

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190217 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.02

(54) ФОРМЫ ИВОСИДЕНИБА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/694,596

(32) 2018.07.06

(33) US

(86) PCT/US2019/040257

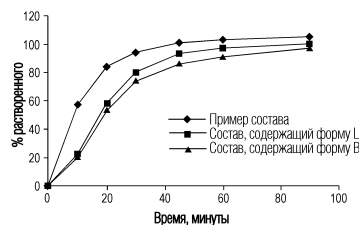
(87) WO 2020/010058 2020.01.09

(71) Заявитель:
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гу Чун-Хой, Сайзмор Джейкоб Пол,
Чжан Шицзе (US)

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

(57) Предложены препараты ивосидениба, содержащие ряд полиморфов. Кроме того, предложены препараты ивосидениба, содержащие ряд известных примесей. Также предложены стабильные композиции ивосидениба.



202190217 A1

202190217 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566330EA/55

ФОРМЫ ИВОСИДЕНИБА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/694596, поданной 6 июля 2018 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Изоцитратдегидрогеназы (IDH) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до 2-оксоглутарата (то есть α -кетоглутарата). Эти ферменты принадлежат к двум различным подклассам, один из которых использует NAD(+) в качестве акцептора электронов, а другой NADP(+). Сообщалось о пяти изоцитратдегидрогеназах: о трех NAD(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, которые локализируются в митохондриальном матриксе, и о двух NADP(+)-зависимых изоцитратдегидрогеназах, одна из которых является митохондриальной, а другая является преимущественно цитозольной. Каждый NADP(+)-зависимый изофермент является гомодимером.

[0003] IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруженную в цитоплазме и пероксисомах. Он содержит сигнальную последовательность пероксисомного нацеливания PTS-1. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает роль в регенерации NADPH для внутрипероксисомального восстановления, например, превращение 2,4-диеноил-КоА в 3-еноил-КоА, а также в пероксисомных реакциях с потреблением 2-оксоглутарата, а именно альфа-гидроксилирование фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет важную роль в производстве цитоплазматического NADPH.

[0004] Ген IDH1 человека кодирует белок из 414 аминокислот. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности IDH1 человека можно найти в записях GenBank NM_005896.2 и NP_005887.2, соответственно. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности IDH1 также описаны, например, 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.*, направлено (декабрь-2008) в UniProtKB; Kullmann *et al.*, направлено (июнь-1996) в базы данных EMBL/GenBank/DDBJ; и Sjoebloom *et al.*, Science 314:268-274(2006).

[0005] Немутантный, например, IDH1 дикого типа, катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата.

[0006] Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG).

Предполагается, что продукция 2HG способствует образованию и прогрессированию злокачественного новообразования (Dang, L et al., Nature 2009, 462:739-44).

[0007] IDH2 (изоцитратдегидрогеназа 2 (NADP⁺), митохондриальная) также известна как IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD M; или mNADP IDH. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруженную в митохондриях. Он играет роль в промежуточном метаболизме и производстве энергии. Этот белок может тесно связываться или взаимодействовать с комплексом пируватдегидрогеназы. Ген человека IDH2 кодирует белок из 452 аминокислот. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности IDH2 можно найти в записях GenBank NM_002168.2 и NP_002159.2, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательность IDH2 человека также описана, например, Huh *et al.*, направлено (ноябрь-1992) в базы данных EMBL/GenBank/DDBJ; и The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004).

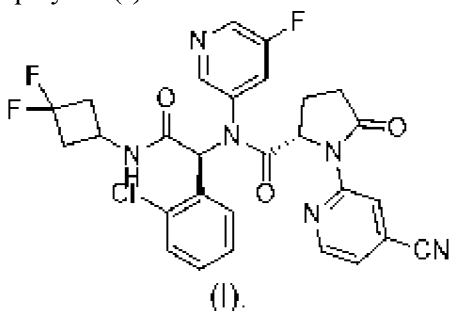
[0008] Немутантный, например дикий тип, IDH2 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α KG).

[0009] Было обнаружено, что мутации IDH2, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не образуется с помощью IDH2 дикого типа. Считается, что продукция 2HG способствует формированию и прогрессированию злокачественного новообразования (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

[0010] Мутации в IDH1 или IDH2 встречаются более чем в 70% диффузных опухолей глиомы низкой степени злокачественности (LGG). Мутации IDH приводят к накоплению 2-HG, который, как полагают, способствует онкогенезу за счет гиперметилирования ДНК, усиленного репрессивного метилирования гистонов и ингибирования процессов дифференцировки. Исследования, проведенные с фармакологически активным соединением, известным как AGI-5198, который, как было показано, ингибирует мутантный IDH1 (mIDH1), но не мутантный IDH2 (mIDH2), продемонстрировали, что в некоторых модельных системах ингибирование белков mIDH1 может подавлять рост глиом, управляемых mIDH1, (D. Rohle et al. Science 340:626-630 (2013)).

[0011] В публикации США № 2013/0190249 A1 представлено соединение, описываемое химическим названием (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-(3,3-дифторциклобутиламино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, которое, как было показано, действует как ингибитор мутантных белков IDH1 в биохимических и клеточных анализах. Согласно соглашению о наименованиях это соединение также может называться (2S)-N-((1S)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид. Кроме того, в 2015 INN присвоило соединению

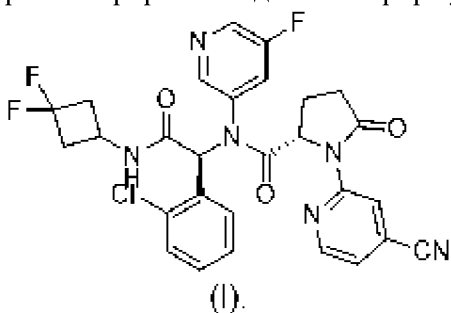
название ивосидениб. Структура ивосидениба представлена в настоящем документе в виде формулы (I):



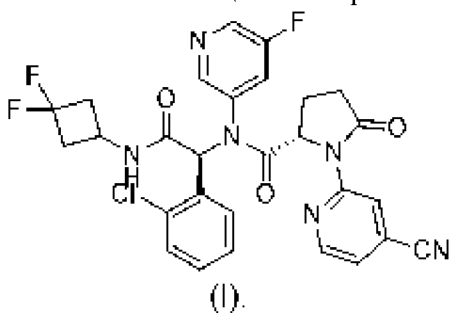
В данной заявке «ивосидениб» и «соединение формулы (I)» используются взаимозаменяемо.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В одном аспекте настоящего изобретения предложены различные твердофазные формы соединения формулы (I):

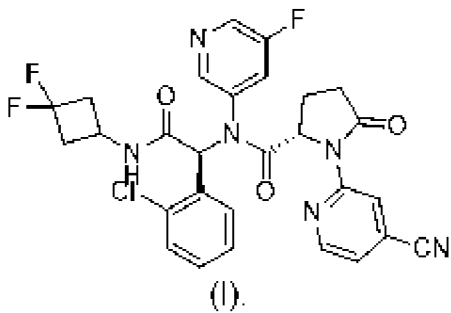


[0013] где каждая твердофазная форма в отдельности может быть безводной, гидратом или сольватом. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердофазные формы обозначены как формы E, G, M или N, где каждая форма в отдельности может быть безводной, гидратом или сольватом. Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является форма E соединения формулы (I):



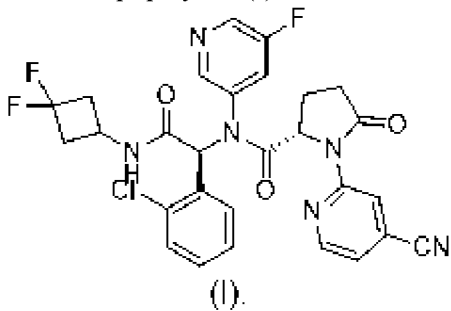
или ее гидрат или сольват. В одном варианте осуществления изобретения форма E является сольватированной формой. В другом варианте осуществления форма E является изопропилацетатным сольватом соединения формулы I.

[0014] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является форма G соединения формулы (I):



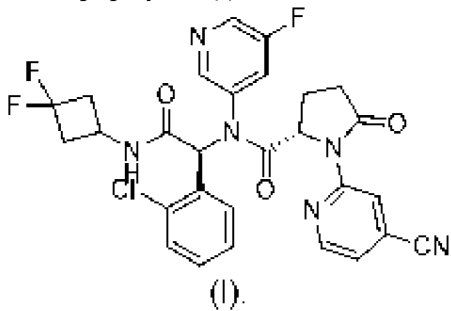
или ее гидрат или сольват. В другом варианте осуществления форма G является сольватированной или гидратированной формой соединения формулы I.

[0015] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является форма M соединения формулы (I):



или ее гидрат или сольват. В другом варианте осуществления форма M является аморфной формой соединения формулы I.

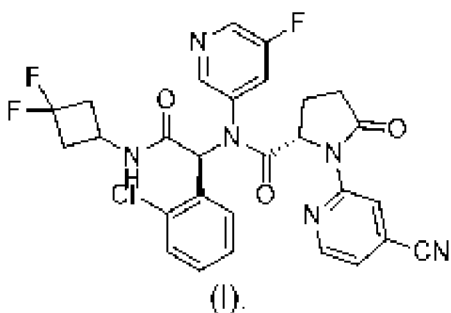
[0016] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является форма N соединения формулы (I):



или ее гидрат или сольват. В другом варианте осуществления форма N является аморфной формой соединения формулы I.

[0017] Одним вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая одну или несколько из форм E, G, M или N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

[0018] В другом аспекте настоящего изобретения предложены одна или несколько твердофазных форм соединения формулы I



которые являются частично кристаллическими. В одном варианте осуществления изобретения одна или несколько частично кристаллических форм выбраны из А, С, D, E, F, G, H, I, J, K, M или N или их гидрата или сольвата. В одном варианте осуществления изобретения одна или несколько частично кристаллических форм выбраны из формы А, I или K, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В других вариантах осуществления изобретения одна или несколько частично кристаллических форм выбраны из формы L или формы В, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

[0019] В одном варианте осуществления настоящего изобретения частично кристаллическая форма представляет собой по меньшей мере 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% или 99,9%-ную кристаллическую форму В. В другом варианте осуществления изобретения частично кристаллическая форма представляет собой по меньшей мере 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% или 99,9%-ную кристаллическую форму L. В другом варианте осуществления изобретения частично кристаллическая форма представляет собой по меньшей мере 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% или 99,9%-ную кристаллическую форму А. В другом варианте осуществления изобретения частично кристаллическая форма представляет собой по меньшей мере 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% или 99,9%-ную кристаллическую форму I. В другом варианте осуществления изобретения частично кристаллическая форма представляет собой по меньшей мере 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% или 99,9%-ную кристаллическую форму K.

[0020] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения формы L ивосидениба, включающий получение одной или нескольких метастабильных форм ивосидениба в безводной, гидратированной или сольватированной форме и преобразование такой одной или нескольких метастабильных форм ивосидениба в форму L. Один аспект относится к способу, в котором одна или несколько метастабильных форм выбраны из формы С, D, E, F, H, J, M или N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

[0021] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб в смеси двух или более твердофазных форм, выбранных из формы L, формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М и формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В одном аспекте фармацевтическая композиция содержит не более 0,15% (% площади по данным ВЭЖХ) соединения, выбранного из следующих: (i) 2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид, (ii) (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид, (iii) (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (iv) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и (v) (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит форму L вместе с одной или несколькими из формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М, и формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В другом аспекте фармацевтическая композиция, необязательно, может содержать аморфный ивосидениб. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция содержит одну или несколько форм ивосидениба, которые выбраны из формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, и фармацевтическая композиция по существу не содержит форму L. В других вариантах осуществления изобретения такие композиции, необязательно, могут содержать аморфный ивосидениб. В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит одну форму L или форму В, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, вместе с аморфным ивосиденибом. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма L является аморфной формой. В других вариантах осуществления изобретения форма В является формой гидрата или сольвата. В еще других вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит до около 10% мас./мас. либо формы L, либо формы В, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, вместе с аморфным ивосиденибом. В еще других вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит до около 6% мас./мас. либо формы L, либо формы В, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, вместе с аморфным ивосиденибом.

[0022] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена твердая лекарственная форма, содержащая лекарственный продукт формы L, где лекарственный продукт формы L изготавливается с помощью одной или нескольких из формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В другом аспекте твердая лекарственная форма включает лекарственный продукт формы L, который содержит форму L и одну или несколько из формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая лекарственная форма необязательно содержит аморфный ивосидениб.

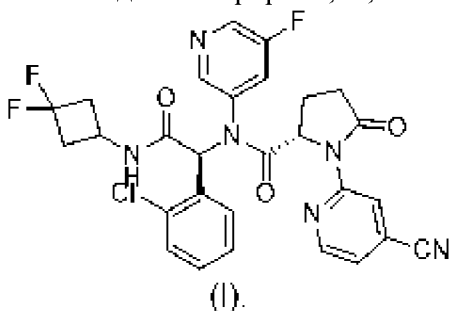
[0023] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена твердая лекарственная форма, содержащая по существу аморфный промежуточный лекарственный продукт и дополнительно содержащая какую-либо одну или несколько из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

[0024] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена твердая лекарственная форма, содержащая ивосидениб по существу в аморфной форме и дополнительно содержащая какую-либо одну или несколько из кристаллической формы L, формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном аспекте в настоящем изобретении предложена твердая лекарственная форма, содержащая ивосидениб по существу в аморфной форме, которая содержит не более 0,15% (% площади по данным ВЭЖХ) соединения, выбранного из следующих: (i) 2-((2S)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид, (ii) (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-N-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид, (iii) (S)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (iv) (R)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и (v) (R)-N-((R)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид. В другом аспекте твердая лекарственная форма дополнительно содержит полимер, выбранный из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозы (HPC),

этилцеллюлозы или фталата ацетата целлюлозы; поливинилпирролидонов (PVP); полиэтиленгликолей (PEG); поливиниловых спиртов (PVA), поливинилацетатфталата (PVAP); акрилатов, поливинилпирролидон-винилацетата (PVP-VA), сополимера поливинилкапролактама-поливинила и ацетата-полиэтиленгликоля, сополимера метилакрилата и метакриловой кислоты; Soluplus; коповидона и их смесей. В другом аспекте полимер выбран из НРМС, НРМСР, НРМСАС, PVAP и коповидона.

[0025] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена твердая лекарственная форма, содержащая по существу аморфный промежуточный лекарственный продукт, который изготовлен из какой-либо одной или нескольких из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К, формы М или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме. В некоторых вариантах осуществления изобретения по существу аморфный промежуточный лекарственный продукт представляет собой твердую дисперсию.

[0026] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из одной из форм Е, G, М или N соединения формулы (I)



каждый в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, которая по существу не содержит одну или несколько любых других твердофазных форм соединения формулы (I).

[0027] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба, которая представляет собой форму Е, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один пик, или два пика, или три пика, или четыре пика, или пять пиков, или шесть пиков, или семь пиков, или восемь пиков, или девять пиков, в единицах 2-тета, при этом указанные пики имеются при $6,3 \pm 0,2$ °2 θ и один или несколько следующих пиков $11,6 \pm 0,2$ °2 θ , $12,0 \pm 0,2$ °2 θ , $17,1 \pm 0,2$ °2 θ и $21,0 \pm 0,2$ °2 θ .

[0028] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба, которая представляет собой форму М, имеющую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один пик, или два пика, или три пика, или четыре пика, или пять пиков, или шесть пиков, или семь пиков, или восемь пиков, или девять пиков, в единицах 2-тета, при этом указанные пики имеются при $11,4 \pm 0,2$ °2 θ , $17,7 \pm 0,2$ °2 θ , $17,8 \pm 0,2$ °2 θ , $19,7 \pm 0,2$ °2 θ и $21,4 \pm 0,2$ °2 θ .

[0029] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба, которая представляет собой форму N, имеющую порошковую

рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один пик, или два пика, или три пика, или четыре пика, или пять пиков, или шесть пиков, или семь пиков, или восемь пиков, или девять пиков, в единицах 2-тета, при этом указанные пики имеются при $8,6 \pm 0,2$ °2 θ , $14,4 \pm 0,2$ °2 θ , $18,6 \pm 0,2$ °2 θ , $20,3 \pm 0,2$ °2 θ и $22,9 \pm 0,2$ °2 θ .

[0030] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба (форма М), имеющей термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре 170,0°C.

[0031] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба (форма М), имеющей термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре 170,5°C.

[0032] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба (форма N), имеющей термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре 214,8°C.

[0033] Один аспект настоящего изобретения относится к твердофазной форме ивосидениба (форма N), имеющей термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре 215,4°C.

[0034] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 1% по массе от всего образца ивосидениба.

[0035] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 2% по массе от всего образца ивосидениба.

[0036] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 3% по массе от всего образца ивосидениба.

[0037] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 4% по массе от всего образца ивосидениба.

[0038] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере 5% по массе от всего образца ивосидениба.

[0039] В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую твердофазную форму ивосидениба, описанную в настоящем документе, каждая в отдельности в безводном виде, в виде гидрата или сольвата, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0040] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и второе соединение, где второе соединение выбрано из следующих: 2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид, (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид, (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, где второе соединение присутствует в количестве не более 0,15% площади или меньше, как определено анализом ВЭЖХ.

[0041] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и второе соединение, где второе соединение выбрано из следующих: 3-амино-5-фторпиридин, 2-хлор-4-цианопиридин, (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, 2-(2-Хлорфенил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)ацетамид, (*S*)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-оксопентановая кислота, (*S*)-4-(бис(4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-5-оксопентановая кислота, (*S*)-2-(2-хлорфенил)-2-((5-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-2-оксо-3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид, (2*S*)-*N*-((1*S*)-2-((2-хлор-3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (*S*)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-((*S*)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (*S*)-1-(4-Цианопиридин-2-ил)-*N*-((*S*)-1-(2,3-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, 1-оксид 3-((2*S*)-1-(4-карбамоилпиридин-2-ил)-*N*-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)-5-фторпиридина и 4-карбамоил-2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин 1-оксид, где второе соединение присутствует в количестве 0,15% площади или меньше, как определено анализом ВЭЖХ.

[0042] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и второе соединение, где второе соединение

выбрано из следующих: бензальдегид, бензилхлорид, 2-хлорбензилхлорид, 1-хлор-2-(хлорметил)бензол, 1-хлор-2-(дихлорметил)бензол, фенол и бензол, где второе соединение присутствует в количестве 2 миллионных долей или менее.

[0043] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более чем следы палладия, молибдена, кадмия, свинца, мышьяка, ртути, кобальта, ванадия и никеля.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит каждого не более чем: 5000 миллионных долей изопропилацетата, 5000 миллионных долей *n*-гептана, 600 миллионных долей дихлорметана и 2 миллионные доли бензола.

[0044] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения ивосидениба, включающий тестирование на одной или нескольких стадиях процесса одного или нескольких следующих соединений:

[0045] 2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид, (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид, (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, и (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид или их соли, гидраты или сольваты.

[0046] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения ивосидениба, включающий тестирование на одной или нескольких стадиях процесса одного или нескольких следующих соединений:

3-амино-5-фторпиридин,
 2-хлор-4-цианопиридин,
 (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,
 2-(2-хлорфенил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)ацетамид,
 (*S*)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-оксопентановая кислота,
 (*S*)-4-(бис(4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-5-оксопентановая кислота,

(S)-2-(2-хлорфенил)-2-((5-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-2-оксо-3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-N-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид,

(2S)-N-((1S)-2-((2-хлор-3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(2,3-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,

(S)-N-((S)-1-(4-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид,

3-((2S)-1-(4-карбамоилпиридин-2-ил)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)-5-фторпиридин 1-оксид,

4-карбамоил-2-((2S)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин 1-оксид и

(S)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-2-оксоиндолин-3-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид или их соли, гидраты или сольваты.

