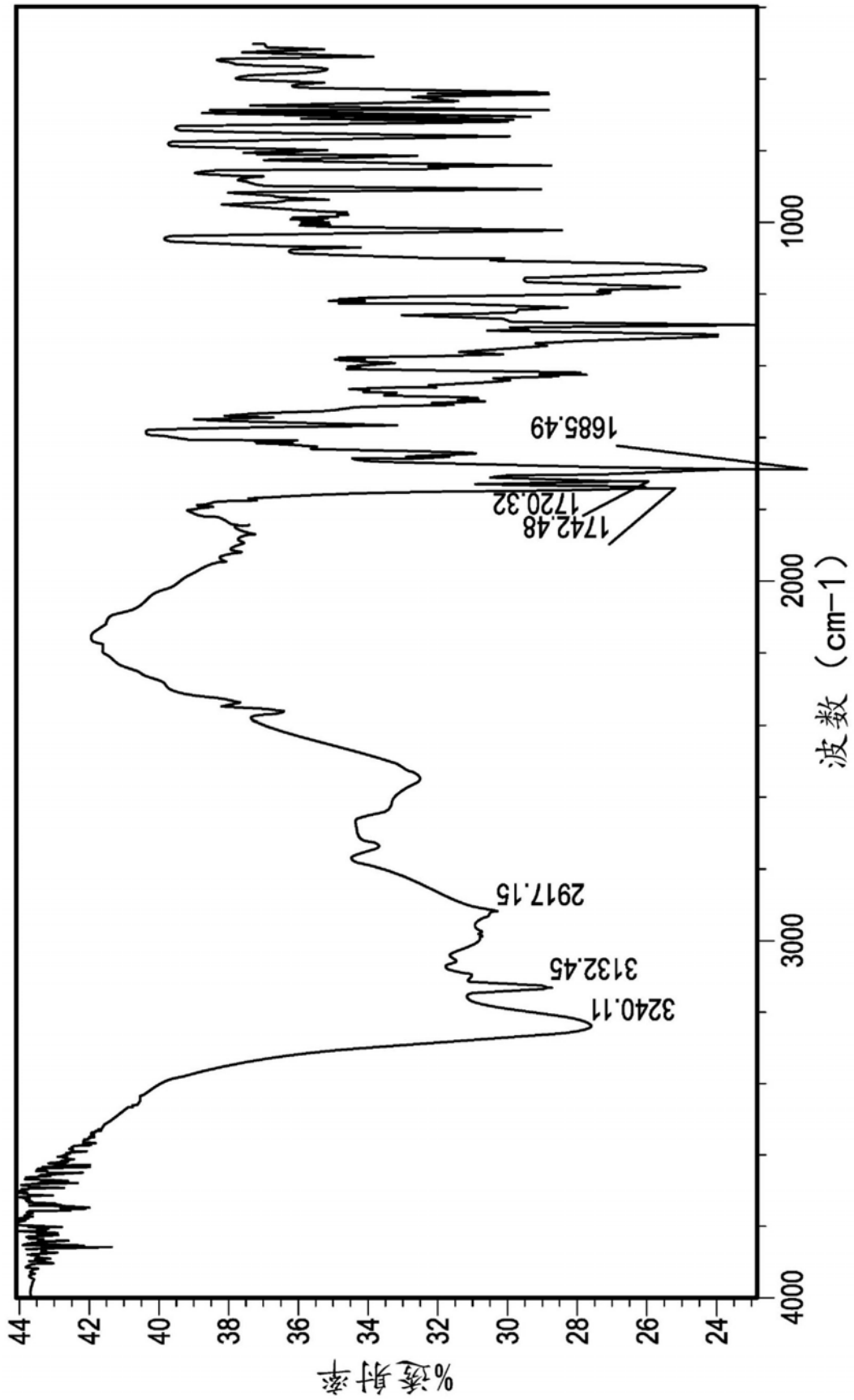


图14

