

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036325**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
201691845

(22) Дата подачи заявки
2015.03.13

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИИ
ИНГИБИТОРА IDH1**

(31) 61/953,487; 62/081,542

(56) US-A1-20130190249

(32) 2014.03.14; 2014.11.18

US-A1-20110086088

(33) US

WO-A1-2014015422

(43) 2017.02.28

US-A1-20130109643

(86) PCT/US2015/020349

US-A1-20120238576

(87) WO 2015/138839 2015.09.17

US-A1-20100273808

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

US-A1-20120121515

US-A1-20130190287

US-A1-20120129865

(72) Изобретатель:
Гу Чун-Хой (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфную твёрдую дисперсию, содержащую 25-75% мас./мас. (S)-N-((S)-1-(2-хлорофенил)-2-((3,3-дифтороциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторопиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, и полимер, где полимер представляет собой HPMCAS (ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы). Твёрдые дисперсии в соответствии с изобретением демонстрируют улучшенную биодоступность при пероральном введении.

B1

036325

036325

B1

Заявление о приоритете

Данная заявка заявляет приоритет по заявке США № 61/935487, поданной 14 марта 2014 г., и заявке США № 62/081542, поданной 18 ноября 2014 г., каждая из которых включена в данном документе посредством ссылки во всей своей полноте.

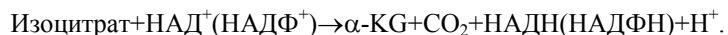
Уровень техники

Изоцитратдегидрогеназы (IDHs) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (т.е. α -кетоглутарата). Эти ферменты относятся к двум различным подклассам, один из которых использует НАД(+) в качестве акцептора электронов, а другой НАДФ(+). Сообщалось о пяти изоцитратдегидрогеназах: три НАД(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, которые локализируются в митохондриях, а также двух НАДФ(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый НАДФ(+)-зависимый изофермент представляет собой гомодимер.

IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (НАДФ+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDCD или PICD. Белок, кодируемый этим геном, является НАДФ(+)-зависимой изоцитратдегидрогеназой, обнаруженной в цитоплазме и пероксисомах. Он содержит пероксисомально направленную сигнальную последовательность PTS-1. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает роли в регенерации НАДФН для внутрипероксисомальных восстановлений, таких как преобразование 2,4-диеноил-CoAs в 3-еноил-CoAs, а также в пероксисомальных реакциях, потребляющих 2-оксоглутарат, а именно α -гидроксилирование фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет значительную роль в цитоплазматической генерации НАДФН.

Ген IDH1 человека кодирует белок из 414 аминокислот. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности для человеческой IDH1 могут быть найдены как GenBank записи NM_005896.2 и NP_005887.2 соответственно. Последовательности нуклеотидных и аминокислотных последовательностей для IDH1 также описаны, например, в Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., подано (декабрь, 2008) в UniProtKB; Kullmann et al., подано (июнь, 1996) в базы данных EMBL/GenBank/DBJ; и Sjoeblohm et al., Science 314:268-274(2006).

Немутантная, например, дикого типа, IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат, тем самым восстанавливая NAD^+ (НАДФ⁺) в НАДН (НАДФН), например, в прямой реакции



Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат (2HG). Производство 2HG, как полагают, способствует образованию и прогрессированию рака (Dang, L. et al., Nature 2009, 462:739-44).

Таким образом, ингибирование мутантной IDH1 и ее неактивности является потенциальным терапевтическим средством для лечения рака. Соответственно, существует постоянная потребность в ингибиторах IDH1 мутантов с α -гидроксильной неактивностью.

Публикация PCT WO 2013/107291 и публикация США 2013/0190249, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте, описывают соединения, которые ингибируют IDH1 мутанты (например, IDH1R132H или IDH1R132C). Эти заявки дополнительно раскрывают способы получения ингибиторов мутантных IDH1, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы лечения заболеваний, расстройств или состояний (например, рака), связанных с повышенной экспрессией и/или амплификацией мутантной IDH1.

Существует потребность в фармацевтических композициях, которые имели бы свойства, подходящие для крупномасштабного производства и разработки, а также использования при лечении распространенных гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1.

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей аморфную твердую дисперсию, содержащую 25-75% мас./мас. (S)-N-((S)-1-(2-хлорофенил)-2-((3,3-дифтороциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторопиридин-3-ил)-5-оксо-пирролидин-2-карбоксиамида (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, и полимер, где полимер представляет собой HPMCAS (ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы).

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная твердая дисперсия содержит около

50% мас./мас. соединения 1 и 50% мас./мас. полимера(ов).

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная твёрдая дисперсия представляет собой дисперсию, высушенную распылением.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная дисперсия дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В конкретном варианте осуществления изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой витамина Е токоферилполиэтиленгликольсукцинат (витамина Е TPGS).

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит наполнитель. В конкретном варианте осуществления изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит разрыхлитель. В конкретном варианте осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит смачивающий агент. В конкретном варианте осуществления изобретения смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит скользящее вещество. В конкретном варианте осуществления изобретения скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная композиция дополнительно содержит смазывающее вещество. В конкретном варианте осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 25% мас./мас. до примерно 35% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 25 до примерно 35% мас./мас. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), от примерно 25 до примерно 35% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, от примерно 5 до примерно 7% мас./мас. кроскармеллозы натрия, от примерно 0,5 до примерно 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия, от примерно 1 до примерно 3% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и от примерно 0,5 до примерно 2,5% мас./мас. стеарата магния, таким образом, составляя 100% по массе композиции.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит примерно 30% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 30% мас./мас. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), примерно 29,5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, примерно 6% мас./мас. кроскармеллозы натрия, примерно 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия, примерно 2% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% мас./мас. стеарата магния.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

Настоящее изобретение также относится к применению указанной фармацевтической композиции для лечения распространенной острой миелогенной/миелоидной лейкемии (ОМЛ), характеризующейся наличием мутантного аллеля IDH1 у субъекта-человека.

В одном из вариантов осуществления изобретения мутант IDH1 имеет мутацию R132X. В ещё одном из вариантов осуществления изобретения мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения мутация R132X представляет собой R132H или R132C.

В одном из вариантов осуществления изобретения ОМЛ является рекуррентной или резистентной.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 1.

Фиг. 2 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 1.

Фиг. 3 представляет собой кривую термогравиметрического анализа (ТГА) формы 1.

Фиг. 4 представляет собой рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД) формы 2.

Фиг. 5 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 2.

Фиг. 6 представляет собой кривую термогравиметрического анализа (ТГА) формы 2.

Фиг. 7А представляет собой линейный график уменьшения 2HG после получения однократной дозы (50 мкг/кг) соединения (S)-N-((S)-1-(2-хлорофенил)-2-((3,3-дифтороциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторопиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (соединение 1) в IDH1 мутантной R132H ксенотрансплантатной модели.

Фиг. 7В представляет собой гистограмму, иллюстрирующую соединение 1 (при 0,5, 1 и 5 мкМ концентрациях) уменьшенные внутриклеточные 2HG в первичных человеческих IDH-мутированных бластных клетках (ex vivo).

Фиг. 8А представляет собой гистограмму, иллюстрирующую профиль ФК после перорального вве-

дения соединения 1 у пациентов, которых лечили на день 3 однократной дозой, на день 15 цикла 1 и на день 1 цикла 2, каждый при дозе 100 мг BID, 300 мг QD или 500 мг QD (ежесуточно).

Фиг. 8В представляет собой гистограмму, показывающую, что концентрации в плазме 2HG были уменьшены до нормальных диапазонов на день 3 однократной дозой, на день 15 цикла 1 и на день 1 цикла 2, каждый при дозе 100 мг BID (дважды в сутки), 300 мг QD или 500 мг QD.

Фиг. 9А, 9В и 9С представляет собой изображение аспирата костного мозга, где показаны бласты, миелоциты, нейтрофилы, промиелоциты, метамиелоциты и моноциты, у пациента на исходном уровне, например непролеченного, после цикла 1, день 15 и цикла 1, день 28 соответственно.

Подробное описание сущности изобретения

Подробное описание конструкций и расположения компонентов, изложенных в последующем описании или проиллюстрированных на графических материалах, не предназначены для ограничения. Другие варианты реализации изобретения и различные способы реализации изобретения включены в явной форме. Также фразеология и терминология, используемые в настоящем документе, приведены для целей описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование выражений "включая", "содержащий" или "имеющий", "содержащий", "включающий" до их вариации в данном документе предназначены для охвата элементов, перечисленных после них и их эквивалентов, а также дополнительных элементов.

Определения.

Использованные выше и во всем описании изобретения следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

Как используют в данном документе, термин "получать" или "получение" относится к получению для хранения физического объекта (например, образца, например образца крови или образца плазмы крови), или значения, например численного значения, путем "непосредственного получения" или "опосредованного получения" физического объекта или значения. "Непосредственное получение" означает выполнение процесса (например, аналитического метода) для получения физического объекта или значения. "Опосредованное получение" относится к получению физического объекта или значения от другого объекта или источника (например, лаборатории третьей стороны, которая непосредственного получает физический объект или значение). Непосредственное получение значения включает выполнение процесса, включающего физическое изменение в образце или другом веществе, например выполнение аналитического процесса, включающего физическое изменение в веществе, например в образце, выполнение аналитического метода, например метода, описанного в данном документе, например, путем анализа образцов телесной жидкости, такой как кровь или плазма, при помощи, например, масс-спектро스코пии, например ЖХ-МС.

Используемый в данном документе термин "кристаллический" относится к твердому веществу, имеющему химическую структуру высокого порядка. В частности, кристаллическое свободное основание или солевая форма могут быть получены в виде одной или более монокристаллических форм. Для целей настоящей заявки термины "кристаллическая форма", "монокристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами; термины, различающие кристаллы, которые обладают различными свойствами (например, различные образцы XRPD и/или различные результаты DSC сканирования). Термин "полиморф" включает псевдополиморфы, которые, как правило, представляют собой различные сольваты материала и, таким образом, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф свободного основания или в форме соли считается особой монокристаллической формой в данном описании.

Термин "по существу, кристаллический" относится к формам, которые могут иметь, по меньшей мере, определенный массовый процент кристалличности. Конкретные массовые проценты составляют 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% или любой процент от 10 до 100%. В некоторых вариантах реализации изобретения "по существу, кристаллический" относится к форме свободного основания или к форме соли, которая по меньшей мере на 70% является кристаллической. В других вариантах реализации изобретения "по существу, кристаллический" относится к форме свободного основания или к форме соли, которая является по меньшей мере на 90% кристаллической.

"Форма 1" или "форма 1 соединения 1" могут быть использованы взаимозаменяемо и описывают кристаллическую форму, синтезированную в примере 2, в разделе Примеры ниже и как описано ниже и представлено данными, показанными на фиг. 1, 2 и 3.

"Форма 2" или "форма 2 соединения 1" используются взаимозаменяемо и описывают кристаллическую форму, синтезированную в примере 3, в разделе Примеры ниже и как описано ниже и представлено данными, показанными на фиг. 4, 5 и 6.

Используемый в данном описании термин "аморфный" относится к твердому веществу, не имеющему дальнего порядка в положении его атомов. Аморфные твердые вещества, как правило, представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом так, что не существует четко определенной упорядоченности и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества, как правило, изотропные, т.е. обладают сходными свойствами во всех направлениях и не име-

ют определенных точек плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, не имеющий острых характеристичных кристаллических пиков на его рентгеновской порошковой рентгенограмме (XRPD) (т.е. не кристаллический, как определено по XRPD). Вместо этого один или более широких пиков (например, ореолы) появляются на его XRPD. Широкие пики являются характеристичными для аморфного твердого вещества. Аморфный препарат соединения, описанного в данном документе, по существу, не содержит примеси и/или кристаллическое соединение.

Термин "по существу, не содержащий" относится к формам и композициям, которые могут, по меньшей мере, на конкретные массовые проценты не содержать примеси и/или кристаллическое соединение. Конкретные массовые проценты представляют собой 60, 70, 75, 80, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% или любой процент от 60 до 100%, без примесей и/или кристаллического соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения, по существу, не содержащий относится к форме свободного основания или в форме соли, которая имеет по меньшей мере 70% чистоту. В других вариантах реализации изобретения, по существу, кристаллический относится к форме свободного основания или в форме соли, которая является по меньшей мере на 90% чистой. В других вариантах реализации изобретения, по существу, не содержащий кристаллическое соединение относится к композиции имеющей менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 1% кристаллического соединения.

Используемый в настоящем описании термин "выделенный" относится к формам, которые могут составлять, по меньшей мере, определенный массовый процент конкретной кристаллической формы соединения. Конкретные массовые проценты составляют 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% или любой процент от 90 до 100%.

Термин "сольват или сольватированный" означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму, в соответствии с данным изобретением с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если молекулы одного или более растворителей включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват или сольватированный" охватывает как фазу раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, например, гидрат, этанолят или метанолят.

Термин "гидрат" представляет собой сольват, в котором молекулой растворителя является H_2O , которая присутствует в определенном стехиометрическом количестве и может, например, включать полу-гидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат.

Термин "смесь" используется для обозначения комбинированных элементов смеси, независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкость или жидкость/кристалл).

Термин "затравка" используется для обозначения добавления кристаллического материала для инициирования перекристаллизации или кристаллизации.

Термин "антирастворитель" используется для обозначения растворителя, в котором соединения, включая кристаллические формы, являются плохо растворимыми.

Используемый в данной заявке термин "около" означает около, в области, ориентировочно или около. Если термин "около" используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон путем расширения границ выше и ниже изложенных числовых значений. В общем, термин "около" используется в данном документе для модификации числового значения, выше и ниже указанного значения с помощью вероятной погрешности 10%.

Используемый в данном описании термин "повышенные уровни 2HG" означает 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 500% или более 2HG, чем присутствует у субъекта, который не несет мутантный IDH1 аллель. Термин "повышенные уровни 2HG" может относиться к количеству 2HG внутри клетки, в опухоли, в органе, содержащем опухоль, или в жидкости организма.

Термин "биологическая жидкость" включает одно или более из амниотической жидкости, окружающей плод, внутриглазной жидкости, крови (например, плазмы крови), сыворотки, спинно-мозговой жидкости, ушной серы, химуса, жидкости куперовой железы, женского эякулята, тканевой жидкости, лимфы, грудного молока, слизи (например, носового дренажа или мокроты), плевральной жидкости, гноя, слюны, кожного сала, спермы, сыворотки, пота, слез, мочи, вагинального секрета или рвоты.

Используемые в данном документе термины "ингибировать" или "предотвратить" включают как полное, так и частичное ингибирование и профилактику. Ингибитор может полностью или частично ингибировать целевую мишень.

Термин "лечить" означает снижение, подавление, ослабление, уменьшение, приостановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (т.е. распространенной гематологической злокачественной опухоли, такой как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1), уменьшение тяжести заболевания/расстройства (т.е. распространенной гематологической злокачественной опухоли, такой как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодис-

пластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), или лимфома (например, Т-клеточная (лимфомаа), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1) или улучшение симптомов, связанных с заболеванием/расстройством (т.е. распространенной гематологической злокачественной опухоли, такой как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1.

Используемое в данном документе количество соединения, эффективного для лечения расстройства, или термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое является эффективным, при однократном или многократном введении дозы пациенту, при лечении клетки или при лечении, облегчении, смягчении или улучшении состояния субъекта с расстройством, выше ожидаемого, при отсутствии такого лечения.

Используемый в данном документе термин "% мас./мас." используется для обозначения по массе в процентах от общей массы, которая используется в качестве основы для вычисления массового процента отдельного компонента. В качестве примера для объемной композиции % мас./мас. отдельного компонента может быть рассчитан как процент от общей массы всех компонентов объемной композиции. В качестве другого примера для одной пероральной лекарственной формы % мас./мас. отдельного компонента может быть рассчитан как процент от общей массы всех компонентов одной пероральной лекарственной формы. Например, если одна пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, общая масса может быть общей массой всех компонентов таблетки.

Используемый в данном описании термин "субъект" предназначен для обозначения человека. Примеры человеческих субъектов включают пациента-человека (называемого пациентом), имеющего расстройство, например расстройство, описанное в данном документе, или нормального субъекта.

Термин "физически стабильный", как используется в данном документе, означает, что конкретная форма свободного основания или соли не изменяется в одну или более различных физических форм (например, различные твердые формы, как измерено с помощью XRPD, DSC и т.д.) при воздействии указанных условий, например влажности окружающей среды при комнатной температуре или 40°C/75% относительной влажности, в течение определенного периода времени, например 1 день, 2 дня, 3 дня, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или более. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 25% формы соединения изменяется в одну или более различных физических форм, при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах реализации изобретения менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 1%, менее чем около 0,5% вида конкретного соединения переходит в одну или более различных физических форм этого конкретного соединения при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах реализации изобретения не обнаруживаемое количество конкретной формы соединения не изменяется в одну или более различных физических форм соединения.