[0047] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения ивосидениба, включающий тестирование на одной или нескольких стадиях процесса одного или нескольких следующих соединений: бензальдегид, бензилхлорид, 2-хлорбензилхлорид, 1-хлор-2-(хлорметил)бензол, 1-хлор-2-(дихлорметил)бензол, фенол, бензол, палладий и молибден.

[0048] Один или несколько аспектов и вариантов осуществления могут быть включены в другой вариант осуществления, хотя специально не описаны. То есть все аспекты и варианты осуществления могут быть объединены любым способом или комбинацией.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0049] На фигуре 1 представлено наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), показывающее характеристики пиков, полученных при проведении XRPD для различных полиморфов ивосидениба;

[0050] На фигуре 2 представлен профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы L ивосидениба;

[0051] На фигуре 3 представлен результат термогравиметрического анализа (TGA) исследования формы L ивосидениба;

[0052] На фигуре 4 представлен профиль DSC формы B ивосидениба;

[0053] На фигуре 5 представлен результат TGA исследования формы В ивосидениба;

[0054] На фигуре 6 представлен результат TGA/дифференциального термического анализа (DTA) исследования формы N ивосидениба;

[0055] На фигуре 7 представлен профиль DSC формы N ивосидениба;

[0056] На фигуре 8 представлен профиль ВЭЖХ формы N ивосидениба;

[0057] На фигуре 9 представлен результат TGA/DTA исследования формы М ивосидениба;

[0058] На фигуре 10 представлен профиль DSC формы М ивосидениба;

[0059] На фигуре 11 представлен профиль ВЭЖХ формы М ивосидениба;

[0060] На фигуре 12 представлена дифрактограмма XRPD формы А ивосидениба;

[0061] На фигуре 13 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы А ивосидениба;

[0062] На фигуре 14 представлена дифрактограмма XRPD формы С ивосидениба;

[0063] На фигуре 15 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы С ивосидениба;

[0064] На фигуре 16 представлен ЯМР спектр формы С ивосидениба;

[0065] На фигуре 17 представлена дифрактограмма XRPD формы D ивосидениба;

[0066] На фигуре 18 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы D ивосидениба;

[0067] На фигуре 19 представлен ЯМР спектр формы D ивосидениба;

[0068] На фигуре 20 представлена дифрактограмма XRPD формы Е ивосидениба;

[0069] На фигуре 21 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы Е ивосидениба;

[0070] На фигуре 22 представлен ЯМР спектр формы Е ивосидениба;

[0071] На фигуре 23 представлена дифрактограмма XRPD формы F ивосидениба;

[0072] На фигуре 24 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы F ивосидениба;

[0073] На фигуре 25 представлена дифрактограмма XRPD формы G ивосидениба;

[0074] На фигуре 26 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы G ивосидениба;

[0075] На фигуре 27 представлена дифрактограмма XRPD формы H ивосидениба;

[0076] На фигуре 28 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы H ивосидениба;

[0077] На фигуре 29 представлена дифрактограмма XRPD формы I ивосидениба;

[0078] На фигуре 30 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы I ивосидениба;

[0079] На фигуре 31 представлен ЯМР спектр формы I ивосидениба;

[0080] На фигуре 32 представлена дифрактограмма XRPD формы J ивосидениба;

[0081] На фигуре 33 представлен комбинированный график анализов TGA и DSC формы J ивосидениба;

[0082] На фигуре 34 представлена дифрактограмма XRPD формы K ивосидениба;

[0083] На фигуре 35 наложение кривых DSC формы L, формы M и формы N, показывающих взаимное преобразование этих форм, как описано в настоящем документе;

[0084] На фигуре 36 проиллюстрировано взаимное преобразование форм L и B ивосидениба, как описано в настоящем документе; и

[0085] На фигуре 37 представлено графическое представление профилей растворения таблеток, содержащих форму L и форму B ивосидениба, по сравнению с целевым препаратом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0086] Подробности конструирования и расположения компонентов, изложенные в следующем далее описании или проиллюстрированные на чертежах, не предназначены для ограничения. Явно включены другие варианты осуществления и различные способы практического применения изобретения. Кроме того, фразеология и терминология, используемые в настоящем документе, предназначены для описания и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование терминов «включающий», «содержащий» или «имеющий», «охватывающий», «использующий» и их вариации в настоящем документе, как предполагается, охватывает элементы, перечисленные после них, и их эквиваленты, а также дополнительные элементы.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0087] Как используется выше и во всем описании различных аспектов изобретения следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

[0088] Как используется в настоящем документе, «твердофазная форма» относится к одной из формы L, формы B, формы A, формы C, формы D, формы E, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M или формы N ивосидениба, описанные в настоящем документе. Термин «форма» при использовании без модификатора относится к твердофазной форме. Термин твердофазная форма охватывает безводные, гидратированные и сольватированные формы, если специально не указано иное. Твердофазная форма является общим термином, который относится как к кристаллическому, так и к аморфному веществу. Кристаллические формы могут включать полиморфы, гидраты, сольваты, соли и сокристаллы.

[0089] Как используется в настоящем документе, термин «кристаллический» относится к твердому веществу, имеющему высоко регулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое свободное основание или форма соли могут быть получены в виде одной или нескольких монокристаллических форм. Для целей данной заявки термины «кристаллическая форма», «монокристаллическая форма» и «полиморф» являются синонимами; терминами различают кристаллы, которые имеют разные свойства (например, разные картины XRPD и/или разные результаты сканирования DSC). Термин

«полиморф» включает псевдополиморфы, которые обычно представляют собой разные сольваты вещества, и, таким образом, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф формы свободного основания или соли считается в настоящем документе отдельной монокристаллической формой.

[0090] Термин «по существу кристаллический» относится к формам, которые могут быть по меньшей мере на определенный массовый процент кристаллическим. 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 осуществления изобретения «по существу кристаллический» относится к твердой форме соединения формулы I, которая является кристаллической по меньшей мере на 70%. В других вариантах осуществления изобретения по существу «по существу кристаллический» относится к форме свободного основания или соли, которая является кристаллической по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма соединения формулы I, которая является менее чем примерно на 90% кристаллической, может называться «частично кристаллической», чтобы отличать ее от «по существу кристаллической». В других вариантах осуществления изобретения частично кристаллическая форма соединения формулы I может быть где-то между около 5%-90% кристаллической.

[0091] Обозначения «форма L» или «форма L ивосидениба» могут использоваться взаимозаменяемо и описывать кристаллическую форму, синтезированную в примере 2 в разделе «Примеры» ниже и описанную ниже, и представленную данными, показанными на фигурах 1, 2 и 3.

[0092] Обозначения «форма B» или «форма B ивосидениба» используются взаимозаменяемо и описывают кристаллическую форму, синтезированную в примере 3 в разделе «Примеры» ниже и описанную ниже, и представленную данными, показанными на фигурах 4, 5, и 6.

[0093] Как используется в настоящем документе, термин «аморфный» относится к твердому веществу, не имеющему дальнего порядка в расположении своих атомов. Аморфные твердые вещества обычно изотропны, то есть проявляют сходные свойства во всех направлениях и не имеют определенных температур плавления. Например, аморфное вещество представляет собой твердое вещество, не имеющее острого характерного кристаллического пика(ов) на его картине порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) (то есть не является кристаллическим, как определено XRPD). Вместо этого на его XRPD-диаграмме появляется один или несколько широких пиков (например, гало). Широкие пики характерны для аморфного твердого вещества. Аморфный препарат соединения, описанного в настоящем документе, по существу не содержит никаких кристаллических форм того же соединения. Термин «аморфная форма» относится к твердой форме, которая является аморфной.

[0094] Термин «по существу не содержит» относится к формам и композициям, которые могут не содержать примесей по меньшей мере в конкретных массовых

процентах или не содержать других кристаллических форм того же соединения. Конкретные массовые проценты, указывающие на то, что конкретная форма по существу не содержит других кристаллических форм того же соединения, встречаются, если эта конкретная форма присутствует в количестве около 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или около 99,9% массовых процентов. В других вариантах осуществления изобретения конкретная форма по существу не содержит других кристаллических форм того же соединения, если конкретная форма присутствует в количестве между около 60% и 100% (мас./мас.), что может быть выражено как конкретная кристаллическая форма, имеющая фазовую чистоту от около 60% до 100%. Фраза «фазовая чистота» относится к степени, в которой вещество не загрязнено или не смешано с другими кристаллическими формами того же вещества. В некоторых вариантах осуществления изобретения по существу термин «по существу не содержит» относится к кристаллической форме соединения формулы (I), которая имеет фазовую чистоту по меньшей мере 70%. В других вариантах осуществления изобретения «по существу кристаллический» относится к кристаллической форме соединения формулы I, которая имеет фазовую чистоту по меньшей мере 90%. В других вариантах осуществления изобретения «по существу не содержит другие кристаллические формы» относится к кристаллической форме соединения формулы I или к содержащей его композиции, имеющим меньше чем около 30%, меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 1% другой кристаллической формы соединения формулы I.

[0095] Как используется в настоящем документе, термин «химическая чистота» относится к степени, в которой соединение формулы I не загрязнено или не смешано с посторонними веществами, то есть веществами, которые не являются соединением формулы I. В различных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, следует понимать, что, когда композиции описаны как содержащие одно или несколько других соединений, присутствующих в определенном количестве или процентном соотношении, например, «не более чем x процентов по массе» или «не более чем x процентов, определенных с помощью ВЭЖХ», то такие выражения являются описанием химической чистоты. В различных описанных вариантах осуществления в некоторых случаях эти другие соединения четко определены как примеси.

[0096] Как используется в настоящем документе, 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 между 90% и 100%.

[0097] Термин означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает водородные связи в кристаллической решетке, а также дополнительные (или слабо связанные на поверхности)

молекулы растворителя. Термин включает молекулы растворителя в стехиометрических и нестехиометрических количествах. В некоторых случаях сольватная форма соединения формулы I может быть выделена, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Сольваты по настоящему изобретению включают, например, гидраты, этанолаты или метанолаты. Неограничивающие примеры настоящего изобретения включают сольваты изопропанола, ацетонитрила, изопропилацетата и метилизобутилкетона. Термины «сольват» и «сольватированная форма» используются взаимозаменяемо во всем этом изобретении.

[0098] Термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя представляет собой молекулу H_2O , которая присутствует в определенном стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Стехиометрические сольваты могут, например, включать, среди прочего, формы полугидрата, моногидрата, дигидрата или тригидрата. Нестехиометрические сольваты могут включать, например, гидраты каналов, в том числе в которых содержание воды может изменяться в зависимости от влажности окружающей среды. Термины «гидрат» и «гидратированная форма» используются взаимозаменяемо во всем этом описании.

[0099] Термин «смесь» используется для обозначения двух или более элементов или форм, находящихся в тесной связи, независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкость или жидкость/кристалл).

[00100] Термин «затравка» используется для обозначения добавления кристаллического вещества для инициирования перекристаллизации или кристаллизации.

[00101] Термин «антирастворитель» используется для обозначения растворителя, в котором соединения, включая их кристаллические формы, плохо растворимы.

[00102] Как используется в настоящем документе, термин «около» означает приблизительно, в районе, почти что или примерно. Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин «около» используется в настоящем документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 10%.

[00103] Как используется в настоящем документе, термин «повышенные уровни 2HG» означает 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% или более 2HG, чем присутствует у субъекта, который не несет мутантный аллель IDH1. Термин «повышенные уровни 2HG» может относиться к количеству 2HG в клетке, в опухоли, в органе, содержащем опухоль, или в жидкости организма.

[00104] Термин «физиологическая жидкость» включает одну или несколько из околоплодных вод, окружающих плод, внутриглазную жидкость, кровь (например, плазму крови), сыворотку, спинномозговую жидкость, ушную серу, химус, Куперову жидкость, женский эякулят, интерстициальную жидкость, лимфу, грудное молоко, слизь (например,

выделения из носа или мокрота), плевральную жидкость, гной, слюну, кожный жир, сперму, сыворотку, пот, слезы, мочу, влагалищный секрет или рвоту.

[00105] Как используется в настоящем документе, термины «ингибировать» или «предотвращать» включают как полное, так и частичное ингибирование и предотвращение. Ингибитор может полностью или частично ингибировать намеченную цель.

[00106] Термин «лечить» означает снижение, подавление, ослабление, уменьшение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (например, солидной опухоли на поздней стадии, такой как глиома, внутripеченочная холангиокарцинома (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1), уменьшение тяжести заболевания/расстройства (например, солидной опухоли на поздней стадии, такой как глиома, внутripеченочная холангиокарцинома (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1) или улучшение симптомов, связанных с заболеванием/нарушением (например, солидная опухоль на поздней стадии, такая как глиома, внутripеченочная холангиокарцинома (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1).

[00107] Как используется в настоящем документе, количество соединения, эффективное для лечения расстройства, или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, которое является эффективным при введении одной или нескольких доз субъекту при лечении клетки, или при лечении, облегчении, ослаблении или улучшении состояния субъекта с расстройством, выходящим за рамки ожидаемого в отсутствие такого лечения.

[00108] Как используется в настоящем документе, термин «% по массе» используется для обозначения по массе в процентах от общей массы, которая используется в качестве основы для расчета массового процента отдельного компонента. Например, для объемной композиции % мас./мас. отдельного компонента можно рассчитать как процент от общей массы всех компонентов объемной композиции. В качестве другого примера, для единичной пероральной лекарственной формы % мас./мас. отдельного компонента можно рассчитать как процент от общей массы всех компонентов единой пероральной лекарственной формы. Например, когда единичная пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, общая масса может быть общей массой всех компонентов таблетки.

[00109] Как используется в настоящем документе, термин «субъект» предназначен для обозначения человека. Примеры субъектов-людей включают пациента-человека (называемого пациентом), страдающего расстройством, например, расстройством, описанным в настоящем документе, или здорового субъекта. Термин «субъект» включает

педиатрическую популяцию, в которой педиатрическая популяция страдает описанным в настоящем документе заболеванием. В других вариантах реализации субъектом является взрослый человек.

[00110] Термин «физически стабильный», как используется в настоящем документе, означает, что конкретная форма свободного основания или соли не преобразуется в одну или несколько различных физических форм (например, разные твердые формы, измеренные с помощью XRPD, DSC и т. д.), когда подвергаются воздействию определенных условий, например, при комнатной температуре или относительной влажности 40°C/75%, 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 дольше. В некоторых вариантах осуществления изобретения менее 25% формы соединения преобразуется в одну или несколько различных физических форм при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах осуществления изобретения меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 3%, меньше чем около 1%, меньше чем около 0,5% формы конкретного соединения преобразуется в одну или несколько различных физических форм этого конкретного соединения при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах осуществления изобретения никакое определяемое количество конкретной формы соединения не преобразуется в одну или несколько различных физических форм соединения.

[00111] Термин «химически стабильный», как используется в настоящем документе, означает, что химическая структура конкретного соединения не преобразуется в другое соединение (например, не разлагается) при воздействии определенных условий, например, при комнатной температуре и влажности окружающей среды или 40°C/относительная влажность 75%, 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 дольше. В некоторых вариантах осуществления изобретения менее 25% формы конкретного соединения преобразуется в одно или несколько других соединений при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах осуществления изобретения меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 3%, меньше чем около 1%, меньше чем около 0,5% формы конкретного соединения преобразуется в одно или несколько других соединений при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах осуществления изобретения никакое определяемое количество формы конкретного соединения не преобразуется в одну или несколько различных физических форм этого конкретного соединения.

[00112] Термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено дискретными единицами во втором веществе (непрерывной фазе или носителе). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, размер коллоидных частиц составляет от нанометров до

нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии дисперсная и непрерывная 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).

[00113] Термин «аморфная твердая дисперсия» обычно относится к твердой дисперсии из двух или более компонентов, обычно терапевтически активного соединения и полимера (или ряда полимеров), но, возможно, содержащей другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические эксципиенты, где терапевтически активное соединение находится в аморфной фазе, и физическая стабильность, и/или растворение, и/или растворимость аморфного терапевтически активного соединения усиливаются другими компонентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и, необязательно, поверхностно-активное вещество), составляющее дисперсную фазу, а терапевтически активное соединение составляет непрерывную фазу. В некоторых вариантах осуществления изобретения аморфная твердая дисперсия включает полимер(ы) (и, необязательно, поверхностно-активное вещество), составляющий непрерывную фазу, а терапевтически активное соединение составляет дисперсную фазу.

[00114] Типичная твердая дисперсия представляет собой совместный осадок или совместный расплав конкретного терапевтически активного соединения с одним или несколькими полимерами. «Соосаждение» происходит после растворения терапевтически активного соединения и одного или нескольких полимеров в растворителе или смеси растворителей с последующим удалением растворителя или смеси растворителей. Иногда один или несколько полимеров могут быть суспендированы в растворителе или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей включают органические растворители и сверхкритические жидкости. Растворитель или смесь растворителей также могут содержать нелетучий растворитель. «Совместное плавление» происходит после нагревания терапевтически активного соединения и одного или нескольких полимеров до плавления, необязательно, в присутствии растворителя или смеси растворителей, с последующим смешиванием, удалением по меньшей мере части растворителя, если применимо, и охлаждение до комнатной температуры с выбранной скоростью. 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 применяться вакуумная сушка, распылительная сушка, сушка на лотках, лиофилизация и другие методы сушки. Применение любого из этих способов с использованием подходящих параметров обработки, в соответствии с данным изобретением, предоставило бы конкретное

терапевтически активное соединение в аморфном состоянии в конечном продукте твердой дисперсии.

[00115] Как используется в настоящем документе, термин «прямо прессованная лекарственная форма» обычно относится к форме (например, таблетке), которая получается прессованием сухой смеси порошков (например, твердой дисперсии или агломерированной дисперсии), которая содержит соединение, а именно терапевтическое соединение (например, плохо растворимое терапевтическое соединение, ивосидениб, аморфный ивосидениб) в твердой дисперсии, например, которая также включает один или несколько полимеров и, необязательно, одно или несколько поверхностно-активных веществ) и, необязательно, один или несколько эксципиентов. Например, продукт (например, твердая дисперсия), полученный в результате описанного в настоящем документе процесса, может иметь улучшенные свойства (например, сыпучесть), которые позволяют его прямо прессовать, например, в пероральную лекарственную форму, например, таблетки, или составлять в капсулы или саше.

[00116] Фармацевтическая композиции и способы лечения

[00117] Предложен способ лечения солидных опухолей на поздней стадии, таких как глиома, внутривенная холангиокарцинома (ИСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется наличием мутантный аллель IDH1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей: (а) соединение (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (ивосидениб) или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

[00118] Предложены также композиции, содержащие ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль, как часть твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). Предложены также фармацевтические композиции, содержащие: (а) ивосидениб, или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

[00119] Эти способы лечения и фармацевтическая композиции дополнительно проиллюстрированы подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже.

[00120] Фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии терапевтически активного соединения в матрице, могут обеспечивать улучшенные химические и физические свойства и могут быть получены путем образования гомогенного раствора или расплава терапевтически активного соединения и вещества матрицы с последующим отверждением смеси путем охлаждения или удаления растворителя. Такие твердые дисперсии терапевтически активных соединений часто демонстрируют повышенную биодоступность при пероральном введении по сравнению с пероральными композициями, содержащими не диспергированное соединение.

[00121] Распылительная сушка является наиболее широко используемым промышленным процессом, включающим образование и сушку частиц, и может использоваться для получения твердых дисперсий терапевтически активных соединений. Она отлично подходит для непрерывного производства сухих твердых веществ в форме порошка, гранулята или агломерата из жидкого сырья в виде растворов, эмульсий и текучих суспензий, пригодных для перекачивания. Следовательно, распылительная сушка представляет собой удобный метод, при котором конечный продукт должен соответствовать точным стандартам качества в отношении гранулометрического состава, остаточной влажности, объемной плотности и формы частиц.