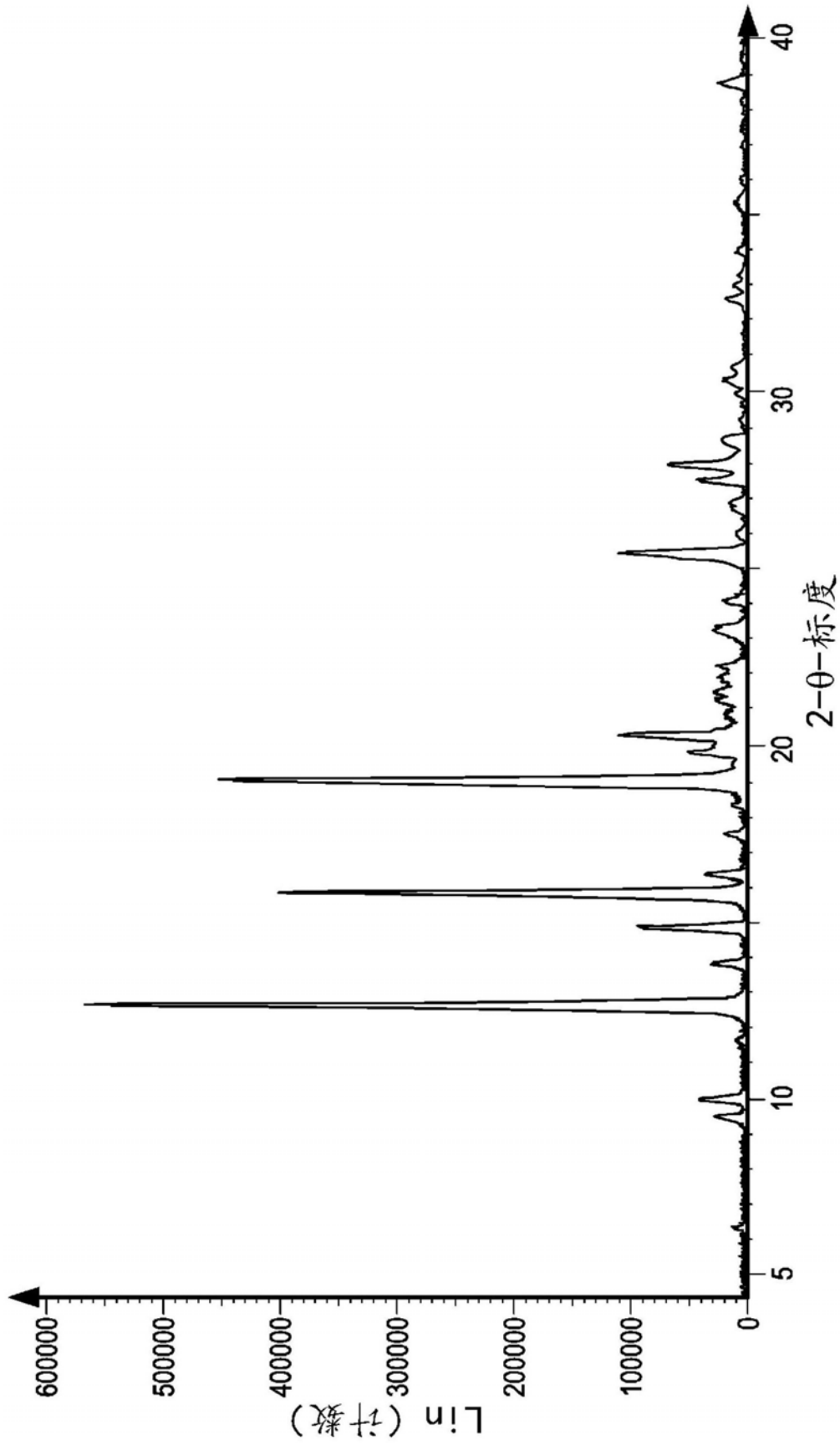


图15