Термин "химически стабильный", как он использован в данном документе, означает, что химическая структура конкретного соединения не изменяется в другое соединение (например, не разлагается) при воздействии определенных условий, например влажности окружающей среды при комнатной температуре или 40°C/75% относительной влажности, в течение определенного периода времени, например 1 день, 2 дня, 3 дня, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев или более. В некоторых вариантах реализации изобретения менее 25% формы конкретного соединения изменяется в одно или более других соединений, при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах реализации изобретения менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 1%, менее чем около 0,5% формы конкретного соединения изменяется в одно или более других соединений при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах реализации изобретения не обнаруживаемое количество формы конкретного соединения не изменяется в одну или более различных физических форм данного конкретного соединения.

Термин "дисперсия" относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, диспергированная фаза, распределено в дискретных единицах по всему второму веществу (дисперсионная среда или основа). Размер диспергированной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы нанометрового размера, до нескольких микрон). В общем, диспергированные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии диспергированные и непрерывные фазы являются твердыми веществами. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое терапевтически активное соединение (дисперсная фаза) в аморфном полимере(ах) (непрерывная фаза) или, альтернативно, аморфное терапевтически активное соединение (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза).

Термин "аморфная твердая дисперсия" обычно относится к твердой дисперсии двух или более компонентов, как правило, терапевтически активного соединения и полимера (или нескольких полимеров),

но, возможно, содержащих другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические вспомогательные вещества, где терапевтически активное соединение находится в аморфной фазе, а физическая стабильность и/или растворение и/или растворимость аморфного терапевтически активного соединения усиливается другими компонентами. В некоторых вариантах реализации изобретения дисперсия аморфного твердого вещества содержит полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющие дисперсную фазу и терапевтически активное соединение представляет собой непрерывную фазу. В некоторых вариантах реализации изобретения аморфная твердая дисперсия содержит полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющие непрерывную фазу, и терапевтически активное соединение представляет собой дисперсную фазу.

Иллюстративная твердая дисперсия представляет собой совместный осадок или совместный сплав конкретного терапевтически активного соединения с одним или более полимером(ами). "Совместный осадок" получают после растворения терапевтически активного соединения и одного или более полимера(ов) в растворителе или смеси растворителей с последующим удалением растворителя или смеси растворителей. Иногда один или более полимеров могут быть суспендированы в растворителе или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей включает органические растворители и сверхкритические жидкости. Растворитель или смесь растворителей может также содержать нелетучий растворитель. "Совместный расплав" производится после нагревания терапевтически активного соединения и одного или более полимеров, для расплавления, необязательно в присутствии растворителя или смеси растворителей, с последующим смешиванием, удалением по меньшей мере части растворителя, если это применимо, и охлаждения до комнатной температуры при выбранной скорости. В некоторых случаях твердые дисперсии получают путем добавления раствора терапевтически активного соединения и твердых полимеров с последующим смешиванием и удалением растворителя или смеси растворителей. Для удаления растворителя или смеси растворителей могут быть применены вакуумная сушка, сушка распылением, сушка на стеллажах, лиофилизация, а также другие процедуры сушки. Применение любого из этих методов с использованием подходящих параметров обработки в соответствии с настоящим описанием будет обеспечивать конкретное терапевтически активное соединение в аморфном состоянии в конечной твердой дисперсии.

Используемый в данном описании термин "лекарственная форма прямого прессования", как правило, относится к форме (например, таблетке), полученной в результате прессования сухой смеси порошков (например, твердой дисперсии, например агломерированной дисперсии), которые содержат соединение, например терапевтическое соединение (например, плохо растворимое терапевтическое соединение, например соединение 1, например, аморфное соединение 1, например, в виде твердой дисперсии, например, которое также содержит один или более полимеров и необязательно одно или более поверхностно-активных веществ), и необязательно один или более вспомогательных веществ. Например, продукт (например, твердая дисперсия), полученный в результате процесса, описанного в настоящем документе, может иметь улучшенные свойства (например, сыпучесть), которые позволяют ему быть непосредственно прессованным, например, в пероральную лекарственную форму, например таблетки, или быть получены в виде капсул или саше.

Фармацевтические композиции и способы лечения

Представлен способ лечения распространенных гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение ((S)-N-((S)-1-(2-хлорофенил)-2-((3,3-дифтороциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторопиридин-3-ил)-5-оксопиридин-2-карбоксамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и необязательно (б) один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Также представлены композиции, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве части твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). Также представлены фармацевтические композиции, содержащие: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и (б) один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Эти способы лечения и фармацевтические композиции дополнительно проиллюстрированы подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже.

Фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии терапевтически активного соединения в матрице, могут обеспечить улучшенные физические и химические свойства и могут быть получены путем образования однородного раствора или расплава терапевтически активного соединения и материала матрицы с последующим отверждением смеси путем охлаждения или удаления растворителя. Такие твердые дисперсии терапевтически активных соединений часто показывают повышенную биологическую доступность при пероральном введении по сравнению с пероральными композициями, содержащими недиспергированное соединение.

Распылительная сушка является наиболее широкоиспользуемым промышленным процессом, вклю-

чающим образование частиц и сушку, и может быть использована для получения твердых дисперсий терапевтически активных соединений. Она хорошо подходит для непрерывного производства сухих твердых веществ в виде порошка, гранул или агломератной формы из жидких исходных материалов в виде растворов, эмульсий и перекачиваемых суспензий. Таким образом, распылительная сушка является полезным процессом, в котором конечный продукт должен соответствовать установленным стандартам качества в отношении распределения частиц по размерам, остаточной влажности, объемной плотности и вида частиц.

Критические характеристики качества дисперсии высушенной распылением включают эффективные, связанные вещества, остаточное содержание растворителя, гомогенность, отсутствие кристаллическости, способность к растворению, морфологию частиц и свойства текучести объемного порошка.

Критические параметры процесса включают состав распыляемого раствора и вязкость, тип сопла и размеры, давление распыления, скорость подачи распыляемого раствора, скорость сушки потока газа, входную и выходную температуры, температуры конденсатора (например, для сушки процессов с замкнутым циклом), а также вторичные параметры сушки.

В одном из вариантов реализации изобретения, по меньшей мере, определенный процент по массе соединения 1 является кристаллическим. Конкретные массовые проценты могут составлять 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% или любой процент от 10 до 100%. Если конкретный процент по массе соединения 1 является кристаллическим, то остаток соединения 1 является аморфным видом соединения 1. Не ограничивающие примеры кристаллического соединения 1 включают монокристаллическую форму соединения 1 или смесь различных монокристаллических форм. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 90% по массе кристаллическим. В некоторых других вариантах реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 95% по массе кристаллическим. В некоторых других вариантах реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 99% по массе кристаллическим.

В другом варианте реализации изобретения определенный процент по массе кристаллического соединения 1 представляет собой специфическую монокристаллическую форму или сочетание монокристаллических форм. Конкретные массовые проценты могут составлять 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% или любой процент от 10 до 100%. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 90% по массе монокристаллическим. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 95% по массе монокристаллическим. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 является по меньшей мере на 99% по массе монокристаллическим.

В приведенном ниже описании соединения 1 варианты реализации настоящего изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму соединения 1, как охарактеризовано одним или более свойствами, как описано в настоящем документе. Описания, характеризующие кристаллические формы, могут быть также использованы для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в виде кристаллического соединения 1. Тем не менее, конкретные кристаллические формы соединения 1 также могут быть охарактеризованы одним или более из характеристик кристаллической формы, как описано в данном документе, с учетом или без учета ссылок на конкретную кристаллическую форму.

Кристаллические формы дополнительно проиллюстрированы подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже. Пики XRPD, описанные в табл. 1 и 2, могут варьироваться на $\pm 0,2$ в зависимости от используемого инструмента для получения данных.

Форма 1.

В одном варианте реализации изобретения монокристаллическая форма, форма 1, соединения 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 1, и данные, которые приведены в табл. 1, получены с использованием $\text{CuK}\alpha$ излучения. В конкретном варианте реализации изобретения полиморф можно охарактеризовать одним или более из пиков, взятых из фиг. 1, как показано в табл. 1. Например, полиморф можно охарактеризовать с помощью одного, или двух, или трех, или четырех, или пяти, или шести, или семи, или восьми, или девяти из пиков, показанных в табл. 1.

Таблица 1

Угол 2- θ а°	Интенсивность %
8,6	90,3
13,2	60,0
15,6	85,5
18,5	72,5
19,6	31,5
20,6	71,6
21,6	100,0
26,4	64,2
27,3	45,6

В другом варианте реализации изобретения форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 и 26,4°. В другом варианте реализации изобретения форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 8,6, 15,6, 18,5 и 21,6°.

В другом варианте реализации изобретения форма 1 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанной на фиг. 2. График ДСК отображает поток тепла в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. Кривая характеризуется эндотермическим переходом с начальной температурой около 140,1°C с расплавлением при температуре около 149,9°C.

В другом варианте реализации изобретения форму 1 можно охарактеризовать термогравиметрическим анализом (ТГА), показанным на фиг. 3. Кривая ТГА показывает на графике процент потерь массы образца в зависимости от температуры, при скорости изменения температуры около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,44% массы образца, так как температура изменяется от около 29,0 до 125,0°C.

Форма 2.

В одном варианте реализации изобретения монокристаллическая форма, форма 2, соединения 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифракции (XRPD), показанной на фиг. 4, и данные, которые приведены в табл. 2, получены с использованием CuK α излучения. В конкретном варианте реализации изобретения полиморф можно охарактеризовать одним или более из пиков, взятых из фиг. 4, как показано в табл. 2. Например, полиморф можно охарактеризовать с помощью одного, или двух, или трех, или четырех, или пяти, или шести, или семи, или восьми, или девяти, или десяти пиков, показанных в табл. 2.

Таблица 2

Угол 2θ -угла°	Интенсивность %
9,8	85,6
11,6	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

В другом варианте реализации изобретения форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0 до 31,4°. В другом варианте реализации изобретения форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 9,8, 11,6, 19,6 и 23,0°.

В другом варианте реализации изобретения форма 2 может характеризоваться кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показанной на фиг. 5. График ДСК отображает поток тепла в виде функции температуры от образца, изменение скорости температуры составляет около 10°C/мин. Кривая характеризуется эндотермическим переходом с начальной температурой около 62,7°C с расплавлением при температуре около 72,5°C и эндотермическим переходом с начальной температурой около 145,6°C с расплавлением при температуре около 153,6°C.

В другом варианте реализации изобретения форма 2 может быть охарактеризована с помощью термического гравиметрического анализа (ТГА), показанного на фиг. 6.

Профиль ТГА показывает на графике процент потерь массы образца в зависимости от температуры при скорости изменения температуры около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,57% по массе образца, так как температура изменяется от около 29,3 до 170,3°C.

Другие варианты реализации изобретения направлены на монокристаллическую форму соединения 1, которая характеризуется сочетанием вышеуказанных характеристик любой из монокристаллических форм, описанных в данном документе. Характеристика может быть любой комбинацией одного или более из XRPD, ТГА и ДСК, как описано для конкретной полиморфной формы. Например, монокристаллическую форму соединения 1 можно характеризовать любой комбинацией результатов XRPD относительно положения основных пиков в XRPD скане; и/или любой комбинацией одного или более параметров, полученных из данных, полученных путем XRPD сканирования. Монокристаллическая форма соединения 1 также может быть охарактеризована ТГА определениями потерь массы, связанными с образцом в течение заданного диапазона температур; и/или температурой, при которой начинается конкретный переход потери массы. ДСК определения температуры, связанной с максимальным расходом тепла при переходе теплового потока и/или температуры, при которой образец начинает испытывать переход теплового потока, могут также охарактеризовать кристаллическую форму. Изменение массы в образце и/или

изменение сорбции/десорбции воды на молекулу соединения 1, как определено с помощью измерений сорбции/десорбции воды в диапазоне относительной влажности (например, от 0 до 90%), также могут характеризовать монокристаллическую форму соединения 1.

Твердые дисперсии.

Представлены композиции, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более полимеров в составе твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более полимеров. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, один или более полимеров, а также одно или более поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и один полимер. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, один полимер и поверхностно-активное вещество.

Твердые дисперсии, представленные в данном документе, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут повышать растворимость соединения 1 по отношению к чистой кристаллической форме соединения 1 (например, форма 1 или форма 2) и, таким образом, обеспечивают улучшенное воздействие при пероральном дозировании твердой дисперсии субъекту. В одном из вариантов реализации изобретения твердая дисперсия содержит соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, один или более полимеров и необязательно одно или более повышающих растворимость поверхностно-активных веществ.

Например, растворимость в воде формы 1 составляет от около 0,025 до около 0,035 мг/мл, растворимость в воде формы 2 составляет от около 0,008 до около 0,010 мг/мл.

Форма 2 имеет растворимость около 0,018 мг/мл в имитированной в голодном состоянии кишечной жидкости (FASSIF) при pH 6,1 при 4 ч. Для сравнения аморфные высушенные распылением дисперсии имеют растворимость от около 0,05 до около 0,50 мг/мл в FASSIF при 3 ч.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия проявляет по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% более сильное воздействия соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли при введении субъекту по сравнению с введением *in situ* аморфного соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия имеет на по меньшей мере около 20% по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40% по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% более сильное воздействие соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли при введении субъекту по сравнению с введением чистого кристаллического соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В фармакокинетических исследованиях крыс и обезьян умеренное улучшение воздействия наблюдается при введении твердой дисперсии пероральных лекарственных форм по сравнению с показателями *in situ* аморфных дозировок. Например, твердая дисперсия, содержащая 50% мас./мас. соединения 1 и 50% мас./мас. фталата поливинилацетата (PVAP) имеет около двух раз более сильное воздействие по сравнению с *in situ* аморфным соединением 1 у самцов крыс Спрэг-Дуули. Отсутствует существенная разница в воздействии между твердой дисперсией, содержащей 70% мас./мас. соединения 1 и 30% мас./мас. пероральной лекарственной формой по сравнению с *in situ* аморфным соединением 1, у самцов макака, воздействие твердой дисперсии, содержащей 50% мас./мас. соединения 1 и 50% мас./мас. ацетат сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), не показывает существенной разницы по сравнению с *in situ* аморфным соединением 1. Аналогичным образом, твердая дисперсия, содержащая 50% мас./мас. соединения 1 и 50% мас./мас. гидроксипропилметилцеллюлозы, также известная как гипромеллоза фталат (HPMC-фталат), не показывает существенной разницы по сравнению с *in situ* аморфным соединением 1. В то время как *in situ* аморфные терапевтические соединения обычно используются для дозирования в исследованиях на животных, они не пригодны как лекарственные формы для дозирования в организме человека.

Как было описано в фармакокинетическом исследовании на крысах примера 4, воздействие соединения 1 улучшается, если дозированные формы твердой дисперсии вводят по сравнению с чистой формой 2 кристаллического соединения 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере часть соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в твердой дисперсии находится в аморфном состоянии (например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60 %, в меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%). В других вариантах реализации изобретения твердая дисперсия, по существу, не содержит кристаллического соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиция представляет собой аморфную твердую (например, высушенную распылением) дисперсию, содержащую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и полимер. Аморфная твердая дисперсия может содержать, например, менее чем около 30%, менее чем около 20%, менее чем около 15%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 4%, менее чем около 3%, менее чем около 2% или менее чем около 1% кристаллического соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, по существу, не содержать кристаллическое соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации изобретения твердая дисперсия проявляет заранее определенный уровень физической и/или химической стабильности. Например, твердая дисперсия сохраняет около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98% или около 99%, аморфного соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при хранении при температуре 25°C в плотно закрытой таре с водой, например флаконе из янтарного стекла, контейнере из полиэтилена высокой плотности (HDPE) или двойных мешков из полиэтилена с витыми нейлоновыми стяжками, помещенных в HDPE контейнер с осушителем.

В некоторых вариантах реализации изобретения полимер повышает химическую или физическую стабильность (например, как измерено с помощью модулированного дифференциального сканирующего калориметра) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при хранении (например, при температуре 2-8°C, например 4°C, или при комнатной температуре), по меньшей мере на около 10% (например, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90%) по сравнению с аморфным соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью не в присутствии полимера.