[00122] Критические характеристики качества высушенной распылением дисперсии включают эффективность, родственные вещества, остаточное содержание растворителя, однородность, отсутствие кристалличности, характеристики растворения, морфологию частиц и свойства сыпучести порошка.

[00123] Параметры процесса включают состав и вязкость распыляемого раствора, тип и размеры сопла, давление распыления, скорость подачи распыляемого раствора, скорость потока сушильного газа, температуры на входе и выходе, температуру конденсатора (например, для процессов сушки с замкнутым контуром) и вторичные параметры сушки.

[00124] В одном варианте осуществления изобретения по меньшей мере конкретный процент по массе ивосидениба 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 между 10% и 100%. Когда определенный процент по массе ивосидениба является кристаллическим, остаток ивосидениба представляет собой аморфную форму ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения конкретный процент по массе ивосидениба может содержать одну кристаллическую форму ивосидениба или смесь двух или более кристаллических форм ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб является кристаллическим по меньшей мере на 95% по массе. В некоторых других вариантах реализации ивосидениб является кристаллическим по меньшей мере на 99% по массе.

[00125] В другом варианте осуществления изобретения конкретный массовый процент ивосидениба представляет собой конкретную единственную форму или комбинацию форм. Конкретные массовые проценты могут составлять около 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 между 10% и 100%. В другом варианте осуществления изобретения ивосидениб составляет по меньшей мере 90% по массе в одной форме. В другом варианте ивосидениб составляет по меньшей мере 95% по массе в одной форме. В другом варианте ивосидениб составляет по меньшей мере 99% по массе в одной форме.

[00126] В следующем далее описании ивосидениба варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную форму ивосидениба, которая характеризуется одним или несколькими свойствами, обсуждаемыми в настоящем документе. Описание форм можно также использовать для описания смеси различных форм, которые могут присутствовать в лекарственном продукте ивосидениба. Однако конкретные формы ивосидениба также могут характеризоваться одной или несколькими характеристиками формы, раскрытыми в настоящем документе, с учетом или без учета ссылки на саму конкретную форму.

[00127] Формы дополнительно проиллюстрированы подробным описанием и иллюстративными примерами, приведенными ниже. Пики XRPD, описанные в таблицах, относящиеся к каждой форме, могут изменяться на $\pm 0,2$ в зависимости от прибора, используемого для получения данных.

Формы ивосидениба

[00128] Идентифицировано и охарактеризовано по меньшей мере 15 различных полиморфов ивосидениба. Скрининг полиморфов проводили путем получения твердого ивосидениба в различных условиях и характеристики полученных образцов. Множественные кристаллические формы ивосидениба были идентифицированы путем испарения раствора, перевода во взвесь, перекристаллизации и экспериментов по осаждению растворителем/антирастворителем, как показано в таблице 1.

Таблица 1: Обзор полиморфов AG-120 (свободное основание)

Форма	Идентификация	Точка плавления (DSC, °C)	Потеря массы (TGA, %)
Форма А	Ангидрат/Гидрат	67	1,6
Форма В	Канальный гидрат	154	2,0
Форма С	Изопропанольный сольват	65, 117, 142	8,3
Форма D	Ацетонитрильный сольват	108	8,1
Форма E	Изопропилацетатный сольват	93	9,5
Форма F	Сольват/Гидрат	108	11,5
Форма G	Сольват/Гидрат	58, 120, 145	5,1
Форма H	Сольват/Гидрат	96, 163	3,7
Форма I	Ангидрат/Сольват	97, 139	1,1
Форма J	Сольват/Гидрат	81	15,5
Форма K	Неизвестная	N/A	N/A
Форма L	Ангидрат	150	0,5

Форма	Идентификация	Точка плавления (DSC, °C)	Потеря массы (TGA, %)
Форма М	Ангидрат	170	< 1%
Форма N	Ангидрат	214	< 1%
Образец 3	Сольват		

[00129] Формы были охарактеризованы методом рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), наложение дифрактограмм представлено на фигуре 1. Формы были дополнительно охарактеризованы с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA).

[00130] Некоторые из описанных в настоящем документе полиморфов ивосидениба являются взаимно превращаемыми, как показано на фигуре 2. Например, ангидратная форма L может быть преобразована в ангидратную форму N путем обработки смесью изопропилацетат (изоPrOAc):гептан, содержащей максимум 25% изоPrOAc при температуре 70°C.

Форма L

[00131] Форма L представляет собой безводную форму ивосидениба, имеющую температуру плавления, определенную методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), равную 150°C, и потерю массы при термогравиметрическом анализе (TGA), равную 0,44%.

[00132] В одном варианте осуществления изобретения для синтеза формы L ивосидениба смесь ивосидениба (3,5 кг, 7,28 моль) в 1,4-диоксане (35 л) дегазируют барботированием N₂ течение максимум 20 мин. Добавляют 2-хлор-4-цианопиридин (1,21 кг, 8,73 моль), трис(дибензилиденацетон)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 барботированием N₂ в течение максимум 10 мин. Добавляют K₂CO₃ (1,21 кг, 8,73 моль) и реакционную смесь дегазируют барботированием N₂ течение максимум 30 мин. Реакционную смесь нагревают при температуре 90-100°C в течение 4-24 часов до завершения реакции. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры 15-25°C, фильтруют через целит и промывают этилацетатом, а объединенные фильтрат и промывной раствор концентрируют.

[00133] 1,4-Диоксан удаляют, и остаточное твердое вещество растворяют в этилацетате (77,5 л). Этилацетатный раствор промывают последовательно 5% водным раствором NaHSO₃, 2% водным раствором динатриевой соли EDTA и 1% водным раствором динатриевой соли EDTA. Органическую фазу обрабатывают активированным углем при температуре 55-65°C в течение максимум 2 ч и очищают хроматографией на силикагеле. После хроматографии полученный продукт очищают двойной перекристаллизацией: сначала соединение 1 растворяют в этилацетате, нагревают до температуры 60-70°C и добавляют гептан. Реакционную смесь охлаждают до температуры

15-25°C и перемешивают 1-3 часа. Продукт фильтруют и растворяют в дихлорметане, затем фильтруют и осаждают гептаном, фильтруют и сушат, получая форму L.

[00134] В одном варианте осуществления изобретения монокристаллическая форма, форма L, ивосидениба характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), показанной на фигуре 1, и данными, показанными в таблице 2, полученными с использованием излучения CuKa. В конкретном варианте осуществления изобретения полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фигуры 1 и показанными в таблице 2. Например, полиморф может характеризоваться одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девятью пиками, показанными в таблице 2.

Таблица 2: Пики формы L по данным порошковой рентгеновской дифракции

Угол тета°)	Интенсивность (%)
8,7	90,3
13,2	60,0
15,7	85,5
18,5	72,5
19,6	31,5
20,7	71,6
21,5	100,0
26,4	64,2
27,3	45,6

[00135] В другом варианте осуществления изобретения форма L может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при углах 2θ , составляющих 8,7, 15,7, 18,5, 20,7, 21,5 и 26,4°. В другом варианте осуществления изобретения форма L может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при углах 2θ , составляющих 8,7, 15,7, 18,5 и 21,5°.

[00136] В другом варианте осуществления изобретения форма L может быть охарактеризована профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанным на фигуре 3. График DSC отображает тепловой поток как функцию температуры от образца, скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с начальной температурой около 140,1°C с температурой расплава около 149,9°C.

[00137] В другом варианте осуществления изобретения форма L может быть охарактеризована термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на фигуре 4. Профиль TGA представляет собой график процентной потери массы образца как функцию температуры, изменение скорости изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,44% массы образца при изменении температуры от около 29,0°C до 125,0°C.

Форма В

[00138] Форма В ивосидениба представляет собой канальную гидратную форму, которая имеет точку плавления по данным DSC 154°C и потерю массы по TGA 2,0%.

[00139] Форма В может быть синтезирована несколькими способами. В первом способе около 100 мг ивосидениба смешивают с 0,4 мл MeOH и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем суспензию центрифугируют и выделяют твердое вещество белого цвета.

[00140] Во втором методе в стеклянном флаконе объемом 3 мл смешивают около 10 мг ивосидениба с 0,2-0,4 мл смеси MeOH:H₂O (9:1). Полученный визуально прозрачный раствор накрывают крышкой и подвергают медленному испарению, чтобы вызвать осаждение. Отделяется твердое вещество.

[00141] В третьем способе примерно 15 мг соединения 1 растворяют в смеси EtOH:H₂O (8:7 объем/объем) или метилэтилкетоне (МЕК) при температуре 50°C и перемешивают при температуре 50°C в течение 30 мин. Затем раствор медленно охлаждают до температуры 5°C со скоростью 0,1°C/мин и перемешивают при температуре 5°C в течение ночи. Отделяется твердое вещество.

[00142] В одном варианте осуществления изобретения монокристаллическая форма, форма В, ивосидениба характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), показанной на фигуре 1, и данными, показанными в таблице 3, полученными с использованием излучения CuKa. В конкретном варианте осуществления изобретения полиморф может характеризоваться одним или несколькими пиками, взятыми с фигуры 1 и показанными в таблице 2. Например, полиморф может характеризоваться одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девятью пиками или десятью пиками, показанными в таблице 32.

Таблица 3: XRPD пики, связанные с формой В ивосидениба

Угол (2 тета°)	Интенсивность (%)
9,9	85,6
10,4	
11,7	100,0
14,9	11,4
16,5	15,3
19,6	75,2
20,1	7,3
22,5	32,6
23,0	69,4
25,0	8,9
31,4	22,0

[00143] В другом варианте осуществления изобретения форма В может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при углах 2θ , составляющих 9,9, 11,7, 19,6, 22,5, 23,0 и 31,4°. В другом варианте осуществления изобретения форма В может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при углах 2θ , составляющих 9,9, 11,7, 19,6 и 23,0°.

[00144] В другом варианте осуществления изобретения форма В может быть охарактеризована профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанным на фигуре 5. График DSC отображает тепловой поток как функцию температуры от образца, скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с начальной температурой около 62,7°C с температурой расплава около 72,5°C, и эндотермическим переходом с начальной температурой около 145,6°C с температурой расплава около 153,6°C.

[00145] В другом варианте осуществления изобретения форма В может быть охарактеризована термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на фигуре 6. Профиль TGA представляет собой график процентной потери массы образца как функцию температуры, изменение скорости изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,57% массы образца при изменении температуры от около 29,3°C до 170,3°C.

Форма М и форма N

[00146] Формы М и N ивосидениба представляют собой безводные формы, полученные при высоких концентрациях гептана. Форму N получают при высокой концентрации гептана 75-95% при температуре 70°C, а форму М получают при очень высоких концентрациях гептана (95%) при температуре 40°C.

[00147] Для определения наиболее стабильной безводной формы конкурентные суспензии с использованием формы L, формы М и формы N были получены в дихлорметане, гептане, tBME и ацетоне. Эти эксперименты показали, что форма N была стабильной безводной формой в оцениваемых условиях, что коррелировало с полученными термическими данными, которые указывали на значительно более высокую температуру плавления примерно 215°C и энтальпию плавления около 53 мДж/мг для формы N по сравнению с температурой плавления (приблизительно 170°C) и энтальпией (приблизительно 33 мДж/мг) для формы М. Для определения вероятности получения этих форм в процессе кристаллизации были проведены эксперименты по преобразованию взвеси, используя метод кристаллизации, включающий смешивание 141,6 г формы В ивосидениба и 432 мл изоPrOAc в сосуде объемом 1 л и перемешивание при температуре 50°C и 210 об/мин. Для растворения вещества температуру повышали до температуры 70°C. Добавление антирастворителя (60 мл гептана) со скоростью 60 мл/ч проводили при температуре 70°C. После завершения добавления антирастворителя реакционную смесь охлаждали до температуры 60°C и вносили затравку 0,63 г формы В ивосидениба, затем перемешивали при температуре 60°C в течение 4 часов, далее охлаждали до температуры 15°C в течение 10 часов. Начинали добавление антирастворителя (308 мл гептана) при 75

мл/ч, 15°C, 200 об/мин. По окончании добавления антирастворителя смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 2 часов, затем отделяли твердое вещество путем фильтрации с использованием воронки Бюхнера (Ø 120 мм) и промывали 246 мл смеси изоPrOAc:гептан (1:1 об./об.). В смеси изопропилацетат:гептан 5:95 об./об. форма N сохранялась, тогда как в смеси изопропилацетат:гептан 20:80 об./об. получалась смесь формы В и формы N.

[00148] Для конкурентных испытаний взвесей полиморфов формы L, формы M и формы N проводили следующую процедуру: приблизительно 50 или 75 мг каждой отдельной твердой формы отвешивали в 1,5 мл флаконы с завинчивающейся крышкой. 75 мг каждой формы использовали для экспериментов при повышенной температуре; 50 мг каждой формы использовали для экспериментов при температуре окружающей среды, за исключением экспериментов с ацетоном, в которых использовали 100 мг каждой формы.

[00149] Готовили соответствующие комбинации 50:50 мас./мас. форм L, M и N (подробнее см. таблицу 4).

[00150] Для получения подвижной взвеси по мере необходимости добавляли аликвоты (100 мкл или 25 мкл) подходящего растворителя, затем перемешивали либо при температуре окружающей среды (приблизительно 23°C), либо при повышенной (35 или 50°C) температуре в течение приблизительно 21 или 68,5 ч (подробности см. в таблице 4). Твердые вещества выделяли центрифугированием и анализировали с помощью XRPD. Если все еще имелась смесь картин, эксперимент продолжали до получения единственной формы (см. таблицу 4 для подробного времени экспериментов). К экспериментам добавляли еще 1 мл подходящего растворителя и продолжали при повышенной температуре.

Таблица 4: Экспериментальные данные по конкурентным взвесям

Растворитель	Вещество на входе	Повышенная температура/°C	Объем растворителя/мкл		Полное время перемешивания/час	
			Повышенная	Комнатная	Повышенная	Комнатная
DCM	Форма L+Форма N	35	200	200	20,5	68,5
	Форма L+Форма M		200	200	20,5	68,5
	Форма N+Форма M		200	200	20,5	68,5
Гептан	Форма L+Форма N	50	1300	500	20,5	68,5
	Форма L+Форма M		1300	500	20,5	68,5
	Форма N+Форма M		1300	500	42,5	68,5
tBME	Форма L+Форма N	50	1100	500	20,5	68,5
	Форма L+Форма M		900	500	42,5	114
	Форма N+Форма M		1200	500	20,5	68,5
Ацетон	Форма L+Форма N	50	100	175	20,5	68,5
	Форма L+Форма M		100	125	20,5	68,5
	Форма N+Форма M		100	175	20,5	68,5

Исследование формы N

[00151] Образец формы N плохо растворялся в смеси изоPrOAc:гептан 5:95 об./об. и оставался густой взвесью на протяжении всего эксперимента. Анализ XRPD как центрифугированного образца (взятого через 15 ч при температуре 70°C), так и высушенного продукта соответствовал форме N, и было обнаружено превосходное соответствие между дифрактограммами вещества в увеличенном масштабе и образца, выделенного из экспериментов по картированию твердой формы.

[00152] И взвесь, и высушенное вещество имели двойное лучепреломление по данным PLM-анализа с игольчатой морфологией. TG анализ высушенного вещества показал по существу отсутствие потери массы, что соответствует безводному виду формы N (см. фигуру 7). DTA показало эндотермическое явление в начале приблизительно 212,0°C (пик примерно при 215,8°C), вероятно, из-за плавления вещества, как показано на фигуре 7.

[00153] Анализ DSC небольшого образца, удаленного через 15 ч и высушенного в течение приблизительно 2 часов в вакууме, показал эндотермический эффект в начале приблизительно 212,7°C (пик примерно при 214,8°C, энтальпия 53,0 мДж/мг), вероятно, из-за плавления вещества, как показано на фигуре 8.

[00154] ВЭЖХ анализ проводили на фильтрате (время фильтрации <1 мин, воронка Бюхнера диаметром 80 мм, выделенный маточный раствор 101 мл), давая чистоту маточного раствора 91,4%. Выделенный выход составил 4,66 г, 93%. По данным анализа ВЭЖХ чистота выделенного твердого вещества составила 99,9%. См. фигуру 9.

[00155] ГХ анализ вещества показал, что содержание как изоPrOAc, так и гептана было <LOQ (растворы LOQ изоPrOAc (100 миллионных долей) и гептана (200 миллионных долей)).

[00156] Было обнаружено, что растворимость формы N в метаноле составляет 113 мг/мл.

[00157] Пики XRPD формы N ивосидениба определены следующим образом. Форма N может характеризоваться одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, семью, восемью или девятью пиками, показанными в таблице 5.

ТАБЛИЦА 5: XRPD Пики формы N ивосидениба

№.	Полож. [°2θ]	Площадь [имп*°2θ]	Фон[имп]	d- интервал [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
1,00	3,3	31,92	593,65	26,71	39,53	1,06
2,00	6,2	9,12	346,97	14,30	120,42	3,24
3,00	8,6	328,22	278,29	10,23	3715,86	100,00
4,00	10,2	33,17	279,74	8,71	438,17	11,79
5,00	10,7	17,05	291,71	8,31	193,00	5,19

6,00	11,9	36,56	319,42	7,41	289,73	7,80
7,00	12,4	23,63	326,33	7,16	312,05	8,40
8,00	13,0	28,62	334,25	6,80	378,04	10,17
9,00	13,8	17,79	338,27	6,40	176,27	4,74
10,00	14,4	168,19	337,58	6,16	1332,90	35,87
11,00	16,0	177,16	326,12	5,54	1559,97	41,98
12,00	16,2	96,38	324,03	5,49	1091,15	29,36
13,00	16,4	63,71	319,60	5,39	631,08	16,98
14,00	17,5	52,69	298,92	5,08	521,92	14,05
15,00	18,0	13,05	288,87	4,93	86,18	2,32
16,00	18,6	152,23	280,50	4,77	1507,97	40,58
17,00	19,4	34,33	268,34	4,58	453,43	12,20
18,00	20,3	70,61	263,55	4,38	1119,13	30,12
19,00	20,7	55,90	263,98	4,28	442,98	11,92
20,00	21,4	87,71	262,91	4,15	992,94	26,72
21,00	22,0	32,54	261,10	4,03	322,38	8,68
22,00	22,3	77,83	259,58	3,99	616,80	16,60
23,00	22,5	44,21	256,87	3,95	583,95	15,71
24,00	22,9	183,99	251,40	3,89	1769,16	47,61
25,00	22,9	135,86	249,68	3,88	1538,09	41,39
26,00	23,2	23,98	243,80	3,83	190,00	5,11
27,00	24,0	84,35	225,02	3,71	835,59	22,49
28,00	25,4	10,00	214,59	3,51	66,04	1,78
29,00	25,8	9,25	215,38	3,45	61,11	1,64
30,00	26,3	100,46	215,59	3,38	568,67	15,30
31,00	27,0	108,77	211,47	3,30	430,98	11,60
32,00	27,4	46,59	205,17	3,25	263,71	7,10
33,00	28,2	15,21	188,64	3,17	100,45	2,70
34,00	29,2	146,14	171,85	3,06	482,55	12,99
35,00	29,9	28,13	163,65	2,99	139,30	3,75
36,00	31,1	47,09	161,44	2,88	207,34	5,58
37,00	32,1	21,83	164,72	2,79	216,20	5,82
38,00	32,6	31,48	164,74	2,75	249,48	6,71
39,00	33,5	30,06	167,90	2,68	170,18	4,58

40,00	34,0	19,88	175,52	2,64	98,49	2,65
41,00	34,4	28,21	181,73	2,61	139,72	3,76

Исследование формы М

[00158] Вещество формы М плохо растворялось в смеси изоPrOAc:гептан, 5:95 об./об. и оставалось густой взвесью на протяжении всего эксперимента. Анализ XRPD как центрифугированного образца (взятого через 13 ч при температуре 40°C), так и высушенного продукта соответствовал схеме 5, и было обнаружено превосходное соответствие между дифрактограммами масштабированного вещества и образца, выделенного из экспериментов по картированию твердой формы. (См. фигуру 1.)