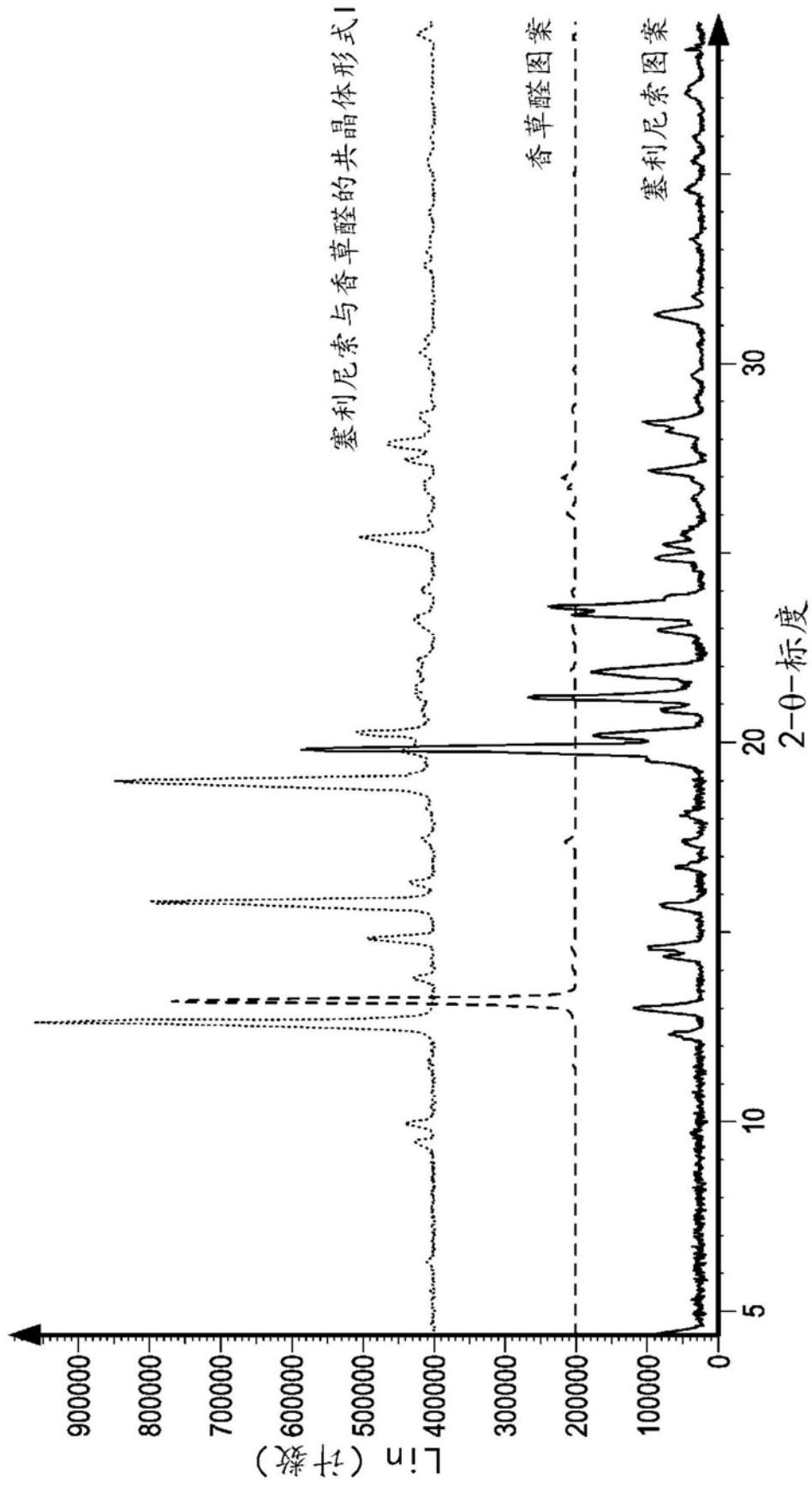


图16