Твердая дисперсия, как правило, имеет температуру стеклования, где дисперсия осуществляет переход из стеклообразного твердого вещества в каучуковую композицию. В общем случае, чем выше температура стеклования, тем больше физическая стабильность дисперсии. Существование температуры стеклования обычно указывает, что, по меньшей мере, большая часть композиции (например, дисперсии) находится в аморфном состоянии. Температура стеклования (T_g) твердой дисперсии, подходящей для фармацевтического применения, как правило составляет по меньшей мере около 50°C. В некоторых вариантах реализации изобретения предпочтительны более высокие температуры. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия, раскрытая в данном документе, имеет T_g по меньшей мере около 100°C (например, по меньшей мере около 100°C, по меньшей мере около 105°C, по меньшей мере около 110°C, по меньшей мере около 115°C, по меньшей мере около 120°C, по меньшей мере около 125°C, по меньшей мере около 130°C, по меньшей мере около 135°C, по меньшей мере около 140°C, по меньшей мере около 150°C, по меньшей мере около 160°C, по меньшей мере около 170°C, по меньшей мере около 175°C, по меньшей мере около 180°C или по меньшей мере около 190°C). В некоторых вариантах реализации изобретения T_g составляет до около 200°C. В некоторых вариантах реализации изобретения T_g составляет до около 130°C (например, по меньшей мере около 110°C, по меньшей мере около 111°C, по меньшей мере около 112°C, по меньшей мере около 113°C, по меньшей мере около 114°C, по меньшей мере около 115°C, по меньшей мере около 116°C, по меньшей мере около 117°C, по меньшей мере около 118°C, по меньшей мере около 119°C, по меньшей мере около 120°C, по меньшей мере около 121°C, по меньшей мере около 122°C, по меньшей мере около 123°C, по меньшей мере около 124°C, по меньшей мере около 125°C, по меньшей мере около 126°C, по меньшей мере около 127°C, по меньшей мере около 128°C, по меньшей мере около 129°C или по меньшей мере около 130°C). Если не указано иное, температуры стеклования, раскрытые в данном документе, измеряют в сухих условиях.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования по сравнению с температурой стеклования аморфного соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не в присутствии полимера(ов). В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия имеет скорость релаксации, которая ниже, чем скорость релаксации аморфного соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли не в присутствии полимера(ов).

Примеры полимеров в твердой дисперсии включают производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, также известную как гипромеллоза, (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как гипромеллоза фталат (HPMCP), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как гипромеллоза ацетат сукцинат, (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлоза (HPC)), этилцеллюлоза или ацетат-фталат целлюлозы; поливинилпирролидоны (ПВП); полиэтиленгликоли (ПЭГ); поливиниловые спирты (PVA); поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетат-фталат (PVAP); акрилаты, такие как полиметилметакрилат (например, Eudragit.RTM. E); циклодекстрины (например, β -циклодекстрин); поли(D,L-лактид) (PLA), поли(D,L-лактид, когликолидная кислота (PLGA), а также их сополимеры и их производные, включая, например, поливинилпирролидон-винилацетат (ПВП-VA), поливинил капролактан-поливинил, ацетат-полиэтиленгликолевый сополимер, метилакрилат/сополимер метакриловой кислоты; Soluplus; коповидон и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит один водорастворимый полимер.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия содержит один частично растворимый в воде полимер. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер представляет собой полимер целлюлозы.

В некоторых вариантах реализации изобретения полимер является HPMCAS (например, HPMCAS различных марок: HPMCAS-M, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG). В некоторых вариантах реализации изобретения полимер является PVAP. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер представляет собой HPMC (например, HPMC различных марок: HMP60SH50, HPMCE50 или HPMCE15). В некоторых вариантах реализации изобретения полимер является HPMCP (например, HPMCP различных марок: например HMPSP-HP55).

В некоторых вариантах реализации изобретения полимер представляет собой pH-зависимый растворимый в кишечнике полимер. Такие pH-зависимые растворимые в кишечнике полимеры включают, но не ограничиваются ими, производные целлюлозы (например, ацетат-фталат целлюлозы (CAP)), HPMCP, HPMCAS, карбоксиметилцеллюлозу (СМС) или их соли (например, натриевую соль, такую как (СМС-Na)); ацетаттримеллитат целлюлозы (САТ), ацетат фталат гидроксипропилцеллюлозы (HPCAP), ацетат фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) и ацетат фталат метилцеллюлозы (MCAP), полиметакрилаты (например, Eudragit S) или их смеси.

В некоторых вариантах реализации изобретения полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромеллозы, (HPMCAS), например HPMCAS-HG.

В другом варианте реализации изобретения полимер(ы) представляет собой нерастворимый поперечно-сшитый полимер, например поливинилпирролидон (например, кросповидон). В другом варианте реализации изобретения полимер(ы) представляет собой поливинилпирролидон (ПВП).

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более полимер(ов) присутствует в твердой дисперсии в количестве около от 10 до 90% мас./мас. (например, от около 20 до около 80% мас./мас., от около 30 до около 70% мас./мас., от около 40 до около 60% мас./мас. или от около 15 до около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до около 80% мас./мас., например от около 30 до около 75% мас./мас., или от около 40 до около 65% мас./мас., или от около 45 до около 55% мас./мас., например, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53 или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 48, около 48,5, около 49, около 49,5, около 50, около 50,5, около 51, около 51,5, около 52 или около 52,5% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30 до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35 до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40 до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45 до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 50% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до 90% мас./мас. (например, от около 20 до около 80% мас./мас., от около 30 до около 70% мас./мас., от около 40 до около 60% мас./мас. или от около 15 до около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до около 80% мас./мас., например от около 30 до около 75% мас./мас., или от около 40 до около 65% мас./мас., или от около 45 до около 55% мас./мас., например, около 46, около 47, около 48, около 49, около 50, около 51, около 52, около 53 или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48, около 48,5, около 49, около 49,5, около 50, около 50,5, около 51, около 51,5, около 52 или около 52,5% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30 до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35 до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40 до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45 до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемой соли, присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 50% мас./мас.

В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 20 до около 80% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 20 до около 80% полиме-

ра(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 25 до около 75% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 25 до около 75% полимера(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 30 до около 70% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 30 до около 70% полимера(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 35 до около 65% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 35 до около 65% полимера(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 40 до около 60% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 40 до около 60% мас./мас. полимера(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 45 до около 55% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 45 до около 55% мас./мас. полимера(ов). В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 50% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, а также от около 50% мас./мас. полимера(ов).

В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит от около 45 до около 55% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и от около 45 до около 55% мас./мас. HPMCAS (например, HPMCAS -МГ или HPMCAS-HG или другие сорта, такие как LF, MF, HF или LG) или PVAP. В другом варианте реализации изобретения твердая дисперсия содержит около 50% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, а также около 50% мас./мас. HPMCAS.

В некоторых вариантах твердая дисперсия также содержит поверхностно-активное вещество или инертное фармацевтически приемлемое вещество. Примеры поверхностно-активных веществ в твердой дисперсии включают лаурилсульфат натрия (SLS), витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS), докузат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (например, Твин 20 и Твин 80), полоксамеры (такие как полоксамер 335 и полоксамер 407), глицерил моноолеат, Span 65, Span 25, Каприол 90, плюроновые сополимеры (например, Pluronic F108, Pluronic P-123) и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения поверхностно-активное вещество является SLS. В некоторых вариантах реализации изобретения поверхностно-активное вещество является витамином Е или его производным (например, витамином Е TPGS).

В некоторых вариантах реализации изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 0,1 до около 10% мас./мас., например от около 0,5 до около 2% мас./мас. или от около 1 до около 3% мас./мас., от около 1 до около 4% мас./мас. или от около 1 до около 5% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9 или около 1% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5 или около 5% мас./мас.

Способы получения твердых дисперсий.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия может быть получена в соответствии со способом, описанным в настоящем документе. В общем, методы, которые могут быть использованы, включают те, которые включают быстрое удаление растворителя или смеси растворителей из смеси или охлаждение расплавленного образца. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, выпаривание вращением, сублимационную сушку (т.е. лиофилизацию), вакуумную сушку, отвердевание после расплавления и экструзию из расплава. Один из вариантов реализации изобретения настоящего раскрытия включает твердую дисперсию, полученную с помощью распылительной сушки. В одном варианте реализации изобретения продукт, полученный путем распылительной сушки, сушат, чтобы удалить растворитель или смесь растворителей.

Препараты, описанные в данном документе, например фармацевтическая композиция, может быть получена путем сушки распылением смеси, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один или более полимеров и соответствующий растворитель или смесь растворителей. Распылительная сушка включает распыление жидкой смеси, содержащей, например, твердое вещество и растворитель или смесь растворителей, и удаление растворителя или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей может также содержать нелетучий растворитель, такой как ледяная уксусная кислота. Распыление может быть выполнено, например, из двух жидкостей или под давлением или из электроультразвукового сопла или на вращающемся диске.

Распылительная сушка преобразует жидкое сырье в сухую гранулированную форму. Распылительная сушка обычно включает распыление раствора для подачи жидкости в брызги из капель и контактирование капель с горячим воздухом или газом в сушильной камере. Брызги обычно получают либо вращением (колеса) или при помощи распылительных форсунок. Испарение влаги из капелек и образование сухих частиц протекают в условиях регулируемой температуры и условиях расхода воздуха.

Необязательно, вторичный процесс сушки, такой как сушка с псевдооживленным слоем или вакуумная сушка, могут быть использованы для уменьшения остаточных растворителей (и других добавок, такие как ледяная уксусная кислота) до фармацевтически приемлемых уровней. Как правило, распылительная сушка включает контактирование высокодисперсной жидкой суспензии или раствора (например,

распыленного раствора) и достаточного объема горячего воздуха или газа (например, азота, например чистого азота), чтобы произвести испарение и сушку жидких капель. Препарат для высушивания распылением может представлять собой любой раствор, грубую суспензию, суспензию, коллоидную дисперсию или пасту, которые можно распылять с использованием выбранной распылительной сушилки. В стандартной процедуре, препарат распыляют в поток теплого фильтрованного воздуха (или в газ, например азот), который испаряет растворитель и передает высушенный продукт в коллектор (например, циклон). Отработанный воздух или газ затем выходят с растворителем (или смесью растворителей, в том числе любыми добавками, такими как ледяная уксусная кислота), (которые, например, затем фильтруют) или в качестве альтернативы, отработанным воздухом или газом, который направляется в конденсатор, чтобы захватить и потенциально переработать растворитель или смесь указанных растворителей. Например, если используется газ (например, азот), газ затем может быть возвращен, снова нагрет и возвращен в блок в системе с замкнутым контуром. Коммерчески доступные типы аппаратов могут быть использованы для проведения распылительной сушки. Например, коммерческие распылительные сушилки производятся Buchi Ltd. и Niro (например, PSD линия распылительных сушилок производства Niro).

Распылительная сушка обычно использует твердые нагрузки материала от около 1 до около 30% или до около 50% (т.е. терапевтически активное соединение плюс вспомогательные вещества), предпочтительно по меньшей мере около 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения твердые нагрузки менее чем на 10% могут привести к снижению выходов и неприемлемо долгосрочных периодам прогона. В общем, верхний предел твердых нагрузок определяется вязкостью (например, возможностью прокачивать) полученный раствор и растворимостью компонентов в растворе. Как правило, вязкость раствора может определять размер частиц в полученном порошковом продукте.

Методы и способы распылительной сушки можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); и Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). В общем, распылительную сушку проводят при температуре на входе от около 40 до около 200°C, например от около 70 до около 150°C, предпочтительно от около 40 до около 60°C, от около 50 до около 55°C или от около 80 до около 110°C, например около 90°C. Распылительную сушку обычно проводят при температуре на выходе от около 20 до около 100°C, например от около 25 до около 30°C (например, около 26°C), от около 40 до около 50°C, от около 50 до около 65°C, например от около 56 до около 58°C.

Удаление растворителя или смеси растворителей может потребовать последующей стадии высушивания, такой как высушивание на стеллаже, высушивание в псевдооживленном слое (например, от комнатной температуры до около 100°C), вакуумная сушка, СВЧ-сушка, сушка в ротационном барабане или биконическая вакуумная сушка (например, от комнатной температуры до около 200°C).

В одном из вариантов реализации изобретения распылительная сушка представляет собой распылительную сушку в псевдооживленном слое (FSD). Стадии, описанные в FSD, могут включать, например, приготовление раствора жидкого корма (например, содержащего соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно полимер(ы) и/или поверхностно-активное вещество(а), растворенное или суспендированное в растворителе (растворителях)); распыление (например, с насадкой под давлением, центробежным распылителем или диском, форсункой с двумя жидкостями или другими методами распыления) раствора исходного материала при доставке в сушильную камеру распылительной сушилки, например, работающей в режиме FSD; высушивание раствора исходного материала в сушильной камере с нагретым воздухом или нагретым газом (например, азотом) для получения продукта, в котором более крупные частицы продукта отделяются, например, выпадают, в то время как мелкие частицы переносятся потоком воздуха или газа вверх в верхнюю часть сушильной камеры (например, за счет естественной конвекции) и в циклоне и повторное введение (например, в верхней части сушильной камеры или в осевом направлении к середине камеры) мелких частиц в сушильную камеру, в которой повторно введенные мелкие частицы могут агломерироваться со вновь образованным продуктом для формирования агломерированного продукта, в котором, если агломерированный продукт является достаточно большим, он будет отделяться, если он не является достаточно большим, чтобы отделяться, то агломерированный продукт будет переноситься за счет конвекции к верхней камере и в циклон и вновь в камеру. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не сформируется агломерированный продукт, который достаточно велик, чтобы выпасть. Мелкие частицы могут быть повторно введены из циклона в сушильную камеру через впускную трубу.

В некоторых вариантах реализации изобретения скорее чем высушивание раствора исходного материала с нагретым воздухом или нагретым газом, питающий раствор может вместо того этого быть отвержден распылением, например, камера находится при комнатной температуре (например, 21±4°C) или охлаждается, например охлажденный газ (например, азот) используется для процесса.

FSD может дополнительно включать сбор агломерированного продукта в первой псевдооживляющей камере; с последующей разгрузкой агломерированного продукта из первой псевдооживляющей камеры во вторую псевдооживляющую камеру, в которой может происходить процесс после сушки.

Агломерированный продукт (например, который осаждается в сушильной камере) затем может быть передан из второй псевдооживляющей камеры в третью псевдооживляющую камеру, где охлаждает-

ся агломерированный продукт.

Агломерированный продукт (например, твердая дисперсия аморфного соединения) может затем быть подвергнут дополнительной обработке. Например, продукт может быть непосредственно спрессован. Продукт может быть дополнительно смешан с поверхностно-активным веществом, вспомогательным веществом или фармацевтически приемлемым носителем, например, до прямого прессования. Продукт может быть необязательно дополнительно обработан, например измельчен, гранулирован, смешан до/или перемешан с расплавом гранулята, поверхностно-активным веществом, вспомогательным веществом и/или фармацевтически приемлемым носителем.

FSD может быть выполнена в коммерческой распылительной сушилке, работающей в режиме псевдооживленной распылительной сушки (режим FSD). FSD может быть выполнена в любом режиме открытого цикла или в режиме замкнутого цикла (например, сушильный газ, например азот, рециркулируют). Примеры подходящих распылительных сушилок для использования в FSD включают следующие сушилки: от Niro (например, PSD линия распылительных сушилок изготовленных Niro: PHARMASD.TM.; химическая или SD линия сушилок). FSD может существенно быть выполнена в любой распылительной сушилке, которая настроена, чтобы позволить повторное введение мелких частиц в сушильную камеру.

Дополнительная пост-сушка, например, в вакууме или сушилке с псевдооживленным слоем или сушилке двойного конуса или биконической пост-сушилке или сушильном барабане, могут быть выполнены при необходимости/применимости для удаления дополнительных растворителей. В некоторых вариантах реализации изобретения выполняется стадия пост-сушки.

Для удаления растворителя или смеси растворителей вакуумная сушка, сушка распылением, сушка в псевдооживленном слое, сушка на стеллажах, лиофилизация, выпаривание при вращении и другие процедуры сушки могут быть применены. Применение любого из этих методов с использованием подходящих параметров обработки в соответствии с настоящим описанием будет обеспечивать соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в аморфном состоянии в готовой твердой дисперсии. При использовании соответствующих условий (например, низкие температуры на выходе в распылительной сушилке, использование растворителей с низкой температурой кипения, использование нагретого газа), которые приводят к дисперсии, например, порошка, с желательными свойствами (например, средний размер частиц (d_{50}) 40-200 мкм, например 40-150 мкм), порошок с насыпной плотностью $>0,2$ г/мл (например, от 0,2 до 0,5 г/мл) или $>0,25$ г/мл, порошок с улучшенной текучестью (например, низкие силы сцепления, низкое внутреннее трение между частицами); и/или сухой порошок с низкими OVI (органические летучие примеси), например, ниже пределов ICH и/или спецификаций пользователей), дисперсия может быть непосредственно спрессована в лекарственную форму.

В некоторых вариантах реализации изобретения температура на входе составляет от около 50 до около 200°C, например от около 60 до около 150°C, от около 70 до около 100°C, от около 60 до около 95°C, от около 65 до около 85°C, от около 70 до около 90°C, от около 85 до около 95°C или от около 70 до около 85°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения температура на выходе составляет от около комнатной температуры (например, USP комнатной температуры (например, $21\pm4^\circ\text{C}$)) до около 80°C, например от около 25 до около 75°C, от около 30 до около 65°C, от около 35 до около 70°C, от около 40 до около 65°C, от около 45 до около 60°C, от около 35 до около 45°C, от около 35 до около 40°C или от около 37 до около 40°C.