[00159] Как взвесь, так и высушенное вещество имели очень слабое двойное лучепреломление по данным PLM-анализа без четко определенной морфологии.

[00160] TG анализ высушенного вещества показал по существу отсутствие потери массы, что соответствует безводной форме образца 5. (См. фигуру 10). DTA показал широкое эндотермическое явление в начале приблизительно 160,4°C (пик при температуре 172,4°C), вероятно, из-за плавления вещества, как видно на фигуре 10.

[00161] DSC анализ небольшого образца, удаленного через 13 ч и высушенного в течение приблизительно 1,5 часа в вакууме, показал эндотермический эффект в начале приблизительно 161,7°C (пик примерно при 170,0°C, энтальпия 32,0 мДж/мг), вероятно, из-за плавления вещества. Анализ DSC сыпучего высушенного вещества показал эндотермический эффект в начале приблизительно 161,5°C (пик примерно при 170,5°C, энтальпия 33,9 мДж/мг), вероятно, из-за плавления вещества, что показано на фигуре 11.

[00162] ВЭЖХ анализ проводили на фильтрате (время фильтрации <1 мин, воронка Бюхнера диаметром 80 мм, выделено 110 мл маточного раствора), что давало чистоту маточного раствора 91,8%. Выделенный выход составил 4,63 г, 92%. По данным анализа ВЭЖХ, чистота выделенного твердого вещества составляла 99,9%. (См. фигуру 12.)

[00163] ГХ анализ образца 5 вещества показал, что содержание изоPrOAc составляло приблизительно 299 миллионов долей, в то время как содержание гептана составляло приблизительно 339 миллионов долей. (Хроматографировали растворы LOQ изоPrOAc (100 миллионов долей) и гептана (200 миллионов долей)).

[00164] Было обнаружено, что растворимость формы М в метаноле составляет 109 мг/мл.

[00165] Пики XRPD формы М ивосидениба определены следующим образом. Форма М может характеризоваться одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью или девятью пиками, показанными в таблице 6.

ТАБЛИЦА 6: XRPD Пики формы М ивосидениба

№	Полож · [°2θ]	Площадь [имп*°2θ]	Фон [имп]	d- интервал [Å]	Высота [имп]	Отн. инт. [%]
1,00	9,2	19,95	257,65	9,59	158,09	6,45

2,00	10,1	13,92	248,93	8,75	91,91	3,75
3,00	10,6	53,57	244,91	8,37	606,50	24,73
4,00	11,4	247,59	237,87	7,77	2452,62	100,00
5,00	11,9	34,22	233,65	7,45	271,21	11,06
6,00	12,5	60,49	228,30	7,09	684,83	27,92
7,00	13,1	77,19	223,33	6,78	1019,54	41,57
8,00	13,4	71,75	220,43	6,61	812,33	33,12
9,00	14,4	184,33	211,98	6,16	1460,74	59,56
10,00	15,3	11,46	205,63	5,77	90,81	3,70
11,00	15,8	9,60	204,08	5,61	63,40	2,58
12,00	17,2	37,55	199,54	5,14	595,09	24,26
13,00	17,7	101,15	198,29	5,01	1603,20	65,37
14,00	17,8	149,01	198,02	4,99	1476,07	60,18
15,00	18,5	8,65	195,95	4,80	57,13	2,33
16,00	19,5	66,46	192,92	4,56	752,35	30,68
17,00	19,7	130,54	192,29	4,52	1477,82	60,25
18,00	19,9	117,55	191,52	4,46	1164,47	47,48
19,00	20,4	95,23	189,93	4,36	943,37	38,46
20,00	20,9	153,35	187,92	4,25	1350,34	55,06
21,00	21,4	209,76	186,30	4,16	1662,33	67,78
22,00	22,0	209,40	184,00	4,05	1382,87	56,38
23,00	22,2	41,80	183,05	4,00	552,13	22,51
24,00	22,9	21,04	180,39	3,89	208,46	8,50
25,00	23,2	83,10	179,21	3,84	470,41	19,18
26,00	24,6	57,81	174,82	3,63	381,76	15,57
27,00	24,7	39,38	174,73	3,60	390,15	15,91
28,00	25,0	75,71	174,50	3,56	749,98	30,58
29,00	25,8	26,59	173,78	3,45	301,07	12,28
30,00	26,2	78,80	173,38	3,41	567,68	23,15
31,00	26,6	14,52	172,76	3,35	143,82	5,86
32,00	27,0	61,99	171,92	3,30	982,50	40,06
33,00	27,3	26,28	171,32	3,26	260,33	10,61
34,00	27,8	65,45	170,26	3,21	432,24	17,62
35,00	29,1	55,22	166,43	3,07	243,10	9,91

36,00	29,7	26,99	163,89	3,00	133,68	5,45
37,00	30,3	40,11	161,43	2,95	264,89	10,80
38,00	31,3	15,98	157,13	2,86	105,52	4,30
39,00	31,9	16,52	154,19	2,80	54,56	2,22
40,00	33,1	29,14	176,92	2,71	144,32	5,88
41,00	33,6	21,01	200,37	2,67	166,53	6,79
42,00	33,8	14,99	214,98	2,65	98,97	4,04
43,00	34,6	58,60	235,18	2,60	290,23	11,83

Форма А

[00166] Из образца ивосидениба, который был частично кристаллическим, о чем свидетельствует диаграмма XRPD, показанная на фигуре 13, кристаллическая форма фигурировала как форма свободного основания А. Данные DSC и TGA показаны на фигуре 14. Кривая DSC показывает эндотермический пик при 30,8°C (начало). Примерно 1,6% потери массы наблюдалась ниже температуры ~150,0°C по данным TGA, показанным на фигуре 14.

Скрининг для обнаружения дополнительных полиморфов

[00167] Для обнаружения различных кристаллических форм свободного основания ивосидениба применялись различные методы кристаллизации или фазового перехода в твердом состоянии, при этом часть экспериментов была предназначена для идентификации стабильной формы. Методы, использованные в настоящем исследовании, суммированы в таблице 7, которые включают медленное испарение, преобразование взвеси при комнатной температуре, добавление антирастворителя и медленное охлаждение (от 50°C до 5°C).

Таблица 7: Виды экспериментов для скрининга полиморфа

Метод	Число экспериментов	Идентифицированные кристаллические формы
Конверсия взвеси при комнатной температуре	10	форма С в виде свободного основания, D, E, F, G, H, I
Добавление анти-растворителя	8	форма В в виде свободного основания, К
Медленное охлаждение (50°C -5°C)	15	форма В в виде свободного основания, С, E, G, J
Медленное упаривание	15	форма В в виде свободного основания, С

[00168] Приблизительную растворимость свободного основания ивосидениба определяли в 20 системах растворителей при комнатной температуре. В эксперименте ~2 мг ивосидениба добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с последующим

добавлением соответствующего растворителя. Растворитель добавляли поэтапно по 100 мкл до тех пор, пока раствор не стал визуально прозрачным или пока общий объем не достигал 2 мл. Результаты приведены в таблице 8. Эту информацию о растворимости использовали для выбора растворителей для скрининга полиморфа.

Таблица 8: Растворимость ивосидениба

Растворитель	Растворимость (мг/мл)
MeOH	>47,6
EtOH	>39,4
IPA	38,8~19,4
Уксусная кислота	40,4~20,2
ACN	>36,8
Ацетон	>36,4
МВК	18,6~12,0
EtOAc	>41,8
IPAC	40,2~20,1
MTBE	>37,8
ТГФ	>39,0
2-МеТГФ	>41,4
1,4-Диоксан	>41,6
NMP	>42,0
DMCO	46,6~23,2
CHCl ₃	>38,2
Толуол	18,6~12,4
Гептан	<0,95
DMA	>24,5
H ₂ O	<1,26

[00169] Конверсия взвеси при комнатной температуре (RT)

[00170] Эксперименты по преобразованию взвеси проводили в 10 растворителях или смешанных растворителях путем перевода во взвесь примерно 15 мг ивосидениба в примерно 0,5 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 1,5 мл при комнатной температуре. После перемешивания взвеси в течение 48 ч оставшиеся твердые вещества центрифугировали для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 9, показывают, что при комнатной температуре были получены семь форм свободного основания ивосидениба (формы С, D, E, F, G, H и I).

Таблица 9: Эксперименты по конверсии взвеси

Растворитель, об./об.	Твердая форма
-----------------------	---------------

МВК	форма E в виде свободного основания
Толуол	форма F в виде свободного основания
EtOH/Гептан, 4:1	форма I в виде свободного основания
IPA/H ₂ O, 4:1	форма C в виде свободного основания
Диоксан/Гептан, 4:1	аморфный
Ацетон/H ₂ O, 4:1	форма I в виде свободного основания+аморфная
ТГФ/Гептан, 4:1	форма G в виде свободного основания
АСN/H ₂ O, 4:1	форма D в виде свободного основания
Уксусная кислота/Гептан, 4:1	форма H в виде свободного основания
CHCl ₃ /H ₂ O, 4:1	форма G в виде свободного основания+аморфная

Добавление антирастворителя

[00171] Всего было проведено восемь экспериментов по добавлению антирастворителя путем растворения около 10 мг свободного основания ивонидениба в 0,1-0,2 мл растворителя с получением насыщенного раствора с последующим добавлением 0,1-0,7 мл антирастворителя. Осадок выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 10, показывают, что образовывались две кристаллические формы (форма В и форма К).

ТАБЛИЦА 10: Испытания антирастворителей

Растворитель/анти-растворитель	Твердая форма
NMP/H ₂ O	аморфный
DMA/H ₂ O	аморфный
MeOH/H ₂ O	форма В в виде свободного основания
ДМСО/H ₂ O	аморфный
IPA/Гептан	аморфный
CHCl ₃ /Гептан	аморфный
ТГФ/Гептан	форма К в виде свободного основания
Ацетон/Гептан	аморфный

Медленное охлаждение

[00172] Эксперименты по медленному охлаждению были выполнены в 15 растворителях или смесях растворителей. Насыщенные растворы получали растворением около 15 мг свободного основания ивонидениба в различных растворителях при температуре 50°C и перемешивании при температуре 50°C в течение 30 минут. Затем растворы медленно охлаждали до температуры 5°C со скоростью 0,1°C/мин, а затем перемешивали при температуре 5°C в течение ночи. Твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Прозрачные растворы выпаривали при комнатной температуре в течение

недели, и твердые вещества тестировали с помощью XRPD. Результаты, приведенные в таблице 11, показывают, что в экспериментах с медленным охлаждением были обнаружены пять форм свободного основания ивосидениба (формы В, С, G, E и J).

Таблица 11: Скрининг полиморфов при медленном охлаждении

Растворитель, об./об.	Твердая форма
ДМФ/Н ₂ O,2:1	чистая
EtOH/Н ₂ O,8:7	форма В в виде свободного основания*
IPA	форма С в виде свободного основания
ACN	масло
Ацетон	аморфная
EtOAc	форма G в виде свободного основания
IPAC	форма E в виде свободного основания
MIBK	форма E в виде свободного основания
2-МеТГФ	форма J в виде свободного основания
МЕК	форма В в виде свободного основания
MTBE	аморфная
CH ₂ Cl ₂	масло
Диоксан/Гептан,9:1	масло
Ацетон/Гептан,2:1	масло
ТГФ/Н ₂ O,4:1	масло

Медленное упаривание

[00173] Эксперименты по медленному упариванию проводили в 15 растворителях путем растворения ~10 мг свободного основания ивосидениба в 0,2-0,4 мл растворителя в стеклянном флаконе на 3 мл. Полученные визуально прозрачные растворы закрывали крышками и подвергали медленному упариванию, чтобы вызвать осаждение. Твердые вещества были выделены для анализа XRPD, и результаты, обобщенные в таблице 12, показывают, что были получены свободные основания типа В и типа С.

Таблица 12: Скрининг полиморфов медленным упариванием

Растворитель, v/v	Твердая форма
MeOH	аморфная
EtOH	аморфная
IPA	форма С в виде свободного основания
ACN	аморфная
Ацетон	аморфная
EtOAc	масло
IPAC	аморфная

МТВЕ	масло
ТГФ	масло
CHCl ₃	аморфная
1,4-Диоксан	аморфная
Уксусная кислота	аморфная
MeOH/H ₂ O, 9:1	форма В в виде свободного основания
ACN/H ₂ O, 4:1	аморфная
Ацетон/Гептан, 9:1	аморфная

Исследование формы С

[00174] Диаграмма XRPD образца формы С свободного основания ивосидениба, данная на фигуре 15, показывает, что это кристаллическая форма. Наложение DSC и TGA формы С свободного основания ивосидениба показано на фигуре 16. Данные TGA показывают потерю массы ~8,3 мас.% до температуры 192,2°C. При температуре 52,7°C, 99,3°C и 133,7°C (начало) на кривой DSC из-за испарения оставшегося растворителя наблюдались три эндотермических пика. Спектр H¹ ЯМР (фигура 17) показывает, что IPA является основным растворителем, содержащимся в форме С в виде свободного основания. Результаты ЯМР показывают, что содержание IPA составляет 8,0%, что соответствует потере массы 8,3% на кривой TGA. Результаты предполагают, что форма С в виде свободного основания является IPA сольватом.

Таблица 13: XRPD пики формы С ивосидениба

Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	FWHM Left [°2Th.]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
3,8	46,300740	0,401472	23,46889	11,71
7,3	241,140300	0,133824	12,13444	60,99
8,0	395,400100	0,050184	11,02412	100,00
9,3	113,455600	0,100368	9,51782	28,69
11,3	374,029900	0,083640	7,81079	94,60
11,9	219,648500	0,066912	7,45421	55,55
12,2	104,524200	0,100368	7,27595	26,44
13,5	86,832810	0,200736	6,56156	21,96
15,8	182,680700	0,100368	5,61815	46,20
17,7	101,392400	0,267648	5,02136	25,64
18,6	117,819400	0,535296	4,76330	29,80
20,7	156,030500	0,200736	4,28895	39,46
21,6	217,857800	0,100368	4,10828	55,10
22,5	151,701700	0,133824	3,95953	38,37

23,1	150,989000	0,401472	3,85292	38,19
25,4	121,780700	0,200736	3,50233	30,80
27,6	172,247100	0,133824	3,23157	43,56

Пики исследовали с помощью X'Pert HighScore Plus (версия 3.0) со следующими параметрами: минимальная значимость=2,0, минимальная ширина вершины=0,01 градуса 2 тета, максимальная ширина вершины=1,00 градус 2 тета, ширина основания пика=2,00 градуса 2 тета, метод=минимальная 2-я производная.

Форма D

[00175] Картина XRPD образца формы D ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 18, показывает, что это кристаллическая форма, которая отличается от формы А свободного основания ивосидениба. Наложение формы D с помощью DSC и TGA показано на фигуре 19. Данные TGA показывают потерю массы ~8,1 мас.% до температуры 127,3°C. Из-за испарения оставшегося растворителя на кривой DSC наблюдалась эндотерма при температуре 90,6°C. Результаты ¹H ЯМР, представленные на фигуре 20, показывают, что пики ¹H метила у ацетонитрила (ACN) соответствуют 2,08 м. д., и ¹H ЯМР пики (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил}-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида соответствуют 8,57-7,48 м. д. Согласно соотношению площадей мольный эквивалент (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил}-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамида и ACN составляет около 1:1,2, что соответствует потере массы по кривой TGA, демонстрируя, что форма D в виде свободного основания представляет собой ацетонитрильный сольват, более конкретно, моно-ACN сольват.

Таблица 14: XRPD пики формы D ивосидениба

Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	FWHM Left [°2Th.]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,3	548,365400	0,083640	12,18129	61,38
8,4	893,350500	0,066912	10,54354	100,00
10,2	393,378200	0,083640	8,65353	44,03
10,3	274,857400	0,050184	8,55365	30,77
11,1	384,949100	0,100368	7,93789	43,09
12,7	101,483700	0,100368	6,95793	11,36
13,4	253,768000	0,066912	6,60043	28,41
14,6	221,405200	0,066912	6,04679	24,78
16,3	184,781600	0,133824	5,42473	20,68
17,0	203,753100	0,050184	5,22714	22,81
17,9	157,137500	0,267648	4,96587	17,59

19,4	427,650200	0,100368	4,57537	47,87
20,4	133,373700	0,133824	4,34441	14,93
21,3	127,376300	0,133824	4,17020	14,26
21,8	181,819900	0,133824	4,08091	20,35
23,4	116,862800	0,200736	3,79696	13,08
24,6	137,311200	0,100368	3,61604	15,37
25,2	469,609200	0,150552	3,53474	52,57
25,6	168,041400	0,133824	3,48081	18,81
26,1	109,545600	0,133824	3,41465	12,26
26,6	85,400340	0,200736	3,34803	9,56
28,1	51,930940	0,401472	3,17849	5,81
28,8	40,294450	0,200736	3,10021	4,51

Пики исследовали с помощью X'Pert HighScore Plus (версия 3.0) со следующими параметрами: минимальная значимость=2,0, минимальная ширина вершины=0,01 градуса 2 тета, максимальная ширина вершины=1,00 градус 2 тета, ширина основания пика=2,00 градуса 2 тета, метод=минимальная 2-я производная.

Форма Е

[00176] Картина XRPD образца формы Е ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 21, показывает, что это кристаллическая форма, которая отличается от формы А. Наложение формы Е ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 22. Данные TGA показывают потерю массы ~9,5 мас.% до температуры 145,0°C. Из-за испарения оставшегося растворителя на кривой DSC наблюдали эндотерму при температуре 93,1°C. Результаты TGA и DSC предполагают, что форма Е в виде свободного основания является сольватом. Результаты ¹H ЯМР, представленные на фигуре 23, показывают, что пики ¹H ЯМР, представляющие два метила у изобутила из метилизобутилкетона (МИБК), соответствуют 0,92 м. д., и один пик, представляющий ивосидениб, соответствует 8,73 м. д. Согласно соотношению площадей мольный эквивалент (2S)-N-{(1S)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил}-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксиамида и МИБК составляет около 1:0,7, что соответствует потере массы по кривой TGA, демонстрируя, что форма Е в виде свободного основания представляет собой МИБК сольват, конкретно, изопропилацетатный сольват.

[00177] Пики по данным порошковой рентгеновской дифракции формы Е ивосидениба определены следующим образом. Форма Е может характеризоваться одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью, или восемью, или девятью пиками, показанными в таблице 15.

ТАБЛИЦА 15: XRPD пики формы Е ивосидениба

№	Полож.	Площадь	Фон[имп]	d-интервал	Высота	Отн. инт.
---	--------	---------	----------	------------	--------	-----------

	[°2θ]	[имп*°2θ]		[Å]	[имп]	[%]
1,00	5,5	8,39	348,16	15,96	110,75	2,42
2,00	6,1	18,79	343,01	14,42	496,34	10,83
3,00	6,3	231,40	341,81	14,10	4584,42	100,00
4,00	7,6	12,88	330,34	11,65	85,05	1,86
5,00	9,3	15,38	315,88	9,56	304,67	6,65
6,00	9,4	20,30	314,97	9,46	321,69	7,02
7,00	9,8	11,61	310,83	9,00	306,69	6,69
8,00	11,2	22,11	334,83	7,89	219,06	4,78
9,00	11,5	30,45	340,40	7,69	804,38	17,55
10,00	11,6	125,43	342,49	7,62	2485,08	54,21
11,00	12,0	103,32	350,10	7,35	1637,57	35,72
12,00	13,2	21,12	370,13	6,71	278,97	6,09
13,00	13,9	35,95	380,50	6,39	569,80	12,43
14,00	14,3	70,79	386,41	6,21	1122,04	24,48
15,00	14,4	25,60	387,81	6,17	676,37	14,75
16,00	15,0	25,30	395,59	5,92	334,21	7,29
17,00	15,3	14,93	399,41	5,80	197,19	4,30
18,00	15,7	32,33	403,78	5,66	366,02	7,98
19,00	16,8	60,36	414,70	5,27	797,18	17,39
20,00	17,1	175,05	416,44	5,19	1981,79	43,23
21,00	17,8	13,12	420,58	4,99	346,58	7,56
22,00	17,9	83,97	421,15	4,96	950,61	20,74
23,00	18,3	25,90	422,60	4,86	171,06	3,73
24,00	18,8	42,11	423,95	4,72	476,69	10,40
25,00	19,1	28,56	424,28	4,64	565,90	12,34
26,00	19,3	116,74	424,43	4,60	1156,39	25,22
27,00	19,6	18,10	424,29	4,54	358,69	7,82
28,00	19,9	24,11	423,97	4,46	318,46	6,95
29,00	20,1	52,25	423,44	4,40	837,28	18,26
30,00	20,2	35,49	423,29	4,39	937,49	20,45
31,00	20,9	49,08	421,03	4,26	1296,56	28,28
32,00	21,0	289,13	420,27	4,23	4582,61	99,96
33,00	22,0	66,16	414,11	4,04	873,80	19,06

34,00	22,5	42,73	410,57	3,95	684,85	14,94
35,00	22,5	46,51	409,97	3,94	921,44	20,10
36,00	23,0	162,81	405,63	3,86	2150,35	46,91
37,00	23,6	103,15	399,76	3,77	2043,53	44,58
38,00	24,2	78,95	393,23	3,68	1042,73	22,75
39,00	24,5	20,21	389,59	3,64	200,19	4,37
40,00	25,0	27,64	383,25	3,56	547,69	11,95
41,00	25,3	117,11	379,68	3,53	928,09	20,24
42,00	26,2	12,62	366,25	3,40	125,03	2,73
43,00	27,6	33,17	346,93	3,24	328,58	7,17
44,00	27,9	28,71	341,69	3,20	189,62	4,14
45,00	28,3	18,94	336,10	3,16	375,32	8,19
46,00	29,2	14,29	321,26	3,06	94,39	2,06
47,00	29,8	21,89	312,05	3,00	578,37	12,62
48,00	30,3	17,32	305,15	2,96	274,59	5,99
49,00	30,8	14,36	297,15	2,91	71,13	1,55
50,00	31,5	11,34	284,87	2,84	74,86	1,63
51,00	32,5	20,41	269,47	2,76	134,77	2,94
52,00	33,0	20,96	268,36	2,72	83,04	1,81
53,00	34,1	16,46	290,71	2,63	163,02	3,56
54,00	34,5	8,94	311,74	2,60	143,32	3,13
55,00	34,8	19,09	325,52	2,58	378,13	8,25

Форма F

[00178] Картина XRPD образца формы F ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 24, показывает, что это кристаллическая форма, которая отличается от формы А. Наложение формы F ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 25. Данные TGA показывают потерю массы ~11,5 мас.% до температуры 152,8°C. На кривой DSC наблюдали эндотерму при 105,6°C. Результаты TGA и DSC предполагают, что форма F в виде свободного основания, вероятно, является сольватом или гидратом.

Таблица 16: XRPD пики формы F ивосидениба

Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	FWHM Left [°2Th.]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,5	1086,979000	0,117096	13,68154	52,77
7,2	1151,151000	0,100368	12,31814	55,88

9,1	244,587100	0,066912	9,72595	11,87
11,7	664,987100	0,133824	7,58351	32,28
12,8	650,677100	0,133824	6,89427	31,59
13,3	1130,126000	0,133824	6,63824	54,86
13,7	284,674700	0,133824	6,45331	13,82
14,4	381,854100	0,150552	6,14904	18,54
15,2	287,244300	0,133824	5,84115	13,94
16,1	1772,357000	0,117096	5,50364	86,04
17,4	1200,352000	0,167280	5,09533	58,27
18,2	241,634000	0,133824	4,86657	11,73
18,8	2059,915000	0,133824	4,70864	100,00
19,5	819,051400	0,133824	4,55089	39,76
20,0	870,585800	0,133824	4,44427	42,26
20,6	1626,584000	0,117096	4,31448	78,96
21,6	818,280300	0,133824	4,10662	39,72
22,6	660,516600	0,133824	3,93602	32,07
23,3	471,948900	0,100368	3,81792	22,91
23,8	320,357400	0,133824	3,74633	15,55
24,3	392,720700	0,133824	3,65617	19,06
25,4	897,012000	0,117096	3,50659	43,55
26,3	407,102800	0,117096	3,38897	19,76
26,8	687,800600	0,133824	3,32176	33,39
28,0	263,638700	0,167280	3,18905	12,80
28,4	249,314700	0,100368	3,14472	12,10
29,0	237,219700	0,133824	3,08287	11,52
30,5	168,470800	0,167280	2,92873	8,18
31,6	153,652800	0,133824	2,83369	7,46
32,2	155,988900	0,167280	2,78108	7,57
34,0	220,356200	0,200736	2,63550	10,70
34,9	93,962200	0,200736	2,57241	4,56
35,3	136,162100	0,200736	2,54045	6,61
36,1	135,162000	0,167280	2,48978	6,56
38,3	120,879200	0,100368	2,34932	5,87

Пики исследовали с помощью X'Pert HighScore Plus (версия 3.0) со следующими параметрами: минимальная значимость=2,0, минимальная ширина вершины=0,01 градуса

2 тета, максимальная ширина вершины=1,00 градус 2 тета, ширина основания пика=2,00 градуса 2 тета, метод=минимальная 2-я производная.

Форма G

[00179] Картина XRPD образца формы G ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 26, показывает, что это кристаллическая форма, которая отличается от формы А. Наложение формы G ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 27. Данные TGA показывают потерю массы ~5,1 мас.% до температуры 147,9°C. На кривой DSC наблюдались три эндотермических пика при температуре 42,5°C, 113,5°C и 135,5°C (начало). Результаты TGA и DSC предполагают, что форма G в виде свободного основания, вероятно, является сольватом или гидратом.

Форма H

[00180] Картина XRPD образца формы H ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 28, показывает, что это кристаллическая форма, которая отличается от формы А. Наложение формы H ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 29. Данные TGA показывают потерю массы ~3,7 мас.% до температуры 171,4°C. На кривой DSC наблюдались два эндотермических пика при температуре 69,0°C и 153,7°C (начало). Результаты TGA и DSC предполагают, что форма H в виде свободного основания, вероятно, является сольватом или гидратом.

Форма I

[00181] Картина XRPD образца формы I ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 30, показывает, что это частично кристаллическая форма. Наложение формы I ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 31. Данные TGA показывают потерю массы ~1,1 мас.% до температуры 200,6°C что, вероятно, связано с наличием остаточного растворителя. На кривой DSC наблюдались два эндотермических пика при температуре 63,9°C и 133,8 °C (начало). Спектр ^1H ЯМР (фигура 32) показывает, что EtOH является основным растворителем, содержащимся в форме I в виде свободного основания. Пик при 1,0 м. д. представляет метильную группу у EtOH, и пик при 7,5 м. д. соответствует (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил}-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамиду. Согласно соотношению площадей мольный эквивалент (2*S*)-*N*-{(1*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-2-оксоэтил}-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид и EtOH составляет 1:0,34.

[00182] Характерный пик XRPD, по которому можно идентифицировать форму I, находится при около 8,1°.

[00183] Форма I ивосидениба является формой ангидрата/сольвата.

Форма J

[00184] Картина XRPD образца формы J ивосидениба в виде свободного основания, данная на фигуре 33, показывает, что это кристаллическая форма, которая

отличается от формы А в виде свободного основания. Наложение формы J ивосидениба в виде свободного основания с помощью DSC и TGA показано на фигуре 34. Данные TGA показывают потерю массы ~15,3 мас.% до температуры 132,0°C, что, вероятно, связано с наличием остаточного растворителя. На кривой ДСК наблюдали эндотерму при температуре 79,7°C (начало), демонстрируя, что форма J свободного основания является сольватом или гидратом.

Таблица 17: XRPD пики формы J ивосидениба

Полож. [°2 θ .]	Высота [имп]	FWHM Left [°2 θ .]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,4	35,574370	0,802944	13,82161	7,21
8,2	181,636100	0,133824	10,76889	36,81
9,4	176,789900	0,100368	9,36099	35,83
10,3	123,932900	0,100368	8,60983	25,12
11,9	172,761300	0,100368	7,44210	35,01
13,2	79,875150	0,200736	6,72240	16,19
16,1	286,665700	0,100368	5,49963	58,10
16,8	137,992300	0,133824	5,29035	27,97
17,6	493,415200	0,083640	5,04965	100,00
18,6	114,006700	0,200736	4,76137	23,11
19,7	219,114300	0,200736	4,51583	44,41
21,4	219,063600	0,117096	4,15665	44,40
22,5	277,427700	0,200736	3,95958	56,23
23,2	192,926300	0,133824	3,82946	39,10
25,0	218,797700	0,133824	3,56786	44,34
26,0	115,162400	0,267648	3,42523	23,34
27,1	64,280120	0,200736	3,29216	13,03
29,6	38,778450	0,334560	3,01888	7,86
35,5	21,745430	0,401472	2,52854	4,41

Пики исследовали с помощью X'Pert HighScore Plus (версия 3.0) со следующими параметрами: минимальная значимость=2,0, минимальная ширина вершины=0,01 градуса 2 тета, максимальная ширина вершины=1,00 градус 2 тета, ширина основания пика=2,00 градуса 2 тета, метод=минимальная 2-я производная.

Форма К

[00185] Картина XRPD ивосидениба форма К в виде свободного основания, дана на фигуре 35 и показывает, что это частично кристаллическая форма.

Образец 3

[00186] Сольватная форма ивосидениба, обозначаемая как образец 3, наблюдается, когда взвесь любой из безводных форм (то есть одной или нескольких из формы L, формы M, и формы N) в DCM преобразуется в образец 3. Однако при сушке в вакууме образец 3 преобразуется в форму L.

Взаимное преобразование форм ивосидениба

[00187] Полиморфы ивосидениба могут взаимно преобразовываться в определенных условиях. Например, на фигуре 36 показано наложение кривых DSC формы L, формы M и формы N, описанных в настоящем документе.

[00188] Смеси 1:1 безводных форм L, M и N смешивали с дихлорметаном, и все исследования привели к образованию сольвата формы E. Этот сольват при сушке дает форму L.

[00189] Форма L, суспендированная и вращаемая в метаноле при комнатной температуре, преобразуется в форму B, как показано на фигуре 37. Форма M и форма N при суспендировании в метаноле также дают форму B. Растворимость форм M и N составляет ~110 мг/мл, что намного выше концентрации AG-120 в растворе для распыления SDI (~70 мг/мл).

[00190] Форма B представляет собой термодинамически стабильную форму гидрата. Все другие формы (такие как форма A, форма C, форма D, форма E, форма F, форма G, форма H, форма I, форма J, форма K и форма L могут быть преобразованы в форму B при соблюдении условий описанных выше, а именно, в условиях, перечисленных под заголовком «Форма B». Форма L представляет собой термодинамически стабильную форму ивосидениба при выделении из DCM или смешанного растворителя, содержащего DCM и углеводородный растворитель. Все другие формы (то есть любая из формы A, формы B, формы C, формы D, формы E, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J и формы K) могут быть получены кристаллизацией в таком растворе. Форму L также можно получить сушкой образца 3. Таким образом, настоящее описание включает способ синтеза формы B и формы L через любую одну или несколько других идентифицированных форм ивосидениба. Таким образом, форма A, форма C, форма D, форма E, форма F, форма G, форма H, форма I, форма J, форма K и форма L могут считаться синтетическим промежуточным продуктом формы B, в том смысле, что одна или несколько из этих форм могут использоваться для преобразования в форму B. Аналогичным образом, форма A, форма B, форма C, форма D, форма E, форма F, форма G, форма H, форма I, форма J и форма K могут считаться синтетическим промежуточным продуктом формы L.

Эксперименты по исследованию кристалличности

[00191] Таблетки ивосидениба могут быть изготовлены с использованием высушенной распылением дисперсии (50:50) промежуточного лекарственного вещества ивосидениба и по меньшей мере одной другой добавки, такой как HPMCAS. Ивосидениб и HPMCAS можно полностью растворить в метаноле перед сушкой распылением. Промежуточный продукт ивосидениба, высушенный распылением (SDI), может

постоянно производиться в виде аморфного вещества и может использоваться для производства конечных лекарственных продуктов, таких как те, которые используются в исследованиях клинической эффективности и регистрационных тестах стабильности.

[00192] Чтобы оценить влияние кристаллических полиморфных форм на профили растворения, были изготовлены варианты таблеток с SDI с добавлением лекарственного вещества двух различных кристаллических полиморфов: формы В и формы L, которые были описаны выше. Как используется в настоящем документе, термины «с добавлением» или «добавляя» используются в соответствии с использованием в области фармацевтического производства, а именно с введением определенной формы в раствор для кристаллизации с целью стимулирования зародышеобразования и роста. Эти формы были выбраны, потому что было определено, что, если SDI должен кристаллизоваться, скорее всего, будут присутствовать эти две формы. Однако следует отметить, что SDI может быть надежно изготовлен в полностью аморфной форме, без обнаруживаемой кристаллической формы даже в стрессовых условиях.

[00193] Таблетки массой 250 мг были изготовлены путем добавления 50 мг (20% мас./мас.) кристаллической формы L или формы В с SDI ивосидениба (следовательно, аморфный SDI присутствовал в количестве 80% мас./мас. в качестве меры активного ингредиента).

[00194] В одном примере такая таблетка может быть приготовлена, как в указано в таблице 18:

ТАБЛИЦА 18: Добавление в составы кристаллического ивосидениба

ПРЕПАРАТ С ДОБАВЛЕНИЕМ	ФОРМА В	ФОРМА L
ИНГРЕДИЕНТ	% мас./мас.	% мас./мас.
Внутригранулярный		
Ивосидениб НРМСАС	48,0	48,0
Ивосидениб Форма В	6,0	0,0
Ивосидениб Форма L	0,0	6,0
НРМСАС MG	6,0	6,0
Полимерный наполнитель РН-103	21,5	21,5
Разрыхлитель	4,0	4,0
Поверхностно-активное вещество	1,0	1,0
Глидант	1,0	1,0
Лубрикант	0,5	0,5
Внегранулярный		
Полимерный наполнитель	8,0	8,0
Разрыхлитель	2,0	2,0
Глидант	1,0	1,0

Лубрикант	1,0	1,0
ИТОГО	100,0	100,0

[00195] Для изготовления такой таблетки НРМСАС МG можно объединить с кристаллической формой ивосидениба (то есть с формой В или формой L) и объединить с примерно половиной аморфного ивосидениба SDI и перемешать в течение около 1 минуты при около 25 об/мин. Оставшийся аморфный SDI можно затем добавить в смеситель и перемешивать в течение еще минуты при около 25 об/мин. Затем к смеси можно добавить микрокристаллическую целлюлозу РН-103 и перемешать примерно 85 оборотов. Полученная предварительная смесь может быть просеяна, например, с использованием Quadro comi 197S, оснащенного ситом 093R, при около 1800±100 об/мин. Просеянная предварительная смесь затем может быть смешана с натрий кроскармеллозой, лаурилсульфатом натрия NF и коллоидным диоксидом кремния в течение около 22 минут и 50 секунд±10 секунд при около 25 об/мин. Смесь можно смазать стеаратом магния в течение около 4 минут при около 25 об/мин.

[00196] Предварительная смесь затем может быть уплотнена на валках и измельчена, например, с использованием сита 1 мм. Например, один валок может быть гладким валком, а другой валок может быть валком с накаткой, с силой уплотнения валка около 5,0 килоньютон на сантиметр (кН/см) с зазором валка около 2,0 мм и скоростью вращения валка около 2 об/мин.

[00197] Компактные измельченные гранулы могут быть смешаны с экстрагранулярными наполнителями, микрокристаллической целлюлозой РН 103, коллоидным диоксидом кремния и натрий кроскармеллозой в течение около 22 минут с последующей смазкой стеаратом магния в течение 4 минут при скорости около 25 об/мин для получения конечной смеси. Конечные смеси затем могут быть спрессованы в форму таблеток, например, до твердости таблетки около 18±2 килопаскаль (кПа), или около 27±4 кПа, или около 37±2 кПа. Таблетки могут быть необязательно покрыты пленкой для достижения целевого увеличения массы покрытия, такого как прибавка массы около 5,0% мас./мас.

[00198] Профили растворения таблеток, составленных, как описано выше, представлены на фигуре 38. В таблице 19 описывается растворение 250 мг таблеток с добавлением формы L ивосидениба в двенадцати отдельных сосудах, содержащих раствор с рН 6,8 и содержащий 0,6% SDS, называемый средой А; в таблице 20 представлены результаты аналогичного испытания таблеток с добавлением формы В.

Таблица 19: Профиль растворения таблеток ивосидениба, 250 мг, изготовленных с использованием лекарственного вещества полиморфной формы L [рН 6,8+0,6%SDS]

Сосуд	% растворения					
	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин
1	24	57	80	92	97	100
2	13	45	69	86	94	100
3	26	69	86	95	98	100

4	28	67	84	93	96	97
5	20	55	80	93	98	101
6	24	60	81	93	97	100
7	19	54	78	92	97	99
8	23	60	82	94	99	101
9	22	60	83	95	99	101
10	22	57	81	94	98	101
11	24	63	83	94	98	100
12	19	54	79	93	98	101
Среднее	22	58	80	93	97	100
% RSD	17,5	10,8	5,3	2,4	1,4	1,1

Таблица 20: Профиль растворения таблеток ивосидениба, 250 мг, изготовленных с использованием лекарственного вещества полиморфной формы В [рН 6,8+0,6%SDS]

Сосуд	% растворения					
	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин	90 мин
1	15	49	72	84	90	98
2	16	43	67	85	91	100
3	17	49	73	86	92	99
4	25	63	78	86	90	94
5	21	52	73	85	90	96
6	24	57	75	86	91	96
7	25	59	77	88	93	97
8	20	52	75	88	93	98
9	22	61	78	88	92	97
10	17	46	70	86	92	99
11	25	61	78	87	92	97
12	17	46	71	85	91	98
Среднее	20	53	74	86	91	97
% RSD	18,3	12,9	4,8	1,5	1,1	1,5

[00199] Аналогичные исследования растворения были предприняты для среды В (рН 6,8, 0,4% SDS). Коэффициенты сходства (f_2) были рассчитаны для оценки профилей растворения по сравнению с целевым составом. Коэффициенты подобия включены в Таблицу 21.

Таблица 21: Результаты коэффициентов подобия для таблеток, содержащих полиморфы ивосидениба

Эталонные условия	Условия испытания	Результат коэффициента подобия (f_2) для среды растворения А	Результат коэффициента подобия (f_2) для среды растворения В
Целевой (номинальный) препарат	С добавлением формы L	28,9	48,5
	С добавлением	26,0	43,1

	формы В		
--	---------	--	--

[00200] Как видно из факторов сходства, перечисленных выше, среда А демонстрирует хорошее различие между целевым составом и составом, который включает полиморфные варианты. Рассчитанные значения f_2 (28,9 и 26,0, для форм L и В, соответственно) указывают на то, что профили различаются.

[00201] Среда В также демонстрирует различие между целевым составом и составом, содержащим полиморфы, хотя и не в такой большой степени, как среда А (f_2 составляет 48,5 и 43,1 для форм L и В, соответственно).