В некоторых вариантах реализации изобретения заданные температуры псевдооживленных слоев (температуру для каждого слоя выбирают независимо от температуры, выбранной для другого слоя) составляют от около комнатной температуры (например, USP комнатной температуры (например, $21\pm4^\circ\text{C}$)) до около 100°C, например от около 30 до около 95°C, от около 40 до около 90°C, от около 50 до около 80°C, от около 60 до около 85°C, от около 65 до около 95°C или от около 80 до около 95°C.

FSD может быть выполнена на смеси, содержащей рассматриваемое соединение (например, терапевтический агент (например, терапевтически активное соединение), например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль). Например, FSD могут быть выполнены на смеси, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, до один или более полимеров и необязательно одно или более поверхностно-активных веществ и необязательно один или более дополнительных вспомогательных веществ для получения твердой дисперсии аморфного соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, которые могут быть непосредственно спрессованы в пероральную лекарственную форму (например, таблетка). В качестве альтернативы дисперсия может быть смешана с одним или более вспомогательными веществами перед прессованием.

В одном из вариантов реализации изобретения способ получения твердой дисперсии соединения 1 включает:

- a) образование смеси соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, одного или более полимеров и одного или более растворителей; а также
- b) быстрое удаление растворителя(ей) из раствора с получением твердой аморфной дисперсии, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более полимеров. Один

или более полимеров и один или более растворителей могут быть любыми из раскрытых в данном документе.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения растворитель удаляют с помощью распылительной сушки. В некоторых вариантах реализации изобретения твердую дисперсию высушивают на стеллажах с помощью конвекционной центробежной сушилки. В некоторых вариантах твердую дисперсию просеивают.

В одном варианте реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими. В другом варианте реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, сушка распылением может быть выполнена и часто выполняется в присутствии инертного газа, такого как азот. В некоторых вариантах реализации изобретения процессы, которые включают сушку распылением, могут быть выполнены в присутствии сверхкритической жидкости с участием диоксида углерода или их смеси, содержащей диоксид углерода.

В другом варианте реализации изобретения способ получения твердой дисперсии соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли включает:

- a) образование смеси соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, полимера и растворителя; а также
- b) распылительную сушку смеси с получением твердой дисперсии, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и полимер.

После сушки и/или полирования могут быть необязательно выполнены аэрозольное высушивание дисперсии ниже ICH или заданных спецификаций для остаточных растворителей.

Эти процессы могут быть использованы для получения фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе. Количества и признаки компонентов, используемых в процессах, могут быть такими, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель включает один или более летучих растворителей, чтобы растворить или суспендировать соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и полимер(ы).

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более растворителей полностью растворяют соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и полимер(ы).

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более растворителей представляет собой летучий растворитель (например, метиленхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (ТГФ) или их смесь). Примеры подходящих летучих растворителей включают те, которые растворяются или суспендируют терапевтически активное соединение, либо индивидуально, либо в сочетании с другим растворителем. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель(растворители) полностью растворяют терапевтически активное соединение. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах реализации изобретения растворителем является метанол.

В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой нелетучий растворитель (например, органические кислоты, такие как ледяная уксусная кислота, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (DMF) или воду). В некоторых вариантах реализации изобретения нелетучий растворитель является одним из компонентов в системе растворителей. Например нелетучий растворитель присутствует в качестве компонента в растворителе от около 1 до около 20% мас./мас. (например, от около 3 до около 15% мас./мас., от около 4 до около 12% мас./мас. или от около 5 до около 10% мас./мас.).

В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой смесь растворителей. Например, растворитель может содержать от около 0 до около 30% ацетона и от около 70 до около 100% метанола или растворитель может содержать от около 0 до около 40% ацетона и от около 60 до около 100% метанола. Другие иллюстративные соотношения метанола в ацетоне включают 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 и 50:50.

В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой комбинацию растворителей, в том числе по меньшей мере один нелетучий растворитель. Например, растворитель представляет собой комбинацию компонентов, которые содержат как летучий растворитель, так и нелетучий растворитель. В некоторых вариантах реализации изобретения система растворителей представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Например, система растворителей содержит от около 40 до около 80% метанола, от около 20 до около 35% ацетона и от около 1 до около 15% ледяной уксусной кислоты (например, от около 50 до около 70% метанола, от около 25 до около 30% ацетона и от около 3 до около 12% ледяной уксусной кислоты).

В некоторых вариантах реализации изобретения система растворителей представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как вода. Например, система растворителей содержит от около 40 до около 80%

метанола, от около 20 до около 35% ацетона и от около 0,1 до около 15% воды (например, от около 50 до около 70% метанола, от около 25 до около 30% ацетона и от около 1 до около 5% воды).

Фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции твердой дисперсии могут быть получены способом, описанным в настоящем документе. Например, твердая дисперсия: (а) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и (б) одного или более полимеров и необязательно одного или более поверхностно-активных веществ и необязательно одного или более дополнительных вспомогательных веществ.

В данном документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: (а) твердую дисперсию, содержащую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и полимер; и (б) один или более фармацевтически приемлемых носителей. Примеры фармацевтически приемлемых носителей представляют собой наполнители, разрыхлители, увлажняющие агенты, агенты скольжения и смазывающие вещества.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит лекарственную форму прямого прессования соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит также наполнитель. Наполнителем может быть, например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол, этилцеллюлоза, сорбит, крахмал, сахароза, фосфат кальция, порошкообразная целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза дозомальт или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 10 до 50% мас./мас. (например, от около 15 до около 45% мас./мас., от около 20 до около 40% мас./мас., от около 25 до около 35% мас./мас. или от около 28 до около 32% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 20 до около 35% мас./мас., например от около 25 до около 34% мас./мас., от около 26 до около 33% мас./мас., от около 27 до около 32% мас./мас., например около 28, около 28,5, около 29, около 29,5, около 30, около 30,5, около 31 или около 31,5% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29, около 29,1, около 29,2, около 29,3, около 29,4, около 29,5, около 29,6, около 29,7, около 29,8, около 29,9 или около 30% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 25 до около 35% мас./мас.. В некоторых вариантах реализации изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29,5% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция также содержит разрыхлитель. Разрыхлитель может представлять собой, например, коллоидный диоксид кремния, порошкообразную целлюлозу, силикат кальция, кросповидон, альгинат кальция, метилцеллюлозу, хитозан, карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал, альгинат натрия, крахмалгликолят натрия, прежелатинизированный крахмал или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 1 до 15% мас./мас. (например, от около 3 до около 12% мас./мас., от около 4 до около 10% мас./мас., от около 5 до около 7% мас./мас. или от около 6 до около 7% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6 или около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5, около 9, около 9,5 или около 10% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 5 до около 7% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 6% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция также содержит смачивающий агент. Смачивающий агент может представлять собой, например, лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (например, Твин 20 и Твин 80), полоксамеры (например, полоксамер 335 и полоксамер 407), глицерил моноолеат или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения смачивающий агент является лаурилсульфатом натрия.

В некоторых вариантах реализации изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 до 2% мас./мас. (например, от около 0,5 до около 2% мас./мас., от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. или от около 1 до около 1,5% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9,

около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9 или около 2% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,5 до около 1,5% мас./мас.. В некоторых вариантах реализации изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция также содержит скользящее вещество. Скользящее вещество может представлять собой, например, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, трикальцийфосфат, стеарат магния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, крахмал и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 до 5% мас./мас. (например, от около 1 до около 4% мас./мас., от около 1 до около 3% мас./мас. или от около 1,5 до около 2,5% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5 или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9 или около 3% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1 до около 3% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения скользящее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 2% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит также смазывающее вещество. Смазывающее вещество может представлять собой, например, стеарат магния, тальк, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат, гидрогенизированное растительное масло, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат сахарозы, поливиниловый спирт, лаурил сульфат магния или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 до 5% мас./мас. (например, от около 1 до около 4% мас./мас., от около 1 до около 3% мас./мас. или от около 1 до около 2% мас./мас.). В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5 или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4 или около 2,5% мас./мас. В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,5 до около 2,5% мас./мас.. В некоторых вариантах реализации изобретения смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,5% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия составляет от около 25 до около 85% по массе от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70% по массе от общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 15 до 45% от общей массы фармацевтической композиции, а также один или более полимеров составляют от около 15 до 45% от общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет около 20% мас./мас. фармацевтической композиции, один или более полимеров составляет около 40% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет около 25 мас./мас.% фармацевтической композиции, один или более полимеров составляют около 35 мас./мас.% фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет около 30% мас./мас. фармацевтической композиции, один или более полимеров составляет около 30% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль составляет около 35% мас./мас. фармацевтической композиции, один или более полимеров составляет около 25% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 25 до около 35% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 5 до около 7% мас./мас.

фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, скользящее вещество составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 0,5 до около 2,5% мас./мас. фармацевтической композиции, таким образом, составляя 100% по массе композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия составляет около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 29,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, скользящее вещество, составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, смазывающее вещество составляет около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 25 до около 35% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, от около 25 до около 35% мас./мас. сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), от около 25 до около 35% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, от около 5 до около 7% мас./мас. кроскармеллозы натрия, от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия, от около 1 до около 3% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и от около 0,5 до около 2,5% мас./мас. стеарата магния, таким образом, составляя 100% по массе композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит около 30% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, около 30% мас./мас. сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), около 29,5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, около 6% мас./мас. кроскармеллозы натрия, около 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия, около 2% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и около 1,5% мас./мас. стеарата магния.

В некоторых вариантах реализации изобретения твердая дисперсия, наполнитель, разрыхлитель, смачивающий агент, скользящее вещество и смазывающее вещество добавляют внутригранулярно. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительное количество наполнителя, дезинтегратора, скользящего вещества, и смазывающего вещества добавляют экстрагранулярно.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 18 до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 2 до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, скользящее вещество составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции и смазывающее вещество составляет от около 0,25 до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет от около 4 до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительно количество скользящего вещества составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, а также дополнительное количество смазочного материала составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции добавляют экстрагранулярно.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 4% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, скользящее вещество составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции и смазывающее вещество составляет около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество скользящего вещества составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, а также дополнительное количество смазывающего вещества составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и их добавляют экстрагранулярно.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердую дисперсию, содержащую соединение 1 или ее фармацевтически приемлемую соль, и ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), составляя от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет от около 18 до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, кроскармеллоза натрия составляет от около 2 до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет

от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции и стеарат магния составляет от около 0,25 до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет от около 4 до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармеллозы составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции и дополнительное количество стеарата магния составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и их добавляют экстрагранулярно.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердую дисперсию, содержащую соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), составляя около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, кроскармеллоза натрия составляет около 4% мас./мас. фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции и стеарат магния составляет около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество кроскармеллозы натрия составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, а также дополнительное количество стеарата магния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и их добавляют экстрагранулярно.

Субъекту может быть введена доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в примере 5. Более низкие или высокие дозы, чем указано выше, могут потребоваться. Конкретные дозировки и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояние или симптомы, расположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и суждение лечащего врача.

При улучшении состояния субъекта поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации одного из аспектов настоящего изобретения могут быть введены, если это необходимо. Соответственно, доза или частота приема или оба могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы были облегчены до желаемого уровня. Субъектам, однако, может потребоваться прерывистое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов заболевания.

Способы применения.

Ингибирующие активности соединения 1 и их фармацевтически приемлемых солей, представленные в данном документе по сравнению с IDH1 мутантами (например, IDH1R132H или IDH1R132C), могут быть проверены с помощью методов, описанных в примере А, приведенным в публикации PCT WO 2013/107291 и публикации US 2013/0190249, включенными в данный документ посредством ссылки во всей их полноте, или аналогичными способами.

Представлен способ лечения распространенной гематологической злокачественной опухоли, такой как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и необязательно (b) один или более фармацевтически приемлемый носитель (носители). В одном из вариантов реализации изобретения распространенная солидная опухоль, такая как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная), подлежащая лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH1, в котором мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата у пациента. В одном из аспектов данного варианта мутантный IDH1 имеет мутацию R132X. В одном из аспектов этого варианта реализации изобретения мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G. В другом аспекте мутация R132X является R132H или R132C. В еще одном аспекте мутация R132X является R132H.

Распространенные солидные опухоли, такие как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодис-

пластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкомии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, могут быть проанализированы с помощью секвенирования клеточных образцов для определения присутствия и конкретной природы (например, измененной аминокислоты, присутствующей в положении) мутации в аминокислоте 132 IDH1.

Не желая быть связанными теорией, заявители полагают, что мутантные аллели IDH1, где IDH1 мутация приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата и, в частности R132H мутации IDH1, характеризуют подмножество всех видов рака, независимо от их клеточного характера или места нахождения в организме. Таким образом, соединения и способы в соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения могут быть использованы для лечения распространенных солидных опухолей, таких как острая миелогенная лейкомия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкомии (В-ОЛЛ), лимфома или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, придающих такую активность и, в частности, с IDH1 R132H или R132C мутацией.

В одном из вариантов реализации изобретения эффективность лечения распространенных гематологических злокачественных опухолей, острая миелогенная лейкомия таких как острая миелогенная лейкомия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкомии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, контролируется путем измерения уровней 2HG у субъекта. Обычно уровни 2HG измеряются до лечения, при этом повышенный уровень показан для использования соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения распространенных гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелогенная лейкомия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкомии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. После того как повышенные уровни установлены, уровень 2HG определяется в процессе и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень 2HG определяется только во время и/или после прекращения лечения. Снижение уровней 2HG в течение курса лечения и после лечения является показателем эффективности. Аналогичным образом, определение того, что уровни 2HG не повышаются в процессе или после лечения, также свидетельствует об эффективности. Как правило, измерения 2HG будут использованы вместе с другими хорошо известными определениями эффективности лечения рака, такими как уменьшение количества и размера опухолей и/или других ассоциированных поражений железы, оценка биопсий и/или аспиратов костного мозга, полный анализ крови и осмотр периферических мазков крови, улучшение общего состояния здоровья субъекта, а также изменения других биомаркеров, которые связаны с эффективностью лечения рака.

2HG можно обнаружить в образце методами, описанными в публикации PCT WO/2011/050210 и публикации US 2012/0121515, которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме, или аналогичными способами.

Методы оценки образцов и/или субъектов.

В этом разделе приведены методы получения и анализа проб и анализа субъектов.

Варианты реализации способа включают оценку одного или более параметров, связанных с IDH1, α -гидрокси неоактивности, например 2HG неоактивности, например, чтобы оценить генотип или фенотип неоактивности IDH1 2HG. Оценка может быть выполнена, например, чтобы выбрать, диагностировать или прогнозировать субъект, чтобы выбрать терапевтический агент, например ингибитор, или оценить ответ на лечение или прогрессирование заболевания. В одном варианте реализации изобретения оценка, которая может быть выполнена до и/или после того, как лечение началось, основана, по меньшей мере частично, на анализе образца опухоли, образце клеток рака или образца предраковых клеток от субъекта. Например, образец от пациента может быть проанализирован на наличие или уровень α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например R-2HG, путем вычисления параметра, который коррелирует с наличием или уровнем α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например R-2HG. α -Гидрокси неоактивный продукт, например 2HG, например R-2HG, в образце может быть определен с помощью хроматографического метода, например с помощью анализа ЖХ-МС. Также может быть определено путем контакта со специфическим связывающим агентом, например, антителом, которое связывается с α -гидрокси неоактивным продуктом, например 2HG, например R-2HG, и позволяет детекцию. В одном варианте реализации изобретения образец анализируется на уровень неоактивности, например, α -гидрокси неоактивности, например 2HG неоактивности. В варианте реализации изобретения образец анализируют на присутствие мутантного IDH1, белка, имеющего α -гидрокси неоактивность,

например 2HG неоактивность (или соответствующей РНК). Например, специфический реагент на мутантный белок, например антитело, которое специфически связывает мутантный белок IDH1, например антитело, которое специфически связывает мутантный белок IDH1-R132H, может быть использовано для обнаружения неоактивного мутантного фермента в варианте реализации нуклеиновой кислоты, секвенируют из образца, чтобы определить, присутствует ли выбранный аллель или мутация IDH1, описанные в данном документе. В варианте реализации изобретения анализ отличается от прямого определения наличия мутантного белка IDH1 (или соответствующей РНК) или секвенирования гена IDH1. В варианте реализации изобретения анализ отличается от прямого определения, например, кроме секвенирования геномной ДНК или кДНК, наличия мутации в остатке 132 IDH1. Например, анализ может быть обнаружением α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например R-2HG, или измерением мутации этой α -гидрокси неоактивности, например 2HG неоактивности. В варианте реализации изобретения образец извлекают из пациента и анализируют. В варианте реализации изобретения оценка может включать одно или более из выполнения анализа образца, запроса анализа образца, запроса результатов анализа образца или получения результатов анализа образца. (Как правило, в настоящем документе анализ может включать один или оба из выполнения базового метода или получения данных от другого, который выполнил основной метод).