Примеси

[00202] В некоторых вариантах осуществления изобретения, препарат ивосидениба может содержать дополнительные соединения, которые можно рассматривать как примеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения эти дополнительные соединения могут быть продуктами разложения ивосидениба и могут образовываться в стрессовых условиях, таких как высокая температура, свет и/или влажность. В других вариантах осуществления изобретения эти дополнительные соединения могут быть образованы в процессе получения ивосидениба В некоторых вариантах осуществления изобретения препарат может включать менее 0,5% мас./мас. какого-либо отдельного дополнительного соединения, или менее 0,45% мас./мас., или менее 0,4% мас./мас., или менее 0,35% мас./мас., или менее 0,3% мас./мас., или менее 0,25% мас./мас., или менее 0,2% мас./мас., или менее 0,15% мас./мас., или менее 0,10% мас./мас., или менее 0,05% мас./мас., или менее 0,04% мас./мас., или менее 0,03% мас./мас., или менее 0,02% мас./мас., или менее 0,01% мас./мас.

[00203] Возможные примеси перечислены в таблице 22 и могут образовываться во время производства или при хранении в стрессовых условиях лекарственного вещества ивосидениба. Все они были рассмотрены на предмет их потенциальной генотоксичности с использованием Derek Nexus и Leadscope Model Applier. Кроме того, все вещества, использованные при синтезе ивосидениба, были включены в оценку генотоксина.

[00204] Целевая группа пациентов страдает рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом и, как ожидается, будет получать ивосидениб в максимальной общей суточной дозе 500 мг в течение 1-10 лет. Принятые пределы порога токсикологической опасности (ТТС), основанные на рекомендациях Руководства ICH M7: *Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk*, составляют 10 мкг в день на отдельную генотоксическую примесь и 30 мкг в день для общих генотоксических примесей с тем же механизмом действия в течение 1-10 лет дозирования. Это соответствует пределам 20 миллионных долей для каждой отдельной генотоксической примеси и 60 миллионных долей для всех генотоксических примесей, объединенных в конечное лекарственное вещество.

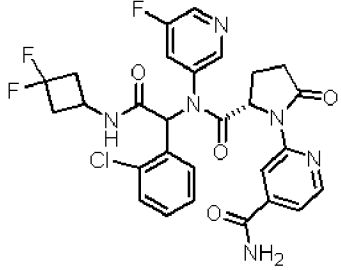
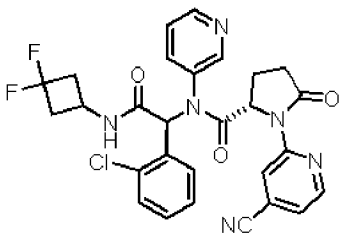
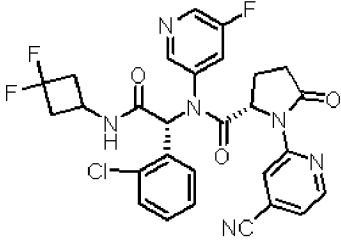
[00205] Три потенциальных примеси, бензол, бензальдегид и бензилхлорид являются известными мутагенами. По литературным данным фенол показывает неубедительные результаты и рассматривается как потенциальная генотоксическая

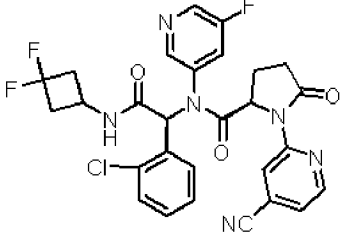
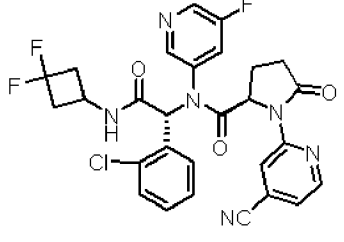
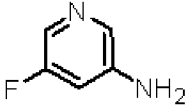
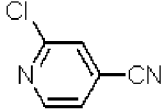
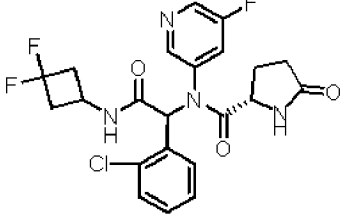
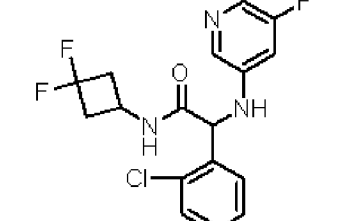
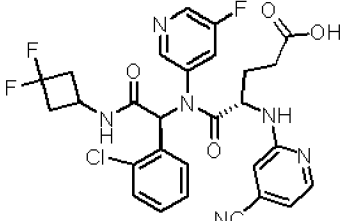
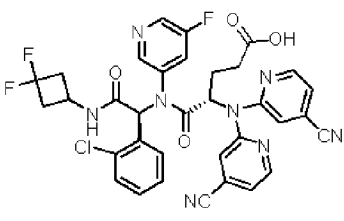
примесь (PGI). Из-за субструктуры бензилхлорида в соединениях как 2-хлорбензилхлорид, так и 1-хлор-2-(дихлорметил)бензол консервативно рассматриваются как PGI, даже если они, как сообщается, являются отрицательными по Эймсу (ECHA, European Chemicals Agency, Registered substances).

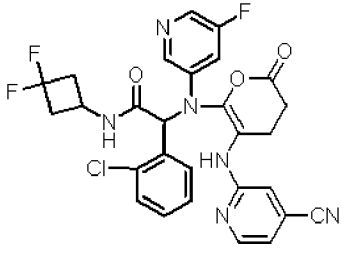
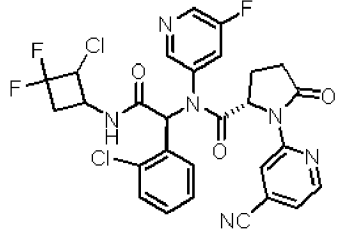
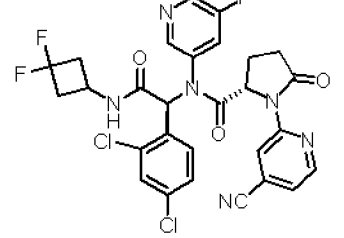
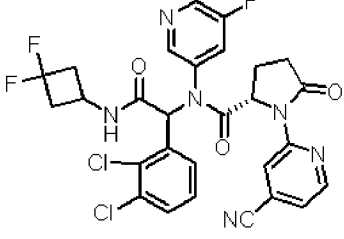
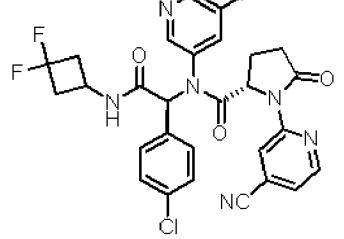
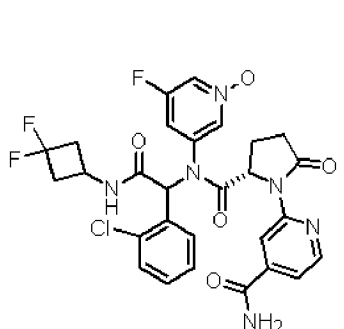
[00206] Все соединения, имеющие структурный приз, являются отрицательными в анализах обратной мутации бактерий *in vitro* (Ames). Некоторые аналоги (E)-1-(2-хлорфенил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метанимина, образованные из примесей в исходных веществах, 3-амино-5-фторпиридин и 2-хлорбензальдегид, не оцениваются тестом Эймса потому что они имеют ту же подозрительную структуру (арилметанимин), что и (E)-1-(2-хлорфенил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)метанимин, что отрицательно в тесте Эймса. Они рассматриваются как обычные примеси (определенные или неуказанные).

[00207] Контроль этих генотоксических примесей может быть достигнут рядом методов, включая обработку продуктов различными реагентами или растворителями, или с использованием определенных исходных веществ.

Таблица 22: Примесные соединения - состав

Идентификация примеси	Название по IUPAC	Структура
Идентификация примеси #1	2-((2 <i>S</i>)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид	
Идентификация примеси #2	(S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-N-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	
Примесь #3	(S)-N-((R)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	

Идентификация примеси#4	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(((<i>S</i>)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси#5	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(((<i>R</i>)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #10	3-амино-5-фторпиридин	
Идентификация примеси #11	2-хлор-4-цианопиридин	
Идентификация примеси #12	<i>(S)</i> - <i>N</i> -(((<i>S</i>)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #14	2-(2-Хлорфенил)- <i>N</i> -(3,3-дифторциклобутил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)ацетамид	
Идентификация примеси #16	<i>(S)</i> -5-(((<i>S</i>)-1-(2-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-оксопентановая кислота	
Идентификация примеси #17	<i>(S)</i> -4-(бис(4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-(((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-5-оксопентановая кислота	

Идентификация примеси #18	<i>(S)</i> -2-(2-Хлорфенил)-2-((5-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-2-оксо-3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-6-ил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)- <i>N</i> -(3,3-дифторциклобутил)ацетамид	
Идентификация примеси #19 (C1/N син/анти)	<i>(2S)</i> - <i>N</i> -((1 <i>S</i>)-2-((2-хлор-3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #20	<i>(S)</i> -1-(4-Цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #21	<i>(S)</i> -1-(4-Цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2,3-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #22	<i>(S)</i> - <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-Хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)- <i>N</i> -(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	
Идентификация примеси #23, 24	3-((<i>2S</i>)-1-(4-карбамоилпиридин-2-ил)- <i>N</i> -(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)-5-фторпиридин 1-оксид 4-карбамоил-2-((<i>2S</i>)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-	

	оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин 1-оксид	
Идентификация примеси #25	(S)-1-(4-Цианопиридин-2-ил)-N-((S)-1-(3,3-дифторциклобутил)-2-оксоиндолин-3-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	

Элементные примеси препаратов ивосидениба

[00208] Элементарные примеси контролируются в конечном составе ивосидениба. Среди металлов, контролируемых таким образом, находятся палладий, молибден, кадмий, свинец, мышьяк, ртуть, кобальт, ванадий и никель.

Остаточные растворители ивосидениба - Препараты

[00209] Остаточные растворители контролируются в конечном составе ивосидениба. Среди металлов, контролируемых таким образом, - изопропилацетат, н-гептан, дихлорметан, бензол, гептан, этилформиат, метанол, изопропиловый спирт и этилацетат.

Промежуточные продукты лекарственного средства, включая твердые дисперсии

[00210] Предложены композиции, содержащие промежуточный лекарственный продукт, содержащий ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль, содержащий по меньшей мере одну твердофазную форму ивосидениба или ряд твердофазных форм ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения промежуточный лекарственный продукт необязательно может содержать аморфный ивосидениб. В некоторых случаях композиции могут включать второе соединение, как указано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения, промежуточный лекарственный продукт, содержащий ивосидениб, может представлять собой твердую дисперсию, содержащую ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько полимеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия содержит ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько полимеров и один или несколько поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия содержит ивосидениб или какую-либо его форму или его фармацевтически приемлемую соль и один полимер. В некоторых вариантах осуществления изобретения, твердая дисперсия содержит ивосидениб или какую-либо его

форму или его фармацевтически приемлемую соль, один полимер и поверхностно-активное вещество.

[00211] Твердые дисперсии, предложенные в настоящем документе в настоящем документе, полученные с использованием одной или нескольких форм ивосидениба, повышают растворимость ивосидениба по сравнению с чистой формой ивосидениба (например, формой L или формой B), и, таким образом, обеспечивают улучшенное воздействие при пероральном дозировании субъекту твердой дисперсии. В одном варианте осуществления изобретения твердая дисперсия содержит ивосидениб или какую-либо его форму, или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько полимеров и, необязательно, одно или несколько поверхностно-активных веществ, увеличивающих растворимость.

[00212] В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере часть ивосидениба в твердой дисперсии находится в аморфном состоянии (например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по 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 осуществления изобретения твердая дисперсия по существу не содержит кристаллический ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать вторая форма, включая кристаллическую форму.

[00213] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия представляет собой аморфную твердую (например, высушенную распылением) дисперсию, содержащую ивосидениб в любой форме и полимер. Аморфная твердая дисперсия может включать, например, меньше чем около 30%, меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 4%, меньше чем около 3%, меньше чем около 2%, или меньше чем около 1% кристаллической формы ивосидениба, например, по существу не содержать кристаллический ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аморфная твердая дисперсия может включать более одной кристаллической формы ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения, может присутствовать второе вещество.

[00214] В одном варианте осуществления изобретения твердая дисперсия демонстрирует заданный уровень физической и/или химической стабильности. Например, при хранении при температуре 25°C в закрытом водонепроницаемом контейнере, например, во флаконе из янтарного стекла, контейнере из полиэтилена высокой плотности (HDPE) или двойных полиэтиленовых пакетах со скрученной нейлоновой стяжкой, помещенных в контейнер из HDPE с осушителем, твердая дисперсия содержит около 50%,

около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98% или около 99%, аморфного ивосидениба или его фармацевтически приемлемую соль.

[00215] В некоторых вариантах осуществления изобретения, при хранении (например, при температуре 2-8°C, или при температуре или около 4°C, или при комнатной температуре) полимер увеличивает химическую или физическую стабильность (например, по измерениям с помощью модулированного дифференциального сканирующего калориметра) ивосидениба в любой его форме или его фармацевтически приемлемой соли на по меньшей мере около 10% (например, на по меньшей мере около 20%, на по меньшей мере около 30%, на по меньшей мере около 40%, на по меньшей мере около 50%, на по меньшей мере около 60%, на по меньшей мере около 70%, на по меньшей мере около 80%, или на по меньшей мере около 90%) по сравнению с аморфным ивосиденибом в любой форме или его фармацевтически приемлемой солью без присутствия полимера.

[00216] Твердая дисперсия обычно демонстрирует температуру стеклования, при которой дисперсия переходит от стеклообразного твердого вещества к каучукообразной композиции. Как правило, чем выше температура стеклования, тем выше физическая стабильность дисперсии. Наличие температуры стеклования обычно указывает на то, что по крайней мере большая часть композиции (например, дисперсия) находится в аморфном состоянии. Температура стеклования (T_g) твердой дисперсии, подходящей для фармацевтического применения, обычно составляет по меньшей мере около 50°C. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны более высокие температуры. Следовательно, в некоторых вариантах реализации описанная в настоящем документе твердая дисперсия 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 осуществления изобретения T_g составляет до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления 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, описанные в настоящем документе температуры стеклования измерены в сухих условиях.

[00217] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования, чем температура стеклования аморфного ивосидениба в любой форме или его фармацевтически приемлемой соли, без присутствия полимера(ов). В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия имеет скорость релаксации, которая ниже, чем скорость релаксации аморфного ивосидениба в любой форме или его фармацевтически приемлемой соли, без присутствия полимера(ов).

[00218] Примеры полимеров в твердой дисперсии включают производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, также известную как гипромеллоза (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как фталат гипромеллозы (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат сукцинат (HPMC), сукцинат гидроксипропилцеллюлозы (HPC)), этилцеллюлозу или фталат ацетата целлюлозы; поливинилпирролидоны (PVP); полиэтиленгликоли (PEG); поливиниловые спирты (PVA); поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетатфталат (PVAP); акрилаты, такие как полиметакрилат (например, Eudragit® E); циклодекстрины (например, β-циклодекстрин); поли(D, L-лактид) (PLA), поли(D, L-лактид, со-гликолидную кислоту (PLGA); и их сополимеры и их производные, включая, например, поливинилпирролидон-винилацетат (PVP-VA), поливинилкапролактан-сополимер поливинила и ацетат-полиэтиленгликоля, сополимер метилакрилата/метакриловой кислоты, Soluplus, коповидон и их смеси.

[00219] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия включает один водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия включает один частично водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой полимер целлюлозы.

[00220] В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой HPMCAS (например, HPMCAS разных сортов: HPMCAS-M, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG). В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой PVAP. В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой HPMC (например, HPMC разных сортов: HPMC60SH50, HPMCE50 или HPMCE15). В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой HPMCP (например, HPMCP разных сортов: например, HPMCP-HP55).

[00221] В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой pH-зависимый энтеросолюбильный полимер. Такие pH-зависимые энтеросолюбильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, производные целлюлозы (например, фталат ацетата целлюлозы (CAP)), HPMCP, HPMCAS, карбоксиметилцеллюлозу (CMC) или ее соль (например, натриевую соль, такую как (CMC- Na)); тримеллитат ацетата целлюлозы (CAT), фталат ацетата гидроксипропилцеллюлозы (HPCAP), фталат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы

(НРМСАР) и фталат ацетата метилцеллюлозы (МСАР), полиметакрилаты (например, Eudragit S) или их смеси.

[00222] В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер представляет собой сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как сукцинат ацетата гипромеллозы (НРМСАС), например, НРМСАС-НГ.

[00223] В другом варианте осуществления изобретения полимер(ы) представляет собой нерастворимый сшитый полимер, например поливинилпирролидон (например, кросповидон). В другом варианте осуществления изобретения полимер(ы) представляет собой поливинилпирролидон (PVP).

[00224] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько полимеров присутствует в твердой дисперсии в количестве между около 10% мас./мас. и 90% мас./мас. (например, между около 20% мас./мас. и около 80% мас./мас.; между около 30% мас./мас. и около 70% мас./мас.; между около 40% мас./мас. и около 60% мас./мас.; или между около 15% мас./мас. и около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10% мас./мас. до около 80% мас./мас., например, от около 30% мас./мас. до около 75% мас./мас., или от около 40% мас./мас. до около 65% мас./мас., или от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас., например, около 46% мас./мас., около 47% мас./мас., около 48% мас./мас., около 49% мас./мас., около 50% мас./мас., около 51% мас./мас., около 52% мас./мас., около 53% мас./мас., или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% мас./мас., около 48,5% мас./мас., около 49% мас./мас., около 49,5% мас./мас., около 50% мас./мас., около 50,5% мас./мас., около 51% мас./мас., около 51,5% мас./мас., около 52% мас./мас., или около 52,5% мас./мас.

[00225] В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30% мас./мас. до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% мас./мас. до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% мас./мас. до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полимер(ы) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% мас./мас.

[00226] В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в твердой дисперсии в количестве от около 10% мас./мас. и 90% мас./мас. (например, между около 20% мас./мас. и около 80% мас./мас.; между около 30% мас./мас. и около 70% мас./мас.; между около 40% мас./мас. и около 60% мас./мас.; или между около 15% мас./мас. и около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в любой

форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10% мас./мас. до около 80% мас./мас., например, от около 30% мас./мас. до около 75% мас./мас., или от около 40% мас./мас. до около 65% мас./мас., или от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас., например, около 46% мас./мас., около 47% мас./мас., около 48% мас./мас., около 49% мас./мас., около 50% мас./мас., около 51% мас./мас., около 52% мас./мас., около 53% мас./мас., или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% мас./мас., около 48,5% мас./мас., около 49% мас./мас., около 49,5% мас./мас., около 50% мас./мас., около 50,5% мас./мас., около 51% мас./мас., около 51,5% мас./мас., около 52% мас./мас., или около 52,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения, может присутствовать второе вещество.

[00227] В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в твердой дисперсии в количестве от около 30% мас./мас. до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% мас./мас. до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% мас./мас. до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ивосидениб в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% мас./мас.

[00228] В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 20% мас./мас. до около 80% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 20% мас./мас. до около 80% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 25% мас./мас. до около 75% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 25% мас./мас. до около 75% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 30% мас./мас. до около 70% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 30% мас./мас. до около 70% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 35% мас./мас. до около 65% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 35% мас./мас. до около 65% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения

твердая дисперсия включает около 40% мас./мас. до около 60% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 40% мас./мас. до около 60% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 45% мас./мас. до около 55% полимера(ов). В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 50% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 50% мас./мас. полимера(ов). В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения, может присутствовать второе вещество.

[00229] В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. НРМСАС (например, НРМСАС-MG или НРМСАС-HG, или другие сорта, такие как LF, MF, HF или LG) или PVAP. В другом варианте осуществления изобретения твердая дисперсия включает около 50% мас./мас. ивосидениба в какой-либо твердофазной форме или его фармацевтически приемлемая соль и около 50% мас./мас. НРМСАС.

[00230] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия также включает 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 ТPGS), докузат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полуксамеры (такие как как Poloxamer 335 и Poloxamer 407), глицерилмоноолеат, Span 65, Span 25, Capryol 90, сополимеры плуроника (например, Pluronic F108, Pluronic P-123) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой SLS. В некоторых вариантах осуществления изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой витамин Е или его производное (например, витамин Е ТPGS).

[00231] В некоторых вариантах осуществления изобретения, поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 0,1% мас./мас. до около 10% мас./мас., например, от около 0,5% мас./мас. до около 2% мас./мас., или от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас., от около 1% мас./мас. до около 4% мас./мас., или от около 1% мас./мас. до около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас., около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас., или около 1% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения, поверхностно-активное вещество присутствует в

твердой дисперсии в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас., или около 5% мас./мас.

Способы получения твердых дисперсий

[00232] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия может быть получена в соответствии со способом, описанным в настоящем документе. В общем, методы, которые можно использовать, включают те, которые включают быстрое удаление растворителя или смеси растворителей из смеси или охлаждение расплавленного образца. Такие методы включают, но не ограничиваются ими, ротационное испарение, сублимационную сушку (то есть лиофилизацию), вакуумную сушку, застывание расплава и экструзию расплава. Один вариант осуществления этого изобретения включает твердую дисперсию, полученную распылительной сушкой. В одном варианте осуществления изобретения продукт, полученный распылительной сушкой, сушат для удаления растворителя или смеси растворителей.

[00233] Препараты, описанные в настоящем документе, например, фармацевтическая композиция, могут быть получены сушкой распылением смеси, содержащей ивонидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько 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 могут также содержать нелетучий растворитель, такой как ледяная уксусная кислота. Распыление может быть выполнено, например, через двухжидкостное сопло, сопло под давлением или электрозвуковое сопло или на вращающемся диске.

[00234] Распылительная сушка преобразует жидкое сырье в форму высушенных частиц. Распылительная сушка обычно включает распыление жидкого подаваемого раствора в спрей из капель и контактирование капель с горячим воздухом или газом в сушильной камере. Спреи обычно производятся с помощью роторных (колесных) или форсунок. Испарение влаги из капель и образование сухих частиц происходит в условиях контролируемой температуры и воздушного потока.

[00235] Необязательно, процесс вторичной сушки, такой как сушка в псевдооживленном слое или вакуумная сушка, может быть использован для уменьшения количеств остаточных растворителей (и других добавок, таких как ледяная уксусная кислота) до фармацевтически приемлемых уровней. Как правило, сушка распылением включает контактирование высокодисперсной жидкой суспензии или раствора (например, распыленного раствора) и достаточного объема горячего воздуха или газа (например, азота, например, чистого азота) для испарения и сушки жидких капель. Состав для распылительной сушки может представлять собой любой раствор, грубую суспензию, взвесь, коллоидную дисперсию или пасту, которые можно распылять с использованием выбранного устройства для распылительной сушки. В стандартной методике препарат

распыляют в потоке теплого отфильтрованного воздуха (или газа, например, азота), который испаряет растворитель и переносит высушенный продукт в коллектор (например, в циклон). Затем отработанный воздух или газ выпускают с растворителем (или смесью растворителей, включая любые добавки, такие как ледяная уксусная кислота) (например, затем фильтруют) или, альтернативно, отработанный воздух или газ направляют в конденсатор для улавливания и, возможно, повторного использования растворителя или смеси растворителей. Например, если используется газ (например, азот), газ затем необязательно рециркулируют, снова нагревают и возвращают в установку в замкнутой системе. Для проведения распылительной сушки можно использовать коммерчески доступные типы аппаратов. Например, коммерческие распылительные сушилки производятся Buchi Ltd. и Niro (например, линия распылительных сушилок PSD, производимая Niro).

[00236] В распылительной сушке обычно используются твердые частицы вещества от примерно 1% до примерно 30% или до примерно 50% (то есть терапевтически активное соединение плюс и вспомогательные вещества), предпочтительно, по меньшей мере примерно 10%. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержание твердых частиц менее 10% может привести к низкому выходу и неприемлемо долгому времени работы. Как правило, верхний предел содержания твердых частиц определяется вязкостью (например, способностью перекачивать) полученного раствора и растворимостью компонентов в растворе. Обычно вязкость раствора может определять размер частиц полученного порошкового продукта.

[00237] Приемы и способы распылительной сушки можно найти в работах 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). Обычно распылительную сушку проводят при температуре на входе от примерно 40°C до примерно 200°C, например, от примерно 70°C до примерно 150°C, предпочтительно, от примерно 40°C до примерно 60°C, от примерно 50°C до примерно 55°C или от примерно 80°C до примерно 110°C, например, примерно 90°C. Сушку распылением обычно проводят при температуре на выходе от около 20°C до около 100°C, например от около 25°C до около 30°C (например, около 26°C), от около 40°C до около 50°C, от около 50°C до около 65°C, например, от около 56°C до около 58°C.

[00238] Для удаления растворителя или смеси растворителей может потребоваться последующая стадия сушки, такая как сушка в лотке, сушка в псевдооживленном слое (например, при температуре от комнатной до около 100°C), вакуумная сушка, микроволновая сушка, сушка на вращающемся барабане или биконическая вакуумная сушка (например, при температуре от комнатной до около 200°C).

[00239] В одном варианте осуществления изобретения распылительная сушка представляет собой распылительную сушку в псевдооживленном слое (FSD). Этапы в FSD могут включать, например: приготовление жидкого исходного раствора (например, содержащего ивонидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемую соль, и,

необязательно, полимер(ы) и/или поверхностно-активное вещество(а), растворенные или суспендированные в растворителе(ях)); распыление (например, с помощью форсунки высокого давления, роторного распылителя или диска, двухжидкостной форсунки или других методов распыления) подаваемого раствора при доставке в сушильную камеру распылительной сушилки, например, при работе в режиме FSD; сушка исходного раствора в сушильной камере 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 до верха сушильной камеры (например, за счет естественной конвекции) и в циклон, и мелкие частицы повторно вводятся (например, наверху сушильной камеры или по оси к середине) камеры) в сушильную камеру, в которой повторно введенные мелкие частицы могут агломерироваться с вновь образованным продуктом с образованием агломерированного продукта, при этом, если агломерированный продукт достаточно большой, он будет отделяться, и, если он недостаточно велик для отделения, агломерированный продукт будет переноситься конвекцией к верхней части камеры и к циклону и повторно вводиться в камеру. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не сформируется агломерированный продукт, достаточно большой, чтобы выпасть. Мелкие частицы могут быть повторно введены из циклона в сушильную камеру через подающую трубу.

[00240] В некоторых вариантах осуществления изобретения вместо того, чтобы сушить исходный раствор нагретым воздухом или нагретым газом, исходный раствор можно вместо этого отвердить распылением, например, камера имеет комнатную температуру (например, $21 \pm 4^\circ\text{C}$) или охлаждается, например, для процесса используется охлажденный газ (например, азот).

[00241] FSD может дополнительно включать сбор агломерированного продукта в первой камере псевдооживления, за которым может следовать выпуск агломерированного продукта из первой камеры псевдооживления во вторую камеру псевдооживления, в которой может происходить процесс последующей сушки.

[00242] Агломерированный продукт (например, который отделяется в сушильной камере) может быть затем перенесен из второй псевдооживляющей камеры в третью псевдооживленную камеру, где агломерированный продукт охлаждается. Затем агломерированный продукт (например, твердая дисперсия аморфного соединения) может быть подвергнут дальнейшей обработке. Например, продукт можно напрямую сжать. Продукт необязательно может быть смешан с поверхностно-активным веществом, наполнителем или фармацевтически приемлемым носителем, например, перед прямым прессованием. Продукт необязательно может быть дополнительно обработан, например, измельчен, гранулирован, смешан и/или смешан с гранулятом из расплава, поверхностно-активным веществом, эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым носителем.

[00243] FSD может выполняться в коммерческой распылительной сушилке, работающей в режиме распылительной сушилки с псевдооживленным слоем (режим FSD).

FSD может выполняться либо в режиме открытого цикла, либо в режиме замкнутого цикла (например, сушильный газ, например, азот, возвращается в цикл). Примеры подходящих распылительных сушилок для использования в FSD включают сушилки от компании Niro (например, линейку распылительных сушилок PSD, производимых Niro: PHARMASD TM; сушилки для химикатов или линии SD). FSD может выполняться в любой распылительной сушилке, которая сконструирована так, чтобы обеспечить повторное введение мелких частиц в сушильную камеру.

[00244] Дополнительная последующая сушка, например, в вакуумной сушилке или сушилке с псевдооживленным слоем, или в двойной конусной или биконической дополнительной сушилке, или в барабанной сушилке, может быть выполнена, если это необходимо/применимо для удаления дополнительных растворителей. В некоторых вариантах осуществления выполняется стадия последующей сушки.

[00245] Для удаления растворителя или смеси растворителей могут применяться вакуумная сушка, распылительная сушка, распылительная сушка в псевдооживленном слое, сушка на лотке, лиофилизация, роторное испарение и другие методы сушки. Применение любого из этих методов с использованием подходящих параметров обработки в соответствии с данным описанием позволит получить ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль в аморфном состоянии в конечном продукте твердой дисперсии. При использовании соответствующих условий (например, низкие температуры на выходе распылительной сушилки, использование растворителей с низкой точкой кипения, использование нагретого газа), которые приводят к дисперсии, например, порошка, с желаемыми свойствами (например, со средним размером частиц (d_{50}) 40-200 мкм, например, 40-150 мкм), насыпная плотность порошка $>0,2$ г/мл (например, 0,2-0,5 г/мл) или $>0,25$ г/мл, улучшенная сыпучесть порошка (например, низкие силы когезии, низкое внутреннее трение между частицами); и/или сухого порошка с низкими OVI (легко летучими органическими примесями), например, ниже пределов ICH и/или спецификаций пользователя), дисперсия может быть прямо спрессована в лекарственную форму.

[00246] В некоторых вариантах осуществления изобретения, температура на входе составляет между около 50°C и около 200°C , например, между около 60°C и около 150°C , между около 70°C и около 100°C , между около 60°C и около 95°C , между около 65°C и около 85°C , между около 70°C и около 90°C , между около 85°C и около 95°C или между около 70°C и около 85°C .

[00247] В некоторых вариантах осуществления изобретения, температура на выходе составляет между около комнатной температуры (например, USP комнатная температура (например, $21 \pm 4^{\circ}\text{C}$)) и около 80°C , например, между около 25°C и около 75°C , между около 30°C и около 65°C , между около 35°C и около 70°C , между около 40°C и около 65°C , между около 45°C и около 60°C , между около 35°C и около 45°C , между около 35°C и около 40°C , или между около 37°C и около 40°C .

[00248] В некоторых вариантах осуществления изобретения значения температуры псевдооживленных слоев (температура для каждого слоя выбирается независимо от

температуры, выбранной для другого слоя) находятся между около комнатной температуры (например, комнатной температуры USP (например, $21\pm 4^{\circ}\text{C}$)) и около 100°C , например, между около 30°C и около 95°C , между около 40°C и около 90°C , между около 50°C и около 80°C , между около 60°C и около 85°C , между около 65°C и около 95°C , или между около 80°C и около 95°C .

[00249] FSD можно проводить со смесью, содержащей интересующее соединение (например, терапевтический агент (например, терапевтически активное соединение), например, ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемую соль). Например, можно проводить со смесью, содержащей ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль (например, и один или несколько полимеров, и, необязательно, одно или несколько поверхностно-активных веществ, и, необязательно, один или несколько дополнительных эксципиентов) для получения твердой дисперсии аморфного ивосидениба или его фармацевтически приемлемой соли, например, которая может быть прямо спрессована в пероральную лекарственную форму (например, таблетку). Альтернативно, перед прессованием дисперсия может быть смешана с одним или несколькими наполнителями.

[00250] В одном варианте осуществления изобретения способ получения твердой дисперсии аморфной формы или смесей форм ивосидениба включает:

[00251] а) образование смеси ивосидениба в любой форме или его фармацевтически приемлемой соли, одного или нескольких полимеров и одного или нескольких растворителей; и

[00252] б) быстрое удаление растворителя(ей) из раствора с образованием твердой аморфной дисперсии, содержащей ивосидениб в форме L, отдельно или в смеси форм, или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько полимеров. Один или несколько полимеров и один или несколько растворителей могут быть любыми из описанных в настоящем документе.

[00253] В некоторых вариантах осуществления способа может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать второе вещество.

[00254] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель удаляется распылительной сушкой. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердую дисперсию сушат на лотке с использованием конвекционной лотковой сушилки. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердую дисперсию просеивают.

[00255] В одном варианте осуществления изобретения ивосидениб или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими. В другом варианте осуществления изобретения ивосидениб или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать второе вещество.

[00256] Как будет понятно специалисту в данной области, распылительная сушка может выполняться и часто выполняется в присутствии инертного газа, такого как азот. В некоторых вариантах осуществления процессы, которые включают распылительную сушку, могут проводиться в присутствии сверхкритической жидкости, включающей диоксид углерода или смесь, включающую диоксид углерода.

[00257] В другом варианте осуществления изобретения способ получения твердой дисперсии ивосидениба в любой форме или смеси форм или его фармацевтически приемлемой соли включает:

[00258] а) образование смеси ивосидениба в любой форме или смеси форм или его фармацевтически приемлемой соли, полимера и растворителя; и

[00259] б) распылительную сушку смеси с образованием твердой дисперсии, содержащей ивосидениб в любой форме или смеси форм или его фармацевтически приемлемую соль и полимер.

[00260] Может быть, необязательно, проведена дополнительная сушка и/или полировка влажной высушенной распылением дисперсии до уровня ниже ICH или заданных спецификаций для остаточных растворителей.

[00261] Эти методы можно использовать для приготовления фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Количества и характеристики компонентов, используемых в процессах, могут быть такими, как описано в настоящем документе.

[00262] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель содержит один или несколько легко летучих растворителей для растворения или суспендирования ивосидениба в виде одной или нескольких форм или его фармацевтически приемлемой соли и полимера(ов). В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей полностью растворяют ивосидениб в такой форме или его фармацевтически приемлемую соль и полимер(ы).

[00263] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько растворителей представляют собой легко летучий растворитель (например, метилхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (ТГФ) или их смесь). Примеры подходящих легко летучих растворителей включают такие, которые растворяют или суспендируют терапевтически активное соединение либо отдельно, либо в комбинации с другим соразтворителем. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель(и) полностью растворяет терапевтически активное соединение. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой метанол.

[00264] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель является нелетучим (например, органические кислоты, такие как ледяная уксусная кислота, диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФ) или вода). В некоторых вариантах осуществления изобретения нелетучий растворитель является компонентом

системы растворителей. Например, нелетучий растворитель присутствует в качестве компонента в растворителе от около 1% до около 20% мас./мас. (например, от около 3% мас./мас. до около 15% мас./мас., от около 4% мас./мас. до около 12% мас./мас. или от около 5% мас./мас. до около 10% мас./мас.).

[00265] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь растворителей. Например, растворитель может включать от около 0% до около 30% ацетона и от около 70% до около 100% метанола, или растворитель может включать от около 0% до около 40% ацетона и от около 60% до около 100% метанола. Другие примерные отношения метанола к ацетону включают 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 и 50:50.

[00266] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой комбинацию растворителей, включающую по меньшей мере один нелетучий растворитель. Например, растворитель представляет собой комбинацию компонентов, которая включает как легко летучий растворитель, так и нелетучий растворитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения система растворителей представляет собой комбинацию легко летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Например, система растворителей включает 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).

[00267] В некоторых вариантах осуществления изобретения система растворителей представляет собой комбинацию легко летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как вода. Например, система растворителей включает 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).

Фармацевтическая композиции

[00268] Фармацевтические композиции твердой дисперсии могут быть получены способом, описанным в настоящем документе. Например, твердая дисперсия: (а) ивосидениб в любой из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M и формы N или его фармацевтически приемлемая соль и (b) один или несколько полимеров, и, необязательно, один или несколько поверхностно-активных веществ и, необязательно, один или несколько дополнительных эксципиентов.

[00269] В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие: (а) твердую дисперсию, содержащую ивосидениб в любой из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M и формы N или его фармацевтически приемлемая соль и полимер; и (b) один

или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Примерами фармацевтически приемлемых носителей являются наполнители, разрыхлители, смачивающие агенты, вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества. В некоторых вариантах осуществления изобретения в фармацевтической композиции может присутствовать более чем один полиморф ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать второе вещество.

[00270] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции могут вводиться перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но этим не ограничиваясь, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

[00271] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

[00272] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит прямо прессованную лекарственную форму ивосидениба или его фармацевтически приемлемую соль.

[00273] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция также включает наполнитель. Наполнитель может представлять собой, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, этилцеллюлозу, сорбит, крахмал, сахарозу, фосфат кальция, порошкообразную целлюлозу, силицированную микрокристаллическую целлюлозу, изомальт или их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[00274] В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 10% мас./мас. и 50% мас./мас. (например, между около 15% мас./мас. и около 45% мас./мас.; между около 20% мас./мас. и около 40% мас./мас.; между около 25% мас./мас. и около 35% мас./мас.; или между около 28% мас./мас. и около 32% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 20% мас./мас. до около 35% мас./мас., например, от около 25% мас./мас. до около 34% мас./мас., или от около 26% мас./мас. до около 33% мас./мас., или от около 27% мас./мас. до около 32% мас./мас., например, около 28% мас./мас., около 28,5% мас./мас., около 29% мас./мас., около 29,5% мас./мас. около 30% мас./мас., около 30,5% мас./мас., около 31% мас./мас., или около 31,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29% мас./мас., около 29,1% мас./мас., около 29,2% мас./мас., около 29,3% мас./мас., около 29,4% мас./мас., около 29,5% мас./мас., около 29,6% мас./мас., около 29,7% мас./мас., около 29,8% мас./мас., около 29,9% мас./мас. или около 30% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 25% мас./мас. и около 35%

мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29,5% мас./мас.

[00275] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция также включает разрыхлитель. Разрыхлителем может быть, например, коллоидный диоксид кремния, порошкообразная целлюлоза, силикат кальция, кросповидон, альгинат кальция, метилцеллюлоза, хитозан, карбоксиметилцеллюлоза, натрий кроскармеллоза, карбоксиметилкрахмал, альгинат натрия, гликолят крахмала натрия, прежелатинизированный крахмал или их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой натрий кроскармеллозу.

[00276] В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1% мас./мас. и 15% мас./мас. (например, между около 3% мас./мас. и около 12% мас./мас.; между около 4% мас./мас. и около 10% мас./мас.; между около 5% мас./мас. и около 7% мас./мас.; или между около 6% мас./мас. и около 7% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас., около 5% мас./мас., около 5,5% мас./мас., около 6% мас./мас., или около 6,5% мас./мас., около 7% мас./мас., около 7,5% мас./мас., около 8% мас./мас., около 8,5% мас./мас., около 9% мас./мас., около 9,5% мас./мас. или около 10% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 5% мас./мас. и около 7% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 6% мас./мас.

[00277] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция также включает смачивающий агент. Смачивающим агентом может быть, например, лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полоксамеры (такие как Poloxamer 335 и Poloxamer 407), моноолеат глицерина или их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения увлажняющий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

[00278] В некоторых вариантах осуществления изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% мас./мас. и 2% мас./мас. (например, между около 0,5% мас./мас. и около 2% мас./мас.; между около 0,5% мас./мас. и около 1,5% мас./мас.; или между около 1% мас./мас. и около 1,5% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас., или около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас. или около 2% мас./мас. В некоторых вариантах

осуществления изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5% мас./мас. и около 1,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1% мас./мас.