В одном варианте реализации изобретения оценки, которая может быть выполнена до и/или после того, как лечение началось, основана, по меньшей мере частично, на анализе ткани (например, ткани, кроме образца опухоли) или телесной жидкости или телесного продукта. Иллюстративные ткани включают лимфатический узел, кожу, волосные фолликулы и ногти. Иллюстративные биологические жидкости включают кровь, плазму, мочу, лимфу, слезы, пот, слюну, сперму и спинно-мозговую жидкость. Иллюстративные телесные продукты включают выдыхаемый воздух. Например, ткань, жидкость или продукт могут быть проанализированы на наличие или уровень α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например R-2HG, путем вычисления параметра, который коррелирует с наличием или уровнем α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например R-2HG. α -Гидрокси неоактивный продукт, например 2HG, например R-2HG, в образце может быть определен с помощью хроматографического метода, например с помощью анализа ЖХ-МС. Он также может быть определен путем приведения в контакт со специфическим связывающим агентом, например антителом, которое связывается с α -гидрокси неоактивным продуктом, например 2HG, например R-2HG, и позволяет детекцию. В вариантах реализации изобретения, где присутствует достаточное число уровней, ткань, жидкость или продукт могут быть проанализированы на уровень неоактивности, например α -гидрокси неоактивности, например 2HG неоактивности. В варианте реализации изобретения образец анализируют на присутствие мутантного белка IDH1, имеющего α -гидрокси неоактивность, например 2HG неоактивность (или соответствующую РНК). Например, специфический реагент на мутантный белок, например антитело, которое специфически связывает мутантный белок IDH, например антитело, которое специфически связывает мутантный белок IDH1-R132H, может быть использовано для обнаружения неоактивного мутантного фермента. В одном варианте реализации изобретения нуклеиновую кислоту из образца секвенируют, чтобы определить, присутствует ли выбранный аллель или мутация IDH1, описанные в данном документе. В одном варианте реализации изобретения анализ отличается от прямого определения наличия мутантного белка IDH1 (или соответствующей РНК) или секвенирования гена IDH1. Например, анализ может быть детекцией α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например, R-2HG или измерение 2HG неоактивности. В одном варианте реализации изобретения ткань, жидкость или продукт удаляют из пациента и анализируют. В одном варианте реализации изобретения оценка может включать одно или более из выполнения анализа ткани, жидкости или продукта, запроса анализа ткани, жидкости или продукта, запроса результатов анализа ткани, жидкости или продукта или получения результатов анализа ткани, жидкости или продукта.

В варианте реализации изобретения оценки, которая может быть выполнена до и/или после того, как лечение началось, основана, по меньшей мере частично, на α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например, R-2HG, визуализации объекта. В вариантах реализации изобретения магнитно-резонансные методы используются для оценки присутствия, распределения или уровня α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например, R-2HG, в субъекте. В варианте реализации изобретения субъект подвергается визуализации и/или спектроскопическому анализу, например анализу на основе магнитного резонанса, например MPT и/или MPC, например, анализа и, возможно, формируется изображение, соответствующее наличию, распределению или уровню α -гидрокси неоактивности продукта, например 2HG, например, R-2HG или опухоли. Необязательно изображение или значение, связанное с изображением, хранится на материальном носителе и/или его передают на второй участок. В варианте реализации изобретения оценка может включать одно или более из проведения анализа изображений, запроса анализа изображений, запроса результатов визуализации анализа или получения результатов анализа изображений.

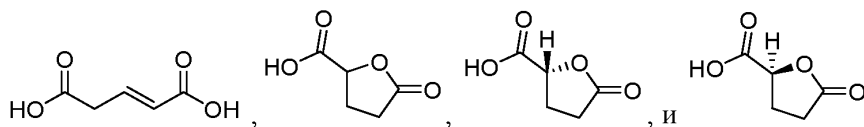
В одном из вариантов реализации изобретения 2HG непосредственно оценивается.

В другом варианте реализации изобретения производное 2HG формируется в процессе выполнения

аналитического метода оценки. В качестве примера такого производного может быть производное, полученное в анализе МС. Производные могут включать солевой аддукт, например аддукт Na, вариант гидратации или вариант гидратации, который также является солевым аддуктом, например, с образованием аддукта Na, например, как образовано в анализе МС.

В другом варианте реализации изобретения оценивается метаболическое производное 2HG. Примеры включают виды, которые накапливаются, или повышаются, или уменьшаются в результате присутствия 2HG, такие как глутарат или глутамат, которые будут соотнесены с 2HG, например R-2HG.

Иллюстративные производные 2HG включают дегидратированные производные, такие как соединения, указанные ниже или его соли, аддукты



В одном варианте реализации изобретения гематологическая злокачественная опухоль, такая как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), представляет собой опухоль, в которой по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию IDH1 и, в частности, IDH1 R132H или мутацию R132C, на момент постановки диагноза или во время проведения лечения.

В одном варианте реализации изобретения распространенная гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой ОМЛ, которая характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. В некоторых вариантах реализации изобретения ОМЛ является рекуррентной и/или первичной резистентной. В некоторых вариантах реализации изобретения ОМЛ является рекуррентной. В некоторых вариантах реализации изобретения ОМЛ является первичной резистентной. В других вариантах реализации изобретения ОМЛ является нелеченой.

В другом варианте реализации изобретения распространенная гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой МДС, который характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте реализации изобретения рак простаты является рекуррентным после проведения стандартной терапии. В другом варианте реализации изобретения гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой МДС с резистентной анемией с избытком бластов (подтип RAEB-1 или RAEB-2). В других вариантах реализации изобретения МДС рассматривают как имеющую высокий риск с IPSS-R (Greenberg et al., Blood. 2012; 120(12):2454-65). В других вариантах реализации изобретения МДС является рекуррентной. В других вариантах реализации изобретения МДС является резистентной. В других вариантах реализации изобретения субъект, имеющий МДС, не переносит назначенную терапию, которая, как известно, обеспечивает клиническое преимущество для их состояния, в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

В другом варианте реализации изобретения распространенная гематологическая злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой ХММЛ, который характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте реализации изобретения ХММЛ является рекуррентной и/или первичной резистентной. В другом варианте реализации изобретения ХММЛ является рекуррентной. В другом варианте реализации изобретения ХММЛ является первичной резистентной.

Способы лечения, описанные в данном документе, могут дополнительно включать различные стадии оценки до и/или после лечения фармацевтической композицией, содержащей: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и необязательно (b) один или более фармацевтически приемлемых носителей(носители).

В одном варианте реализации изобретения до и/или после лечения с помощью фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве части твердой дисперсии и необязательно (b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, при этом способ дополнительно включает оценку роста, размера, веса, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа распространенной гематологической злокачественной опухоли, такой как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1.

В одном варианте реализации изобретения до и/или после лечения с помощью фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве части твердой дисперсии и необязательно (b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, способ дополнительно включает стадии оценки IDH1 генотипа распространенных гематологических злокачественных опухолей, таких как острая миелогенная лейкемия (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), В-острые лимфобластные лейкемии (В-ОЛЛ), лимфома или лимфома (например, Т-клеточная

лимфома), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. Это может быть достигнуто с помощью обычных в данной области способов, таких как секвенирование ДНК, иммунологический анализ и/или оценка присутствия, распределения или уровня 2HG.

В одном варианте реализации изобретения до и/или после лечения с помощью фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве части твердой дисперсии и необязательно (b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, способ дополнительно включает определение уровня 2HG в субъекте. Это может быть достигнуто с помощью спектроскопического анализа, например анализа на основе магнитного резонанса, например, МРТ и/или измерения МРС, анализа образца биологической жидкости, такой как кровь, плазма, моча или анализ спинно-мозговой жидкости или анализ хирургического материала, например, с помощью масс-спектрометрии (например, ЖХ-МС, ГХ-МС), или любым из способов, описанных в настоящем документе.

Примеры

Общие методы.

В следующих примерах реагенты могут быть приобретены из коммерческих источников (в том числе Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company), их использовали без дополнительной очистки.

Параметры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD): анализ XRPD выполняется с использованием PANalytical Empyrean рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) с 12 стадиями ауто-сэмплинга. Используемые параметры XRPD приведены в табл. 3.

Таблица 3

Параметры для режима отражения		
Длина волны	Cu, λ , рентгеновского излучения	$\text{Cu } \lambda_1$ (Å): 1,540598, $\text{Cu } \lambda_2$ (Å): 1,544426 $\text{Cu } \lambda_2/\text{Cu } \lambda_1$ соотношение интенсивностей: 0,50
Установки рентгеновской трубки		45 кВ, 40 мА
Дивергентная щель		Автоматическая
Режим сканирования		Непрерывный
Диапазон сканирования ($^{\circ}2\theta$)		3° - 40°
Размер шага ($^{\circ}2\theta$)		0.0170
Скорость сканирования ($^{\circ}/\text{мин}$)		около 10

Параметры дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК): ДСК анализ выполняется с помощью TA Q100 или Q200/Q2000 DSC от TA Instruments. Температура линейно возрастает от комнатной температуры до желаемой температуры при скорости нагрева $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ с использованием N_2 в качестве продувочного газа, при помощи гофрированной кюветы.

Параметры термогравиметрического анализа (ТГА): ТГА-анализ выполняется с помощью TA Q500/Q5000 TGA от TA Instruments. Температура линейно возрастает от комнатной температуры до желаемой температуры при скорости нагрева $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ или $20^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ с использованием N_2 в качестве продувочного газа.

Пример 1.

Соединение 1 и различные количества ацетосукцинат гипромеллозного МГ (гипромеллоза ацетосукцинат, МГ сорта, Shin-Etsu Chemical Co.) полимера могут быть использованы для получения аморфного промежуточного вещества твердой дисперсии и композиции, представленный в этом примере 1. Показатели эффективности включают производство партий с разумными выходами ($>60\%$), низкие остаточные растворители (≤ 3000 м.д.), а также соответствие спецификациям для анализа и чистоты.

Стадия 1. Получение аморфного твердой дисперсии соединения 1.

Форму 1 и ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS) (50%/50% мас./мас.) взвешивают и растворяют в метаноле и высушивают распылением (Büchi B-290) с получением аморфного соединения 1 и твердой дисперсии гипромеллоза ацетат-сукцинат (HPMCAS). Параметры сушки распылением включают азот в качестве сушильного газа, температуру на входе около от 85 до 95°C при температуре на выходе от около 37 до 40°C , концентрацию спрея в растворе около 5% мас./мас., вторичную сушку от 12 до 18 ч при температуре 40°C . Полученную аморфную твердую дисперсию дополнительно сушат в вакуумной печи и затем просеивают. Полученная аморфная твердая дисперсия может быть упакована в двойные полиэтиленовые мешки с витым нейлоновым шнуром и помещена в контейнер из полиэтилена высокой плотности (HDPE), содержащий осушитель, и его хранят при температуре 2 - 8°C до следующей стадии

обработки.

Стадия 2. Производство таблеток соединения 1.

Соединение 1 и аморфное промежуточное вещество твердой дисперсии ацетат сукцината гипромеллозы и все другие наполнители, описанные в табл. 4, взвешивают и просеивают для смешивания.

Взвешивание и скрининг интрагранулированных ингредиентов.

Соединение 1 и аморфную твердую дисперсию ацетат сукцината гипромеллозы смешивают с микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия, лаурилсульфатом натрия, коллоидным диоксидом кремния и стеаратом магния в подходящем смесителе.

Таблица 4

Состав композиции партии				
Компонент		Функция	Количество на	
			50 мг таблетка	200 мг таблетка
Интрагранулированно	Соединение 1*	Терапевтически активное соединение	241,75	1204.01
	Ацетат сукцинат гипромеллозы*	Стабилизатор	241,75	1204.01
	Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	173,26	862.87
	Натрий кроскармеллоза	Разрыхлитель	32,23	160.53
	Натрий лаурил сульфат	Увлажняющий агент	8,06	40.13
	Коллоидный диоксид кремния	Скользкое вещество	8,06	40.13
	Стеарат магния	Смазывающее	4,03	20.07
		вещество		
Экстрагранулированно	Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	64,47	321.07
	Натрий кроскармеллоза	Разрыхлитель	16,12	80.27
	Коллоидный диоксид кремния	Скользкое вещество	8,06	40.13
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	8,06	40.13
Всего			805,85	4013,36
Теоретическое количество таблеток			4835	6020

*Соединение 1 и гипромеллоза ацетосукцинат аморфный промежуточный продукт твердой дисперсии

Интрагранулированное смешивание.

Интрагранулированную смесь уплотняли валиком, спрессованный материал имеет такой размер, чтобы производить гранулы.

Сухое гранулированное/распределение по размерам.

Экстрагранулированную микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния взвешивают и просеивают для смешивания.

Взвешивание и скрининг экстрагранулированных ингредиентов.

Просеянные гранулы и экстрагранулированные вспомогательные вещества добавляют в подходящий смеситель и смешивают.

Экстрагранулированное смешивание.

Смесь прессуют с использованием роторного таблеточного пресса, установленного для изготовления таблеток соответствующей формы/размера и необходимой массы, толщины и твердости.

Прессование.

Сухие таблетки соединения 1 упакованы в двойные герметичные полиэтиленовые мешки, содержащие 30 г силикагелевые пакеты, которые помещены в ламинированные барабаны, и их хранят при температуре 2-8°C. Таблетки затем упаковывают.

Таблица 5

Композиция таблетки

Компонент	Функция	50 мг таблетка		200 мг таблетка	
		Количество на таблетку (мг)	Содержание (%)	Количество на таблетку (мг)	Содержание (%)
Соединение 1*	Терапевтически активное соединение	50,0	30	200,0	30
Гипромеллоза ацетат сукцинат*	Стабилизатор	50,0	30	200,0	30
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	49,2	29,5	196,7	29,5
Натрий кроскармеллоза	Разрыхлитель	10,0	6	40,0	6
Натрий лаурил сульфат	Увлажняющий агент	1,7	1	6,8	1
Колоидный диоксид кремния	Скользкое вещество	3,3	2	13,2	2
Стеарат магния	Смазывающее вещество	2,5	1,5	10,0	1,5
Всего		166,7	100,0	666,7	100,0

Пример 2. Синтез формы 1.

Смесь соединения 1 (3,5 кг, 7,28 моль) в 1,4-диоксане (35 л) дегазируют N_2 путем барботирования в течение максимум 20 мин. 2-Хлор-4-цианопиримидин (1,21 кг, 8,73 моль), трис(дипенилиденацетон)-дипалладий(0) (167 г, 0,18 моль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантфос) (211 г, 0,36 моль) и реакционную смесь дегазируют путем N_2 барботирования в течение максимум 10 мин. K_2CO_3 (1,21 кг, 8,73 моль) добавляют и реакционную смесь дегазируют путем N_2 барботирования в течение максимум 30 мин. Реакционную смесь нагревают при температуре 90-100°C в течение от 4 до 24 ч до тех пор, пока реакция не завершится. Реакционную смесь затем охлаждают до 15-25°C и фильтруют через целит и промывают этилацетатом, а объединенный фильтрат и промывочную жидкость концентрируют.

1,4-Диоксан удаляют и остаточное твердое вещество растворяют в этилацетате (77,5 л). Этилацетатный раствор промывают последовательно 5% водным раствором $NaHSO_3$, 2% водным раствором ЭДТА динатрия и 1% водным раствором ЭДТА динатриевой соли. Органическую фазу обрабатывают активированным углем при 55-65°C в течение не более 2 ч и очищают с помощью хроматографии на силикагеле. После хроматографии полученный продукт очищают с помощью двух перекристаллизаций: сначала соединение 1 растворяют в этилацетате и нагревают до 60-70°C и добавляют гептан. Реакционную смесь охлаждают до 15-25°C и перемешивают в течение 1-3 ч.

Продукт отфильтровывают и растворяют в дихлорметане, затем фильтруют и осаждают гептаном, фильтруют и сушат с получением формы 1.

Пример 3. Синтез формы 2.

Способ А.

Около 100 мг соединения 1 смешивают с 0,4 мл MeOH и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Суспензию затем центрифугируют и белое твердое вещество выделяют.

Метод В.

Около 10 мг соединения 1 в 0,2-0,4 мл смеси MeOH:H₂O (9:1) в стеклянной вials на 3 мл. Полученный в результате визуально прозрачный раствор закрывают колпачком и подвергают медленному испарению, чтобы вызвать осаждение. Твердое вещество выделяют.

Метод С.

Около 15 мг соединения 1 растворяют в смеси EtOH:H₂O (8:7 об./об.) или метилэтилкетоне (МЭ) при 50°C и перемешивают при 50°C в течение 30 мин. Затем раствор медленно охлаждают до 5°C со скоростью 0,1°C/мин и перемешивают при 5°C в течение ночи. Твердое вещество выделяют.

Пример 4.

Предусмотрены три следующие гомогенные суспензии соединения 1.

Форма 2 в основе (1% d-α-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS): 1% HPMCAS в воде), аморфная твердая дисперсия 25% мас./мас. формы 2 и 75% мас./мас.: HPMCAS-M (твердая дисперсия А) в основе до аморфной твердой дисперсии 25% мас./мас. формы 2 и 75% мас./мас. PVAP (твердая дисперсия В) в основе (200 мг/кг в 10 мл/кг).

Каждую суспензию готовят в день введения дозы, крыс Спрэгга-Дули дозируют перорально. Серийные образцы плазмы берут в различные моменты времени после дозирования. Концентрацию соединения 1 в плазме определяют с помощью чувствительного и специфического метода ЖХ/МС. РК парамет-

ры, включая $AUC_{0-72ч}$ и $C_{\text{макс}}$, рассчитывают с использованием программного обеспечения WinNonlin.

Для получения формы 2 $C_{\text{макс}}$ составляет 1600 нг/мл и $AUC_{0-72ч}$ составляет 21700 ч·нг/мл. Для твердой дисперсии А $C_{\text{макс}}$ = 6820 нг/мл и $AUC_{0-72ч}$ составляет 105635 ч·нг/мл. Для твердой дисперсии В $C_{\text{макс}}$ составляет 30467 нг/мл; $AUC_{0-72ч}$ составляет 406841 ч·нг/мл. Соотношение $AUC_{0-72ч}$ твердой дисперсии В и формы 2 составляет 19. Соотношение $AUC_{0-72ч}$ твердой дисперсии А и формы 2 составляет 5.

Пример 5. Протокол фазы 1 клинических испытаний.

Безопасность, ФК/ФД и оценку клинической активности соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли оценивают у субъектов с распространенными гематологическими злокачественными опухолями, такими как ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ), которые несут мутацию IDH1. Основные задачи исследования включают: 1) оценку безопасности и переносимости лечения соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью при непрерывном введении в качестве единственного агента, который вводили перорально дважды в день (около каждые 12 ч) в дни с 1 по 28 двадцативосьмидневного цикла и 2) определение максимальной переносимой дозы (МПД) и/или рекомендуемой фазы 2 дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у субъектов.

Дополнительные цели исследования включают: 1) описание дозоограничивающих токсичностей (ДОТ) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у пациентов с распространенными гематологическими злокачественными опухолями, такими как ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ, которые несут мутацию IDH1, характеристику фармакокинетики (ФК) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у пациентов с распространенными гематологическими злокачественными опухолями, такими как ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ, которые несут мутацию IDH1, 3) оценку ПК/фармакодинамического (ФД) соотношения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и 2-гидроксиглутарата (2-HG) и 4) характеристика клинической активности, связанной с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой соли, у субъектов с распространенными гематологическими злокачественными опухолями, такими как ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ, которые несут мутацию IDH1.

Цели поискового исследования включают: 1) оценку изменений уровней Ki67 в образцах опухолей, 2) характеристику ФД эффектов соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли у субъектов с распространенными гематологическими злокачественными опухолями, такими как ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ, которые несут мутацию IDH1 по оценке изменений в характере клеточной дифференциации изоцитрат дегидрогеназа-1 (IDH1)-мутированных опухолевых клеток и изменений профилей метилирования гистона и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в IDH1-мутированных опухолевых клетках, 3) оценку статуса мутации гена, глобальных профилей экспрессии генов и других потенциальных прогностических маркеров (цитогенетиков) в IDH1-мутированных опухолевых клетках, а также субклональных популяциях не-IDH1 мутированных опухолевых клетках, чтобы исследовать предикторы противоопухолевой активности и/или устойчивости, и 4) контроль холестерина в плазме и 4β-ОН-уровней холестерина в качестве потенциального маркера CYP3A4 индукции.

Соединение 1 вводят перорально дважды в день (около через каждые 12 ч) в дни с 1 по 28 в 28-дневных циклах. Если свидетельства основаны на формирующихся данных, альтернативные графики дозирования (например, один раз в день или трижды в день), включая введение такой же общей суточной дозы, используя различные схемы дозирования в параллельных когортах, могут быть изучены. Начиная с C1D1, дозирование является непрерывным; периоды отдыха между циклами отсутствуют.

Субъекты, которые не соответствуют ни одному из стандартных клинических критериев лечения синдрома отмены, могут продолжить лечение вне цикла 1. Субъектам будет распределено соответствующее количество таблеток в течение 28 дней после введения дозы (плюс дополнительный двухдневный запас, чтобы позволить планирование посещений) в 1-й день каждого цикла. Субъекты должны вернуть все неиспользованные таблетки (или пустые бутылки) в 1-й день каждого цикла лечения. Субъектам будет предоставлен дневник дозирования для каждого цикла лечения. Они должны записать соответствующую информацию, касающуюся их исследуемого препарата в дневнике (например, подтверждение того, что была принята каждая суточная доза, причины пропущенных доз). Соблюдение режима лечения будет оцениваться на основе возврата неиспользованного препарата и дневника дозирования.

Субъекты должны быть проинструктированы принимать их ежедневную дозу около в одно и то же время каждый день. Каждую дозу следует принимать со стаканом воды и потреблять в течение настолько короткого времени, насколько это возможно. Субъекты должны быть проинструктированы проглатывать таблетки целиком и не жевать таблетки. Субъекты могут принимать соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль с пищей или без. Если субъект забывает принять дозу ежедневно утром (или вечером), то он должен принять соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в течение 6 ч после пропущенных дозы. Если прошло более чем 6 ч, то доза должна быть пропущена, а субъект должен возобновить лечение следующей дозой по графику.

Исследование включает фазу эскалации дозы для определения МПД с последующим расширением когорт для дальнейшей оценки безопасности и переносимости МПД. Фаза эскалации дозы будет использовать стандарт "3+3" дизайн. Во время фазы эскалации дозы давшие согласие правомочные субъекты будут включены в последовательные когорты эскалации доз соединения 1 или его фармацевтически при-

емлемой соли. В каждую когорту дозирования планируется зарегистрировать как минимум 3 субъекта. Первые 3 субъекта, зарегистрированные в каждую когорту дозирования во время фазы эскалации доз исследования, первоначально будут получать одну дозу исследуемого препарата в день 3 (т.е. за 3 дня до начала суточной дозы) и проходить оценку ФК/ФД через 72 ч для оценки концентраций лекарственного средства и уровней 2-HG. Следующая доза исследуемого препарата будет в день 1 цикла 1 (C1D1) и в это время начнется ежедневное дозирование. Первоначальный режим дозирования будет дважды в день (около через каждые 12 ч). Если свидетельства основаны на формирующихся данных, альтернативные графики дозирования (например, один раз в день или трижды в день), включая введение такой же общей суточной дозы, используя различные схемы дозирования в параллельных когортах, могут быть изучены.

Если в процессе скрининга присутствуют несколько субъектов, в то время как третий субъект в когорте начинает лечение, вплоть до 2 дополнительных субъектов могут быть зачислены после утверждения медицинского монитора. Для данных дополнительных субъектов оценки на день 3 - день 1 ФК/ФД не являются обязательными после обсуждения с медицинским монитором. Планируемая схема эскалации доз показана в табл. 1.

Таблица 1

Схема эскалации доз

Уровень когорты	Доза ¹ Соединения 1	Количество субъектов
-1	50 мг ²	3 - 6
1 (Начальная доза)	100 мг	3 - 6
2	200 мг	3 - 6
3	400 мг	3 - 6
4, и т.д.	800 мг ³	3 - 6
Увеличение	МТД ⁴	36 ⁵

¹ Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить дважды в день (через каждые около 12 ч). Если свидетельства основаны на формирующихся данных, альтернативные графики дозирования (например, один раз в день или трижды в день), включая введение такой же общей суточной дозы, используя различные схемы дозирования в параллельных когортах, могут быть изучены.

² Если ДЛТ (наблюдаются при уровне 1 дозы (100 мг), доза для второй когорты будет снижена до 50 мг (уровень дозы -1).

³ Продолжение удвоения дозы. Пока не будет наблюдаться связанная с соединением 1 NCI CTCAE версия 4.03 $\geq$ класс 2 токсичности. После оценки события(ий) с помощью группы клинического исследования, последующие увеличения дозы будут определяться наблюдаемой токсичностью и потенциально ФК и ФК/ФД данными, пока МТД не будет определен. Абсолютное процентное увеличение в дозе будет определяться группой клинического исследования, на основе прогноза типа и тяжести любой токсичности, наблюдаемой в предыдущих когортах дозирования. Эскалация дозы никогда не будет превышать 100%.

⁴ Определяется как наибольшая доза, которая вызывает ДТЛ у <1 из 3 или <2 из 6 субъектов. Если никакие ДТЛ не идентифицируются, дозирование будет продолжаться для по меньшей мере 2 уровней доз выше прогнозируемого максимума биологически эффективного воздействия, как определено с помощью текущей оценки ФК/ФД и любой наблюдаемой клинической активности для определения рекомендуемой фазы 2 дозы.

⁵ Чтобы включить 3 когорты по около 12 субъектов каждая.

Тяжесть токсичности будет классифицирована в соответствии с критериями общей терминологии Национального института рака для неблагоприятных событий (НС) (NCI CTCAE) версия 4.03. ДЛТ определяется следующим образом: Гематологическая включает продолжительную миелосупрессию, определенную как персистенция ≥ 3 баллов нейтропении или тромбоцитопении (согласно NCI CTCAE, версия 4.03, лейкопения-специфичные критерии, т.е. насыщенность клетками костного мозга <5% на день 28 или позже от начала приема исследуемого препарата без свидетельств лейкопении) по меньшей мере через 42 дня после начала терапии цикла 1. Лейкемия-специфичная оценка должна быть использована для (на основании процентного уменьшения от фонового значения: 50-75% = балл 3, >75% = балл 4). Все НС, которые не могут быть четко определены как не имеющие отношения к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли, будут считаться относящимися к определению ДЛТ.

Если после того как третий субъект завершит 28-дневный период оценки ДЛТ (т.е. цикл 1), не наблюдается ДЛТ, то исследование будет продолжаться с эскалацией дозы для следующей группы после рассмотрения безопасности группой клинических исследований. Если 1 из 3 субъектов испытывает ДЛТ в течение первого цикла, 3 дополнительных субъекта будут зачислены в эту когорту. Если ни один из дополнительных 3 субъектов не испытывает ДЛТ, эскалация дозы может продолжаться для следующей

когорты после обзора безопасности. Если 2 или более субъектов в когорте испытывают ДЛТ в течение первого цикла, эскалация дозы будет остановлена и следующий более низкий уровень дозы будет объявлен МТД. В качестве альтернативы уровень дозы, промежуточный между уровнем дозы, превышающей МТД, и предыдущий уровень дозы может быть изучен и объявлен МТД, если <2 из 6 пациентов испытывают ДЛТ при этой дозе. Если когорта МТД включает только 3 субъекта, дополнительные 3 субъекта будут зачислены при этом уровне дозы, чтобы подтвердить, что <2 из 6 субъектов испытывают ДЛТ при этой дозе.

Увеличение дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для каждой когорты дозирования не будет контролироваться схемой ускоренного титрования, где доза будет удвоена (100% увеличение) от одной когорты до другой, пока связанная с соединением 1 NCI CTCAE версия 4.03 степень 2 или большая токсичность не будет наблюдаться у любого субъекта в когорте. Последующее увеличение дозы будет контролироваться наблюдаемой токсичностью и потенциальными ФК и ФК/ФД данными до тех пор, пока МТД не определится. Абсолютное процентное увеличение суточной дозы будет определяться на основе прогноза типа и тяжести любой токсичности, наблюдаемой в предыдущих когортах дозирования (но никогда не будет превышать 100%). Если свидетельства основаны на формирующихся данных, альтернативные графики дозирования (например, один раз в день или трижды в день), включая введение такой же общей суточной дозы, используя различные схемы дозирования в параллельных когортах, могут быть изучены. МПД представляет собой наибольшую дозу, которая вызывает ДЛТ у <2 из 6 субъектов.

Если ДЛТ не определены во время фазы эскалации доз, эскалация доз может продолжаться для 2 уровней доз выше прогнозируемого максимума биологически эффективной дозы, как определено с помощью текущей оценки ФК/ФД и любой наблюдаемой клинической активности, для определения рекомендуемой фазы 2 дозы.

Для оптимизации количества субъектов, которых лечат потенциально клинически значимой дозой, будет разрешена внутрисубъектная эскалация дозы. После определения рекомендуемой фазы 2 дозы, 3 или более когорт расширения (с ОМЛ, МДС, МПН или ХММЛ) около 12 субъектов каждая, будут проходить лечение при этой дозе. Цель расширения когорт заключается в оценке и подтверждении безопасности и переносимости рекомендованной фазы 2 дозы при конкретных показаниях заболеваний. Субъекты, зачисленные в эти когорты, будут проходить те же процедуры, что и субъекты в когорте эскалации доз, с тем исключением, что оценки ФК/ФД в день 3 - день 1 будут необязательными.

Субъекты будут проходить процедуры скрининга в течение 28 дней до начала исследования лекарственной терапии для определения приемлемости. Скрининговые процедуры включают истории болезни, истории хирургических вмешательств, лекарственный анамнез, подтверждение мутации IDH1 через опухолевые биопсии или лейкозные бласты (если не документированы ранее), физическое обследование, основные показатели жизнедеятельности, общее состояние (ОС) согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), 12-канальную электрокардиограмму (ЭКГ), оценку фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), клинические лабораторные оценки (гематология, химия, коагуляция, анализ мочи и тест сыворотки на беременность), биопсию и аспират костного мозга, а также образцы крови и мочи для измерения 2-HG и образцы крови для определения плазменного холестерина и уровней 4β-ОН-холестерина.

За три дня до начала дозирования соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (день -3) дважды в день первые 3 субъекта, зарегистрированные в каждой группе в фазе с эскалацией дозирования, получают однократную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в клинике и имеют серийные образцы крови и мочи, полученные для определения концентрации в крови и моче соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, его метаболита, а также 2-HG. Полный 72-часовой профиль ФК/ФД будет проведен: субъекты должны будут оставаться на месте проведения исследования в течение 10 ч в день -3 и вернуть в дни -2, -1 и 1 в течение 24, 48 и 72 ч образцы, соответственно.

Ежедневное лечение соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью начнется на C1D1; субъекты, которые не прошли оценки ФК/ФД в день -3, будут наблюдаться в клинике в течение 4 ч после дозы C1D1. Первоначальный режим дозирования будет два раза в день (через каждые около 12 ч). Оценки безопасности, проведенные в течение периода лечения, включают физическое обследование, основные показатели жизнедеятельности, ECOG ОС, 12-канальную ЭКГ, ФВЛЖ и клинические лабораторные оценки (гематологию, химию, коагуляцию и анализ мочи).

Все субъекты будут проходить оценку ФК/ФД в течение 10-часового периода как на C1D15, так и на C2D1. Дополнительные предварительные отборы доз мочи и/или заборы крови будут проводиться на C1D8, C1D22, C2D15, C3D1, C3D15 и в день 1 всех последующих циклов. Доступные образцы биопсии костного мозга также будут оцениваться на уровнях 2-HG.

Субъекты будут проходить рентгенографические оценки (КТ/МРТ), а также оценку аспирата и биопсии костного мозга и периферической крови для оценки степени заболевания при скрининге на 15 день, 29 день и 57 день и каждые 56 дней после этого во время и исследования медикаментозного лечения, независимо от задержек доз и/или перерывов доз до/или в любое время при подозрении на прогрессиро-

вание заболевания. Две основные опухолевые биопсии будут получены при скрининге в момент первой оценки ответа и во время прогрессирования заболевания в пределах окна ± 3 дней около намеченной точки времени оценки. Для пациентов с острой миелогенной лейкемией (ОМЛ) ответ на лечение будет определяться исследователями на основании модифицированных критериев ответа Международной рабочей группы (MPG).

Субъекты могут продолжать лечение соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью до прогрессирования заболевания, появления ДЛТ или развития другой неприемлемой токсичности. Все субъекты должны дойти до конца оценки лечения (в течение около 5 дней после последней дозы исследуемого препарата); кроме того, последующая оценка должна быть запланирована через 28 дней после последней дозы.

По оценкам, около 51 субъект будет включен в исследование. Если предположить, что идентификация МТД требует оценки 4 уровней доз соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, только с 3 субъектами на уровень доз, за исключением того, что МТД требует 6 субъектов, то 15 субъектов будут зарегистрированы для части исследования эскалации дозы. Три когорты из около 12 дополнительных субъектов каждая с конкретными распространенными гематологическими злокачественными опухолями (всего 36 человек) будут зачислены в часть исследования увеличения когорты. Дополнительные субъекты могут быть необходимы для расширения когорты во время эскалации дозы, для замены не поддающихся оценке субъектов или для оценки альтернативных режимов дозирования, кроме запланированной схемы эскалации или МТД, для оптимизации рекомендуемой фазы 2 дозы.

Пациент должен соответствовать всем следующим критериям включения, чтобы быть зачисленным в клиническое исследование. 1) Субъект должен быть ≥ 18 лет; 2) субъект должен иметь распространенную гематологическую злокачественную опухоль, включая i) рекуррентную и/или первичную резистентную ОМЛ согласно определению критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ii) нелеченную ОМЛ, возраст ≥ 60 лет и не являться кандидатами для стандартной терапии ввиду возраста, состояния работоспособности и/или факторов побочных эффектов, в соответствии с рекомендациями лечащего врача и с одобрения медицинского наблюдателя, iii) миелодиспластический синдром со стойкой анемией с избытком бластов (подтип RAEB-1 или RAEB-2), или рассматриваться как имеющие высокий риск по Пересмотренной международной прогностической балльной системе (IPSS-R) (Greenberg et al., Blood. 2012; 120(12):2454-65), которая является рекуррентной или резистентной, или пациент не переносит назначенную терапию, которая, как известно, предоставляет клинический полезный эффект для его состояния (т.е. пациенты не должны быть кандидатами для схем, известных как предоставляющие клинический полезный эффект), в соответствии с рекомендациями лечащего врача и с одобрения медицинского наблюдателя, и iv) субъекты с другими рекуррентными и/или первичными резистентными гематологическими видами рака, например ХММЛ, которые удовлетворяют критериям включения/выключения, могут рассматриваться на индивидуальной основе; 3) субъекты должны иметь документально подтвержденные заболевания с IDH1 генными мутациями на основе местной оценки. Анализ лейкоэмических бластных клеток для генной мутации IDH1 должен быть оценен при скрининге (если не были оценены ранее) в местной лаборатории на месте, чтобы определить субъект, приемлемый для исследования. Если на месте отсутствует локальный доступ в лабораторию для анализа мутаций гена IDH1, оценка, произведенная центральной лабораторией, является приемлемой. Образец опухоли до лечения (из крови и/или костного мозга) будет требоваться для всех субъектов для скрининга для анализа биомаркеров центральной лабораторией. Анализ генной мутации образца опухоли (из крови или костного мозга) необходимо повторить в конце лечения и представить в центральную лабораторию для анализа биомаркеров; 4) субъекты должны быть приемлемыми для серийных биопсий костного мозга, периферийного забора крови и мочи в ходе исследования; (диагностика и оценка ОМЛ или МДС могут быть выполнены путем аспирации костного мозга, если невозможно получить кор-биопсию и/или не входит в стандартную терапию. Биопсия костного мозга необходима в случае сухой пункции или неудачной попытки (в основном разбавления) аспирации); 5) субъекты или их законные представители должны быть в состоянии понять и подписать информированное согласие; 6) субъекты должны иметь ECOG PS 0-2; 7) субъекты должны иметь количество тромбоцитов ≥ 20000 /мкл (разрешены трансфузии для достижения данного уровня). Субъекты с исходным количеством тромбоцитов < 20000 /мкл, что вызвано фоновым злокачественным образованием являются подходящими при одобрении медицинского наблюдателя; 8) Субъекты должны иметь адекватную функцию печени, о чем свидетельствует: а) уровень общего билирубина $\leq 1,5 \times$ верхний предел нормы (ULN), если не рассматривать в связи с болезнью Гилберта или лейкозными поражениями органов, а также б) аспартатаминотрансферазу, ALT и щелочную фосфатазу (ALP) $\leq 3,0 \times$ ULN, если не рассматривать в связи с лейкозным поражением органов; 9) субъекты должны иметь адекватную функцию почек, о чем свидетельствует сывороточный креатинин $\leq 2,0 \times$ ULN или клиренс креатинина > 40 мл/мин на основе оценки скорости клубочковой фильтрации Кокрофт-Голта (СКФ): $(140 - \text{возраст}) \times (\text{вес в кг}) \times (0,85, \text{ если женщина}) / 72 \times \text{креатинин в сыворотке крови}$; 10) субъекты должны быть восстановлены из каких-либо клинически значимых токсических эффектов любой предварительной хирургии, лучевой терапии или другой терапии, предназначенной для лечения рака (субъекты с остаточной токсичностью 1

класса, например, периферической невропатией или остаточной аллопецией 1 класса, допускаются с разрешения медицинского монитора); и 11) женские субъекты с репродуктивным потенциалом должны иметь отрицательный тест на беременность в сыворотке крови в течение 7 дней до начала терапии. Субъекты с репродуктивным потенциалом определяются как те, которые биологически способны стать беременными. Женщины детородного потенциала, а также плодородные мужчины и их партнеры должны согласиться воздерживаться от половых сношений или использовать эффективные формы контрацепции во время исследования и в течение 90 дней (женщины и мужчины) после последней дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль будет представлена как таблетки 50 и 200 мг концентрации для перорального введения, дважды в день или один раз в день.

Первые 3 субъекта в каждой когорте в части исследования эскалации дозы будут получать одну дозу исследуемого препарата в день -3; их следующая доза исследуемого препарата будет вводиться на C1D1, в это время субъекты будут начинать дозирование дважды в день (около через каждые 12 ч) в дни с 1 по 28 в 28-дневных циклах. Начиная с C1D1, дозирование непрерывно; отсутствуют периоды отдыха между циклами. Субъекты, которые не должны подвергаться оценкам ФК/ФД на день 3, будут инициировать дозирование дважды в день (через каждые около 12 ч) с соединением 1 или фармацевтически приемлемой солью на C1D1.

Дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которую вводят субъекту, будет зависеть от того, какая когорта доз открыта для приема, когда субъект квалифицирован для проведения исследования. Начальная доза соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для введения первой когорте пациентов составляет 100 мг концентрацию, которую вводят перорально дважды в день (200 мг/день).

Субъекты могут продолжать лечение соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью до прогрессирования заболевания, появления ДЛТ или развития другой неприемлемой токсичности.

Критерии оценки.

Безопасность.

ПЭ, в том числе определение ДЛТ, серьезных побочных эффектов (СПЭ) и ПЭ, приводящих к прекращению; лабораторные параметры безопасности; данные физического обследования; основные показатели жизнедеятельности; 12-канальные ЭКГ; ФВЛЖ; и ECOG OC будет контролироваться в ходе клинического исследования. Тяжесть ПЭ будет оцениваться по NCI CTCAE, версия 4.03.

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль может вызвать чувствительность к прямому и непрямому солнечному свету. Субъекты должны быть предупреждены, чтобы избежать прямого воздействия солнца. Когда ожидается воздействие солнечного света дольше 15 мин, пациент должен быть проинструктирован применять солнцезащитный крем с фактором 30 или выше на открытые участки кожи и носить защитную одежду и солнцезащитные очки.

Фармакокинетика и фармакодинамика.

Серийные образцы крови будут оценены для определения профилей концентрация-время соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Образцы мочи будут оценены для определения экскреции соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Кровь, костный мозг и образцы мочи будут оценены для определения уровней 2-HG. Биопсии опухоли будут приняты для оценки 2-HG и соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармакокинетические оценки.

Серийные образцы крови будут отобраны до и после введения дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы определить циркулирующие в плазме крови концентрации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Образцы крови также будут использоваться для определения 2-HG концентраций и для оценки уровней холестерина и 4β-ОН-холестерина.

Для первых 3 субъектов, включенных в когорту в фазе эскалации дозировки, однократную дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли вводят в день -3 (т.е. за 3 дня до их запланированной дозы C1D1). Образцы крови будут взяты до введения однократной дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и в следующие моменты времени после введения: через 30 мин и 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48 до 72 ч. Через 72 ч после забора образца крови испытуемые начнут пероральное дозирование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (т.е. C1D1) дважды в день. Профиль ФК/ФД за день -3 – день -1 не является обязательным для дополнительных субъектов, включенных в фазу эскалации дозы (т.е. для каких-либо субъектов, кроме 3 первоначальных субъектов, включенных в когорту) и не является обязательным для субъектов, включенных в программу расширения когорт.

Все субъекты будут проходить 10-часовой отбор проб ФК/ФД на C1D15 и C2D1 (т.е. в дни 15 и 29 дозирования дважды в день). Для этого профиля один образец крови будет взят непосредственно перед первой дневной дозой соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (т.е. дозирование соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли будет происходить на клиническом участке); последующие образцы крови будут взяты в следующие моменты времени после введения дозы: 30 мин и 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 ч. Образцы крови также будут взяты в дни 8 и 22 цикла 1, день 15 цикла 2, дни 1 и 15 цикла 3 и день 1 каждого цикла после этого; все образцы будут получены до дозирования. Дополнительно один

образец крови будет взят в конце визита во время лечения.

Временной режим отбора проб крови для соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для определения концентрации может быть изменен, если получаемые данные указывают на необходимость изменения в схеме отбора, чтобы лучше охарактеризовать профиль ФК соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармакодинамические оценки.

Серийные образцы крови будут отобраны до и после введения дозы соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы определить концентрации циркулирующего 2-HG. Образцы, собранные для оценки ФК, будут также использоваться для оценки уровней 2-HG. Дополнительно у субъектов будут отобраны образцы крови для определения 2-HG уровней при скрининговой оценке.

Временной режим отбора образцов крови, отобранных для определения концентрации 2-HG, может быть изменен, если получаемые данные указывают на необходимость изменения в схеме отбора проб, чтобы лучше охарактеризовать ответ 2-HG на лечение соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью.

Будут собирать для определения концентраций 2-HG уровней при скрининговой оценке и до дозирования в день 15 цикла 1 и в день 1 цикла 2 и каждый цикл в последующий период. По меньшей мере 20 мл мочи будут собраны для каждого образца.

Объем каждого отбора образцов будет измерен и зарегистрирован и направлен в центральную лабораторию для определения концентрации 2-HG в моче. Аликвота каждого отбора образцов будет проанализирована для определения концентрации креатинина в моче.

Образцы биопсий опухоли будут отобраны и оценены на 2-HG уровни, при скрининговой оценке, во время первой оценки заболевания, а также в любое время при подозрении на прогрессирование заболевания. Окно ± 3 дня около запланированного момента времени оценки является приемлемым для всех образцов биопсии. Биопсии опухолей будут оценены на морфологию и клеточную дифференциацию путем окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) и ICH для специфических маркеров клеточного типа. Образцы опухолей также могут быть оценены на уровни 2-HG, уровни Ki67 и, если это приемлемо, внутриопухолевые уровни соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

Серийные образцы крови будут отобраны для получения уровней холестерина и 4 β -ОН-холестерина в плазме в качестве потенциального маркера CYP3A4 индукции. Образцы, полученные в день -3 (в течение 30 мин), через 24, 48 и 72 ч (± 1 ч), а также в дни 8, 15 и 22 цикла 1, дни 1 и 15 циклов 2 и 3 и день 1 каждого цикла после этого.

Клиническая активность.

Серийные биопсии крови и костного мозга будут оценены в ходе клинического исследования, чтобы определить реакцию на лечение соединением 1 или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с 2006 модифицированными критериями МРГ для гематологических злокачественных опухолей, таких как МДС, МДС, МПН или ОМЛ (Cheson B.D., et al., Blood. 2006; 108(2):419-25).

Ответ заболевания на лечение будет оценен посредством оценки биопсий костного мозга и/или аспиратов, наряду с общим анализом крови и изучением пленок периферической крови. Субъекты будут иметь шкалу их заболеваний, оцененную и зарегистрированную при скрининге на дни 15, 29, и 57, каждые 56 дней после этого во время лечения исследуемым препаратом, независимо от оп - приостановок лечения и/или прекращения лечения, и/или в любое время при подозрении на прогрессирование заболевания. Оценка также будет проводиться в конце лечебного визита для субъектов, которые прекращают исследование по причинам, отличным от прогрессирования заболевания.

Статистический анализ.

Статистический анализ будет иметь в основном описательный характер, так как цель исследования состоит в том, чтобы определить максимально переносимую дозу соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Табулирование будет производиться для надлежащего расположения, демографической, базовой линии, безопасности, ПК, ФД и параметров клинической активности и будет представлен уровень дозы и общий. Категориальные переменные будут суммированы по распределениям вероятности (количества и проценты субъектов) и непрерывные переменные будут обобщены при помощи описательной статистики (среднее отклонение, стандартное отклонение, срединное отклонение, минимум и максимум).

Побочные эффекты будут обобщены по системно-органному классу Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) и системы и предпочтительным условиям. Отдельные табуляции будут произведены для всех появившихся во время лечения ПЭ (TEAEs), связанных с лечением ПЭ (те, которые считаются исследователем, по меньшей мере, возможно связанными с лекарственными средствами), SAEs, прекращениями лечения из-за ПЭ по меньшей мере 3 степени тяжести. по-субъектные списки будут предоставлены для смертей, SAEs, ДЛТ и ПЭ, приводящих к прекращению лечения.

Будет представлена описательная статистика для клинической лаборатории, ЭКГ интервала, ФВЛЖ, а также показатели жизненно-важных функций, в виде как фактических значений, так и изменений от исходного уровня по отношению к каждой оценке во время исследования и последней оценки при

исследовании. Анализ сдвигов будут проводиться для лабораторных параметров и ECOG OC.

Описательная статистика будет использоваться для обобщения параметров ФК для каждой группы дозировки и, в случае необходимости, для всей популяции. Потенциальная взаимосвязь между уровнями в плазме соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и 2-HG уровнями в крови, плазме или моче, будет изучена при помощи описательных и графических методов.

Ответ на лечение по оценке местных исследователей, гематологических злокачественных опухолей, таких как МДС, МДС/МПН или ОМЛ). Двухсторонние 90 % доверительные интервалы на скорости ответов будут рассчитываться для каждого уровня дозы и в целом. Данные будут также кратко подытожены по типу злокачественности для субъектов в фазе расширения когорты. Описательная статистика будет использоваться для обобщения уровней Ki67 из опухолевых биопсий.

Результаты исследований.

Соединение 1 имеет клеточное значение IC₅₀ 8-20 нМ. Уменьшение 2HG наблюдалось после однократной дозы соединения 1 в IDH1 мутантной R132H ксенотрансплантатной модели (фиг. 7A). Дополнительно соединение 1 уменьшало внутриклеточные 2HG в первичных человеческих IDH-мутантных бластных клетках ex vivo (фиг. 7B).

Таблица 2

	Когорта 1 100 мг BID* (n= 4)	Когорта 2 300 мг QD* (n=4)	Когорта 3 500 мг QD (n=4)	Когорта 4 800 мг QD (n=5)	Все пациенты (N=17)
При терапии, n	1	2	3	5	11
Прекращена, n	3	2	1	-	6
из-за ФД*	2	1	1	-	4
из-за ПЭ*	1**	-	-	-	1**
ввиду решения исследователя	-	1	-	-	1
Смерть ≤28 дней после прекращения приема Соединения 1	3	2	1	-	6

* ПЭ, побочный эффект; PD, прогрессирование заболевания; BID, дважды в день; QD, один раз в день

** АЕ = внутримозговое кровоизлияние. Данный пациент продемонстрировал слабость правых конечностей (верхней и нижней). Пациента госпитализировали с содержанием тромбоцитов 11 при допущении. Состояние пациента быстро ухудшалось, и СТ сканирование обнаружило левостороннее интрапаренхимальное кровоизлияние. Этот пациент умер через 3 дня.

Пациенты в табл. 2 получали средний (диапазон) = 1,6 (0,4-5,7) месяцев лечения.

Таблица 3

Демографические характеристики пациентов табл. 2

	Все пролеченные пациенты (N=17)
Возраст, лет, средний (диапазон)	73 (42-87)
Мужчины/женщины, n	8/9
Диагноз n	
R/R ОМЛ	17
ECOG состояние работоспособности, n	
0	6
1	9
2	2
Количество предварительных схем химиотерапии, среднее (диапазон)	2 (1-5)
Предварительный ВМТ, n	2
Ненормальная цитогенетика, n	10

Наблюдали один случай ДОТ (доза-ограничивающей токсичности) балла 3 удлинения QT при 800 мг QD. Связанные с этим сердечные симптомы отсутствовали, QTc возвращались в нормальное состоя-

ние через 3 дня приема лекарств. Дозу для пациента уменьшили с 500 мг QD и оставили такой при исследовании с удлинением QTс балла 1 при полной ремиссии (CR). У восьми субъектов наблюдали серьезные побочные эффекты. При 100 мг BID, исследование 1 субъекта прекратили ввиду внутричерепного кровотечения, которое отнесли к прогрессированию заболевания и которое привело к смерти. При 300 мг QD 1 субъект испытывал синдром дифференциации, восстановился и был в CR. При 800 мг QD 1 субъект испытывал отек языка и удлинение QT (DLT описан выше), восстановился и был в CR. Все другие СПЭ были связаны с прогрессированием заболевания, которое приводило к смертельному исходу. Для пациента, который испытывал синдром дифференциации, симптомы включали лихорадку и одышку. Пациент получал лечение стероидами. Два случая, которые привели к ФД, описаны, поскольку они являются случаями, которые коррелируют с прекращением лечения ввиду ПЭ.

Таблица 4

Побочные эффекты

Значительный балл ≥ 3 ПЭ включает: пониженное давление 2 (12%), изменение психического состояния 2 (12%), нейтропению 2 (12%). ПЭ возникают обычно у данной популяции пациентов. Наблюдались другие удлинения QT: удлинённый QT балла 1 в когорте 100 мг (пациент имел анамнез блокады правой ножки пучка Гиса (RBBB) в начале исследования; промежуточный удлинённый QT балла 1 в когорте 300 мг когорты; и удлинённый балла 3 QT (DLT) в когорте 800 мг.

ПЭ	Балл ≥ 3 , n (%)	Все баллы, n (%)
По меньшей мере 1 побочный эффект	11 (65)	14 (82)
Тошнота	1 (6)	5 (29)
Усталость	1 (6)	5 (29)
Одышка	2 (12)	5 (29)
Рвота	0	4 (24)
Пирексия	1 (6)	4 (24)
Кашель	0	4 (24)
Фебрильная нейтропения	3 (18)	3 (18)
Диарея	0	3 (18)
Электрокардиограмма с удлинённым QT	1 (6)	3 (18)

Соединение 1. Воздействие и ингибирование 2HG.

Фиг. 8A и 8B показывают профиль ФК соединения 1 после перорального введения. Соединение 1 показывает высокое воздействие на плазму, накопление лекарства и период полувыведения 182 ч. Уровни 2HG в плазме уменьшались до нормального диапазона при всех уровнях доз (до 98% ингибирования). Фоновое значение 2HG получали на день 3 предварительного лечения, 2HG ингибирование оценивали, исходя из уровня 2HG до лечения и $AUC_{0-10\text{ ч}}$ после лечения. Для когорты 100 мг BID и 300 мг QD, 3 и 4 у пациентов проводили измерения в момент времени и для когорты 500 мг QD, у 1 и 3 пациентов проводили измерения в момент времени.

Таблица 5

Клиническая активность, оцененная исследователем при помощи критериев МРГОМЛ и МДС

	Когорта 1 100 мг BID (n=4)	Когорта 2 300 мг QD (n=4)	Когорта 3 500 мг QD (n=4)	Когорта 4 800 мг QD (n=2)	Всего N=14
CR	1	1	1	1	4
Костный мозг CR	-	-	2	-	2
PR	-	-	-	1	1
SD	3	2	1	-	6
PD	-	1	-	-	1
Скорость общего ответа (ORR)	1/4	1/4	3/4	2/2	7/14

CR = общий ответ

Marrow CR = $\leq 5\%$ бластов в BM; гематологическое восстановление отсутствует

PR = частичный ответ

SD = стабильное заболевание

PD = прогрессирующее заболевание

ORR = CR, костный CR и PR

Эффект дифференциации в костном мозге.

Фиг. 9A-9C представляют собой изображения аспирата от 74-летнего пациента женского пола, ре-

зистентного к индуцированию 7+3. При исходном значении (фиг. 9А) ее костный мозг демонстрировал однородную клеточность, из преобладания бластных клеток. Смещение показывает наличие бластных клеток в аспирате. Через 2 недели терапии (фиг. 9В) кор-биопсия показала продолжающееся повышенное содержание паренхиматозных клеток, но четкое свидетельство зрелости, определенное клетками, которые имели различные размеры и формы, внешний вид около "поле цветов" нормального костного мозга. При смещении аспират более не показывал бластных клеток, вместо этого преимущественно миелоциты, что является свидетельством дифференциации. В этот момент времени при уменьшении бластов <5% и сохранении нейтрофилов и тромбоцитов, данный пациент удовлетворял критерию полного CR. Это сохранялось при D28, что снова демонстрировало повышенное содержание паренхиматозных клеток и отсутствие увеличения количества бластных клеток (фиг. 9С).

Хотя описанное выше изобретение было описано более подробно для целей ясности и понимания, эти конкретные варианты реализации изобретения следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие. Специалисту в данной области техники следует принять во внимание при чтении данного описания, что различные изменения в форме и деталях могут быть выполнены, не выходя за пределы истинного объема настоящего изобретения, которое должно быть определено в прилагаемой формуле изобретения, а не конкретными вариантами реализации изобретения.

Патентная и научная литература, приведенная в данном документе, устанавливает знания, которые доступны специалистам в данной области техники. Если иное не определено, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как обычно понимает средний специалист в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Выданные патенты, заявки и ссылки, которые процитированы в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый из них был конкретно и отдельно указан для включения посредством ссылки. В случае расхождений настоящее описание, включая определения, будет превалировать.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая аморфную твёрдую дисперсию, содержащую 25-75% мас./мас. (S)-N-((S)-1-(2-хлорофенил)-2-((3,3-дифтороциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторопиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида (соединения 1) или его фармацевтически приемлемой соли, и полимер, где полимер представляет собой НРМСАС (ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы).
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что твёрдая дисперсия содержит около 50% мас./мас. соединения 1 и 50% мас./мас. полимера(ов).
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что твёрдая дисперсия представляет собой дисперсию, высушенную распылением.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что дисперсия дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой витамина Е токоферилполиэтиленгликольсукцинат (витамина Е ТPGS).
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит наполнитель.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит разрыхлитель.
10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит смачивающий агент.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит скользящее вещество.
14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-14, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит смазывающее вещество.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит от примерно 25 до примерно 35% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, от примерно 25 до примерно 35% мас./мас. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), от примерно 25 до примерно 35% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, от примерно 5 до примерно 7% мас./мас. кроскармеллозы натрия, от примерно 0,5 до примерно 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия, от примерно 1 до примерно 3% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и от примерно 0,5 до примерно 2,5% мас./мас. стеарата магния, таким образом, составляя 100% по массе композиции.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит примерно 30% мас./мас. соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, примерно 30% мас./мас. ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), примерно 29,5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, примерно 6% мас./мас. кроскармеллозы натрия, примерно 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия, примерно 2% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и примерно 1,5% мас./мас. стеарата магния.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-18, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

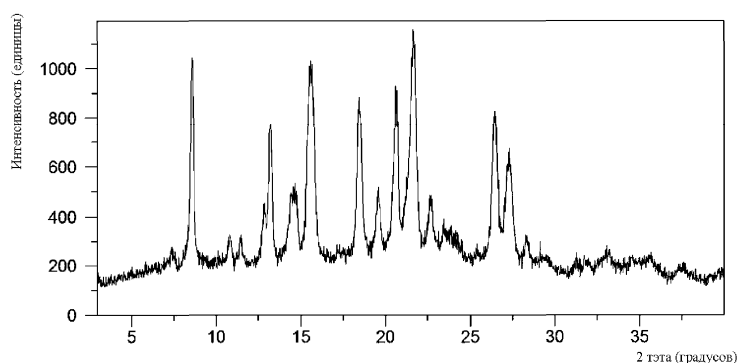
20. Применение композиции по любому из пп.1-19 для лечения распространенной острой миелогенной/миелоидной лейкемии (ОМЛ), характеризуемой наличием мутантного аллеля IDH1 у субъекта-человека.

21. Применение по п.20, отличающееся тем, что мутант IDH1 имеет мутацию R132X.

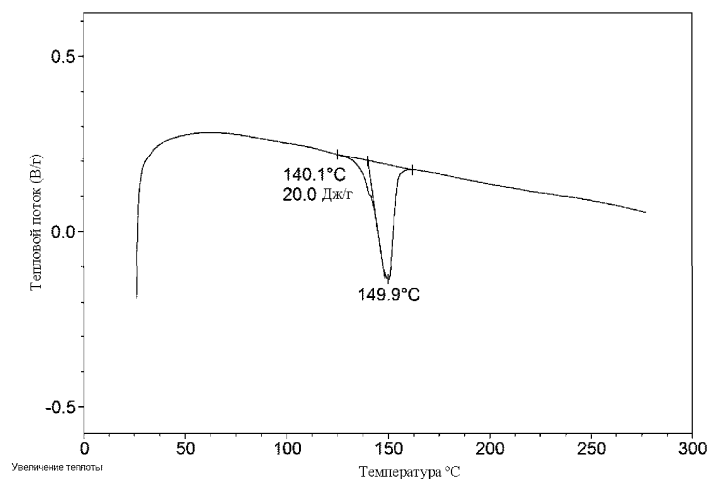
22. Применение по п.21, отличающееся тем, что мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G.

23. Применение по любому из пп.21, 22, отличающееся тем, что мутация R132X представляет собой R132H или R132C.

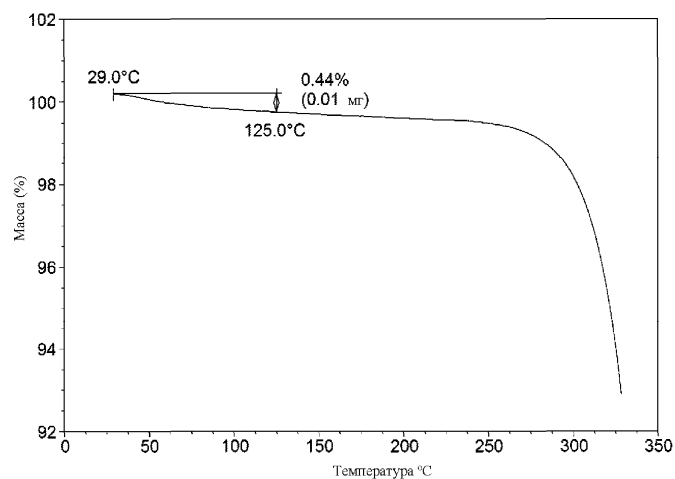
24. Применение по любому из пп.21-23, отличающееся тем, что ОМЛ является рекуррентной или резистентной.



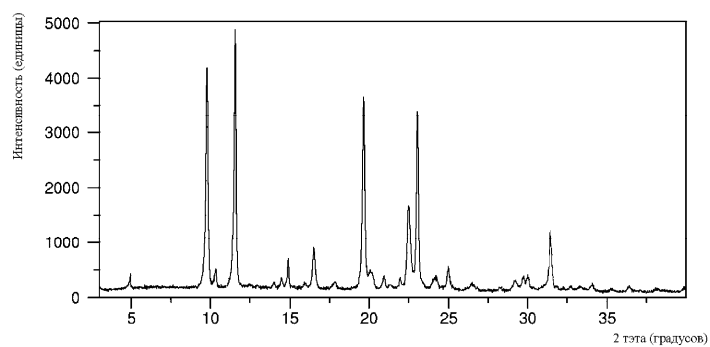
Фиг. 1
Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) формы 1



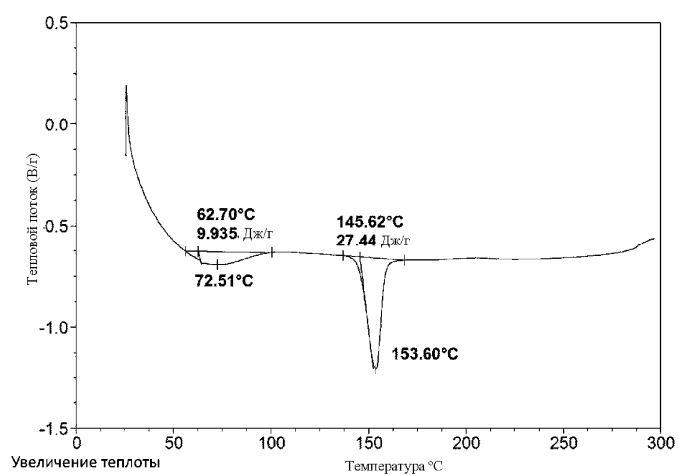
Фиг. 2
ДСК формы 1



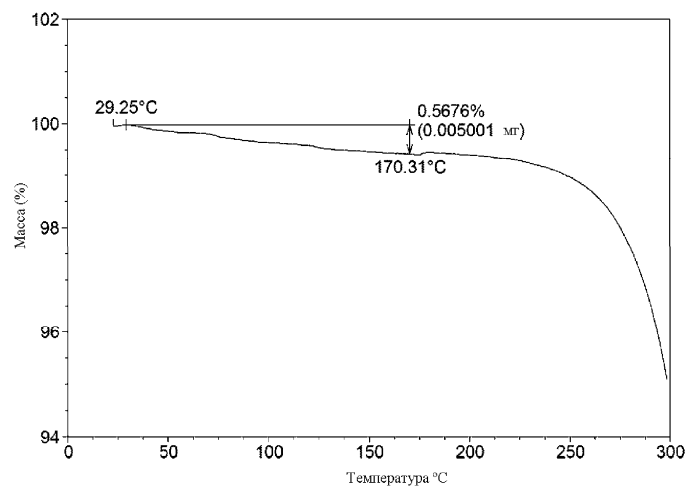
Фиг. 3
ТГА формы 1



Фиг. 4
Рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) формы 2



Фиг. 5
ДСК формы 2



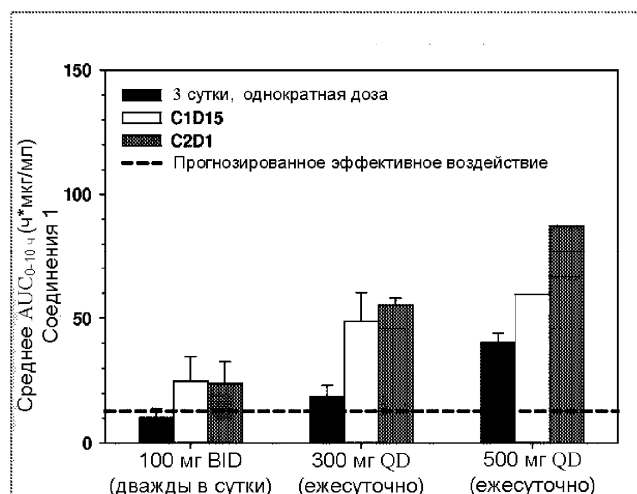
Фиг. 6
ТГА формы 2



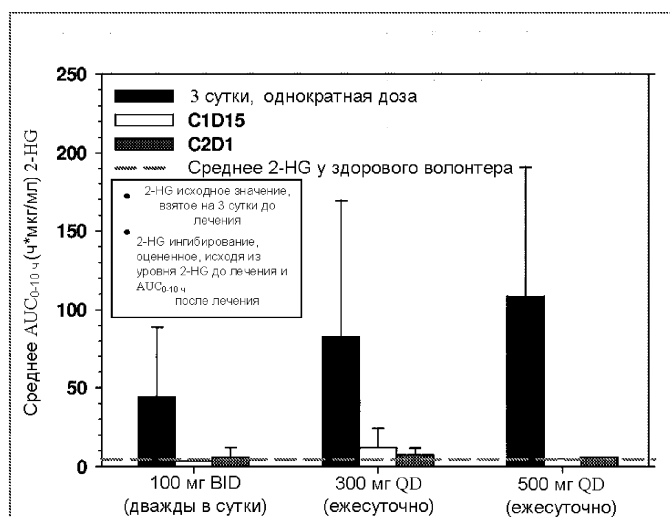
Фиг. 7А



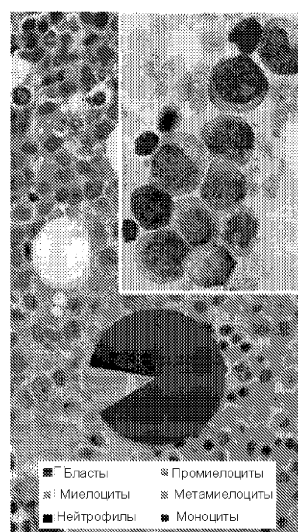
Фиг. 7В



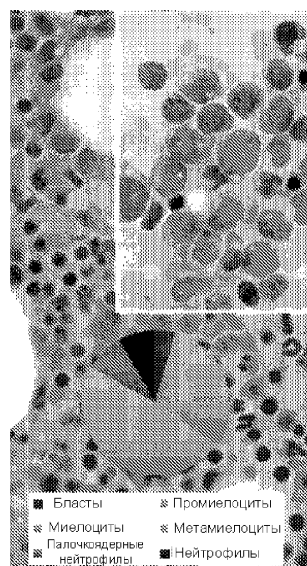
Фиг. 8А



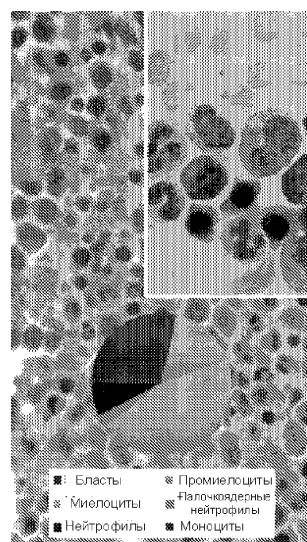
Фиг. 8В



Фиг. 9А



Фиг. 9В



Фиг. 9С



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2