[00279] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция также включает глидант. Глидантом может быть, например, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, трехосновный фосфат кальция, стеарат магния, трисиликат магния, порошковая целлюлоза, тальк, крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[00280] В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% мас./мас. и 5% мас./мас. (например, между около 1% мас./мас. и около 4% мас./мас.; между около 1% мас./мас. и около 3% мас./мас.; или между около 1,5% мас./мас. и около 2,5% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас. около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас., или около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас., или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас., около 2% мас./мас., 2,1% мас./мас., около 2,2% мас./мас., около 2,3% мас./мас., около 2,4% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 2,6% мас./мас., около 2,7% мас./мас., около 2,8% мас./мас., около 2,9% мас./мас., или около 3% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1% мас./мас. и около 3% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения глидант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 2% мас./мас.

[00281] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает также лубрикант. Лубрикант может представлять собой, например, стеарат магния, тальк, стеарилфумарат натрия, глицерил бегенат, гидрированное растительное масло, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат сахарозы, поливиниловый спирт, лаурилсульфат магния или их смеси. В некоторых вариантах реализации лубрикант представляет собой стеарат магния.

[00282] В некоторых вариантах осуществления изобретения лубрикант присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% мас./мас. и 5% мас./мас. (например, между около 1% мас./мас. и около 4% мас./мас.; между около 1% мас./мас. и около 3% мас./мас.; или между около 1% мас./мас. и около 2% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления изобретения лубрикант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас. около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около

3,5% мас./мас., или около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас., или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения лубрикант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас., около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас., около 2% мас./мас., 2,1% мас./мас., около 2,2% мас./мас., около 2,3% мас./мас., около 2,4% мас./мас. или около 2,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения лубрикант присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5% мас./мас. и около 2,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения лубрикант присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,5% мас./мас.

[00283] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия составляет от около 25% до 85% по массе от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия составляет от около 50% до около 70% по массе от общей массы фармацевтической композиции.

[00284] В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 15% до 45% от общей массы фармацевтической композиции, и один или несколько полимеров составляет около 15% до 45% от общей массы фармацевтической композиции.

[00285] В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 20% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляет около 40% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00286] В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 25% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляет около 35% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00287] В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 30% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляет около 30% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00288] В некоторых вариантах осуществления изобретения ивосидениб в любой форме или его фармацевтически приемлемая соль составляет от около 35% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляет около 25% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00289] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия составляет от около 50% мас./мас. до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 25% мас./мас. до около 35% мас./мас. фармацевтической

композиции, разрыхлитель составляет от около 5% мас./мас. до около 7% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, глидант составляет от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, лубрикант составляет от около 0,5% мас./мас. до около 2,5% мас./мас. фармацевтической композиции, таким образом, составляя 100% от массы композиции.

[00290] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая дисперсия составляет от около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 29,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель около 6% мас./мас., увлажняющий агент около 1% мас./мас., глидант около 2% мас./мас. и лубрикант около 1,5% мас./мас.

[00291] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит от около 25% мас./мас. до около 35% мас./мас. ивосидениба в любой форме или его фармацевтически приемлемую соль от около 25% мас./мас. до около 35% мас./мас. ацетата сукцината гипромеллозы (HPMCAS), от около 25% мас./мас. до около 35% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, от около 5% мас./мас. до около 7% мас./мас. натрий кроскармеллозы, от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия, около от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. коллоидного диоксида кремния, и от около 0,5% мас./мас. до около 2,5% мас./мас. стеарата магния, что составляет 100% по массе композиции.

[00292] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит около 30% мас./мас. ивосидениба или его фармацевтически приемлемой соли, около 30% мас./мас. ацетата сукцината гипромеллозы (HPMCAS), около 29,5% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, около 6% мас./мас. натрий кроскармеллозы, около 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия, около 2% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и около 1,5% мас./мас. стеарата магния.

[00293] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердую дисперсию, наполнитель, разрыхлитель, смачивающий агент, глидант и лубрикант добавляются внутригранулярно. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительное количество наполнителя, разрыхлителя, глиданта и лубриканта добавляют экстрагранулярно.

[00294] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет от около 50% мас./мас. до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 18% мас./мас. до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 2% мас./мас. до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, глидант составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции и

лубрикант составляет от около 0,25% мас./мас. до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00295] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет от около 4% мас./мас. до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество глиданта составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество лубриканта составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и добавляют экстрагранулярно.

[00296] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет от около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 4% мас./мас. фармацевтической композиции, увлажняющий агент составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, глидант составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и лубрикант составляет от около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00297] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет от около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет от около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество глиданта составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество лубриканта составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и добавляют экстрагранулярно.

[00298] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия, содержащая ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль, и ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), составляет от около 50% мас./мас. до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет от около 18% мас./мас. до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, натрий кроскармеллозы составляет от около 2% мас./мас. до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, лаурилсульфата натрия составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидного диоксида кремния составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и стеарат магния составляет от около 0,25% мас./мас. до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00299] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет от около 4% мас./мас. до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество of натрий кроскармеллозы составляет от около 1% мас./мас. до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество of коллоидного диоксида кремния составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния составляет от около 0,5% мас./мас. до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и добавляют экстрагранулярно.

[00300] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие внутригранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия содержащий ивосидениб, или его фармацевтически приемлемую соль, и ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), составляет от около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет от около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, натрий кроскармеллозы составляет от около 4% мас./мас. фармацевтической композиции, лаурилсульфата натрия составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидного диоксида кремния составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и стеарат магния составляет от около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

[00301] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет от около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармеллозы составляет от около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния составляет от около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и добавляют экстрагранулярно.

[00302] Субъекту можно вводить дозу любой формы ивосидениба или его фармацевтически приемлемой соли. Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные режимы дозирования и лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и заключение лечащего врача.

[00303] При улучшении состояния субъекта, если необходимо, может вводиться поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по одному аспекту данного изобретения. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то, и другое

могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы ослабляются до желаемого уровня. Тем не менее, субъекты могут нуждаться в прерывистом лечении на долгосрочной основе при любом повторении симптомов заболевания.

Способы применения

[00304] Ингибирующая активность любой формы ивосидениба и его фармацевтически приемлемых солей, представленных в настоящем документе, против мутантов IDH1 (например, IDH1R132H или IDH1R132C) может быть протестирована методами, описанными в примере А публикации РСТ № WO 2013/107291 и публикации США № US 2013/0190249, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки, или аналогичными методами.

[00305] Предложен способ лечения солидной опухоли на поздней стадии, такой как глиома, внутривенечная холангиокарцинома (ИНС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей: (а) ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (б) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В одном варианте осуществления изобретения подлежащая лечению солидная опухоль на поздней стадии, такая как глиома, внутривенечные холангиокарциномы (ИНС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), характеризуется мутантным аллелем IDH1, где мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать у пациента NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до *R*(-)-2-гидроксиглутарата. В одном из аспектов этого варианта осуществления мутант IDH1 имеет мутацию R132X. В одном из аспектов этого варианта осуществления мутация R132X выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G. В другом аспекте мутация R132X представляет собой R132H или R132C. В еще одном аспекте мутация R132X представляет собой R132H. В таком способе лечения может присутствовать более одного полиморфа ивосидениба. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать второе вещество.

[00306] Солидные опухоли на поздней стадии, такие как глиома, внутривенечные холангиокарциномы (ИНС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, могут быть проанализированы путем секвенирования клеточных образцов для определения присутствия и специфической природы (например, измененной аминокислоты) мутации в аминокислоте 132 IDH1.

[00307] Не связываясь с теорией, заявители полагают, что мутантные аллели IDH1, в которых мутация IDH1 приводит к новой способности фермента катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарата до *R*(-)-2-гидроксиглутарата, и, в

частности, мутации R132H IDH1, характеризуют подмножество всех типов злокачественного новообразования, независимо от их клеточной природы или местоположения в организме. Таким образом, соединения и способы по одному аспекту данного изобретения могут быть использованы для лечения солидных опухолей на поздней стадии, таких как глиома, внутриспеченочная холангиокарцинома (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1, придающего такую активность, и, в частности, мутации IDH1 R132H или R132C.

[00308] В одном варианте осуществления изобретения эффективность лечения солидных опухолей на поздней стадии, таких как глиома, внутриспеченочные холангиокарциномы (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, отслеживают путем измерения уровней 2HG у субъекта. Обычно уровни 2HG измеряются до лечения, при этом повышенный уровень показан для использования ивосидениба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения солидных опухолей на поздней стадии, таких как глиома, внутриспеченочные холангиокарциномы (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. Как только повышенные уровни установлены, уровень 2HG определяется в ходе и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень 2HG определяется только в процессе и/или после прекращения лечения. Снижение уровня 2HG в процессе курса лечения и после лечения свидетельствует об эффективности. Аналогичным образом, определение того, что уровни 2HG не повышаются в процессе курса лечения или после него, также свидетельствует об эффективности. Как правило, эти измерения 2HG будут использоваться вместе с другими хорошо известными определениями эффективности лечения злокачественного новообразования, такими как уменьшение количества и размера опухолей и/или других опухолей, связанных со злокачественным новообразованием, оценка биопсий и/или аспиратов костного мозга, общий анализ крови и исследование мазков периферической крови, улучшение общего состояния здоровья субъекта и изменения других биомаркеров, которые связаны с эффективностью лечения злокачественного новообразования.

[00309] 2HG может быть обнаружен в образце способами, описанными в публикации PCT № WO/2011/050210 и публикации США № US2012/0121515, полностью включенных в настоящее описание в качестве ссылки, или аналогичными методами.

[00310] В одном варианте осуществления изобретения солидная опухоль на поздней стадии, такая как глиома, внутриспеченочные холангиокарциномы (ИНСС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), представляет собой опухоль, в которой в процессе диагностики или

лечения по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут мутацию IDH1 и, в частности, мутацию IDH1 R132H или R132C.

[00311] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является глиома, характеризующаяся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения глиома рецидивировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения глиома прогрессировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения глиома не поддалась стандартной терапии.

[00312] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является ИСС, характеризующаяся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения ИСС рецидивировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения ИСС прогрессировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения ИСС не поддалась стандартной терапии.

[00313] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является хондросаркома, характеризующаяся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения хондросаркома рецидивировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения хондросаркома прогрессировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения хондросаркома не поддалась стандартной терапии.

[00314] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является рак простаты, характеризующийся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения рак простаты рецидивировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения рак простаты прогрессировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения рак простаты не поддался стандартной терапии.

[00315] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является рак толстой кишки, характеризующийся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения рак толстой кишки рецидивировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения рак толстой кишки прогрессировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения рак толстой кишки не поддался стандартной терапии.

[00316] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является меланома, характеризующаяся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения меланома рецидивировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения меланома прогрессировала после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения меланома не поддалась стандартной терапии.

[00317] В другом варианте осуществления изобретения солидной опухолью на поздней стадии, подлежащей лечению, является немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), характеризующийся наличием мутантного аллеля IDH1. В другом варианте осуществления изобретения немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) рецидивировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) прогрессировал после стандартной терапии. В другом варианте осуществления изобретения немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) не поддавался стандартной терапии.

[00318] Способы лечения, описанные в настоящем документе могут дополнительно включать различные стадии оценки до и/или после лечения фармацевтической композицией, содержащей: (a) ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

[00319] В одном варианте осуществления изобретения до и/или после лечения фармацевтической композицией, содержащей: (a) ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, способ дополнительно включает оценку роста, размера, массы, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа солидной опухоли на поздней стадии, такой как глиома, внутripеченочные холангиокарциномы (ИНС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждый из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1.

[00320] В одном варианте осуществления изобретения до и/или после лечения фармацевтической композицией, содержащей: (a) ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, способ дополнительно включает оценку генотипа IDH1 солидных опухолей на поздней стадии, таких как глиома, внутripеченочная холангиокарцинома (ИНС), хондросаркома, рак простаты, рак толстой кишки, меланома или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждый характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1. Это может быть достигнуто обычными методами в данной области, такими как секвенирование ДНК, иммуноанализ и/или оценка присутствия, распределения или уровня 2HG.

В одном варианте осуществления изобретения до и/или после лечения фармацевтической композицией, содержащей: (a) ивосидениб или его фармацевтически приемлемую соль как часть твердой дисперсии и, необязательно, (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, способ дополнительно включает определение уровня 2HG у субъекта. Это может быть достигнуто с помощью спектроскопического анализа, например, анализа на основе магнитного резонанса, например, измерения МРТ и/или MRS, анализа пробы телесной жидкости, такой как кровь, плазма, моча, или анализа спинного мозга, или анализа хирургического материала, например, с помощью масс-спектропии (например, ЖХ-МС, ГХ-МС) или любым из описанных здесь способов.

[00321] Тестируемые соединения для описанных в настоящем документе экспериментов использовали в свободном виде или в виде соли.

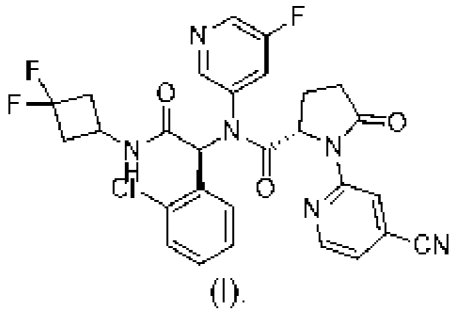
[00322] Наблюдаемые конкретные ответы могут варьироваться в зависимости от конкретного выбранного активного соединения или наличия носителей, а также от типа используемой композиции и способа введения, и в соответствии с практикой настоящего изобретения предполагаются такие ожидаемые вариации или различия в результатах.

[00323] Хотя в настоящем документе проиллюстрированы и подробно описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, изобретение этим не ограничивается. Приведенные выше подробные описания представлены в качестве примеров настоящего изобретения и не должны рассматриваться как составляющие какое-либо ограничение изобретения. Модификации будут очевидны для специалистов в данной области техники, и все модификации, которые не выходят за рамки сущности изобретения, предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00324] Упомянутая в настоящем документе патентная и научная литература подтверждает знания, доступные специалистам в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит это изобретение. Выданные патенты, заявки и ссылки, которые цитируются в настоящем документе, тем самым включены сюда посредством ссылки в той же степени, как если бы каждые были конкретно и в отдельности включены в качестве ссылки. В случае несоответствий преимущественную силу имеет настоящее описание, включая определения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердофазная форма Е соединения формулы (I):

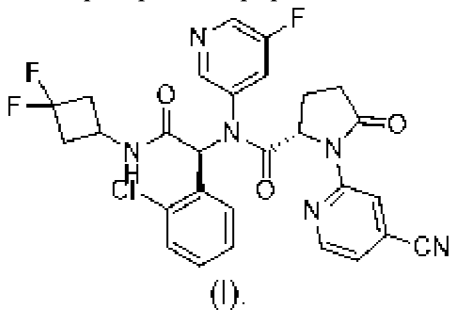


или ее гидрат или сольват.

2. Соединение по п.1, где форма Е является сольватированной формой.

3. Соединение по п.2, где соединение представляет собой изопропилацетатный сольват формы Е.

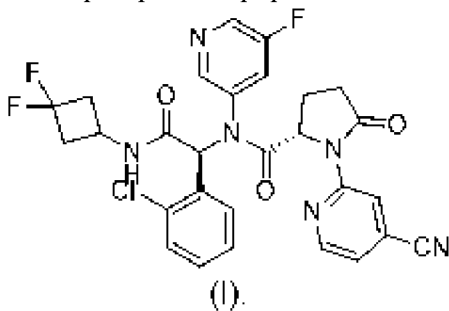
4. Твердофазная форма G соединения формулы (I):



или ее гидрат или сольват.

5. Соединение по п.4, где форма G является сольватированной или гидратированной формой.

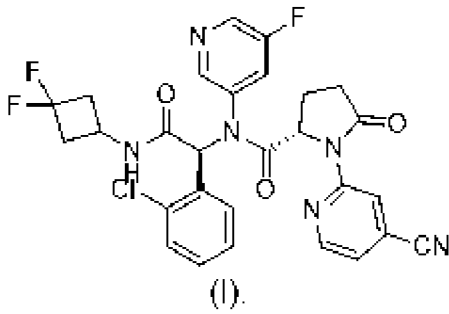
6. Твердофазная форма М соединения формулы (I):



или ее гидрат или сольват.

7. Соединение по п.6, где форма М является безводной.

8. Твердофазная форма N соединения формулы (I):

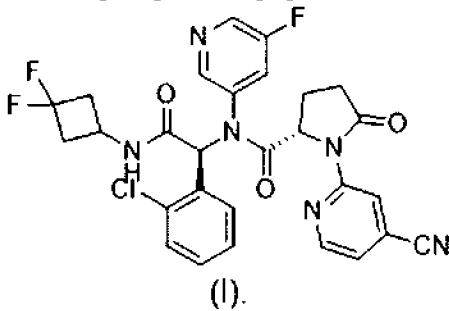


или ее гидрат или сольват.

9. Соединение по п.8, где форма N является безводной.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-9.

11. Твердофазная форма соединения формулы I



или ее гидрат или сольват, которая выбрана из A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, M или N.

12. Твердофазная форма по п.11, где форма является частично кристаллической.

13. Твердофазная форма по п.12, выбранная из формы A.

14. Твердофазная форма по п.12, выбранная из формы I.

15. Твердофазная форма по п.12, выбранная из формы K.

16. Твердофазная форма по п.11 или ее гидрат или сольват, выбранная из формы A.

17. Твердофазная форма по п.11 или ее гидрат или сольват, выбранная из формы I.

18. Твердофазная форма по п.11 или ее гидрат или сольват, выбранная из формы K.

19. Твердофазная форма по п.11, где форма включает 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% или 99,9% кристаллической формы B.

20. Твердофазная форма по п.11, где форма включает 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% или 99,9% кристаллической формы L.

21. Способ получения формы L ивосидениба, включающий получение одной или нескольких метастабильных форм ивосидениба в безводной, гидратированной или сольватированной форме и преобразование такой одной или нескольких метастабильных форм ивосидениба в форму L.

22. Способ по п.21, где одна или несколько метастабильных форм выбраны из C, D, E, F, H, J, M или N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб в смеси двух или более из формы L, формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M, и формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, дополнительно содержащая не более 0,15% (% площади по данным ВЭЖХ) соединения, выбранного из следующих:

2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид;

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; и

(*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

25. Фармацевтическая композиция по п.23, содержащая по меньшей мере одну из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M и формы N; и около 10% или меньше формы В.

26. Фармацевтическая композиция по п.23, содержащая по меньшей мере одну из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M и формы N; и около 10% или меньше формы L.

27. Фармацевтическая композиция по п.23, дополнительно содержащая аморфную форму соединения формулы I.

28. Фармацевтическая композиция по п.23, где смесь содержит форму L и одну или несколько из формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M и формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

29. Фармацевтическая композиция по п.28, где форма В, форма А, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма H, форма I, форма J, форма K, форма M или форма N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме преобразуется в форму L.

30. Твердая лекарственная форма, содержащая по существу аморфный промежуточный лекарственный продукт и дополнительно содержащая какую-либо одну или несколько из формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

31. Твердая лекарственная форма, содержащая ивосидениб по существу в аморфной форме и дополнительно содержащая какую-либо одну или несколько из кристаллической формы L, формы В, формы А, формы С, формы D, формы Е, формы F,

формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M или формы N, каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

32. Твердая лекарственная форма по п.31, дополнительно содержащая не более 0,15% (% площади по данным ВЭЖХ) соединения, выбранного из следующих:

2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид;

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; и

(*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

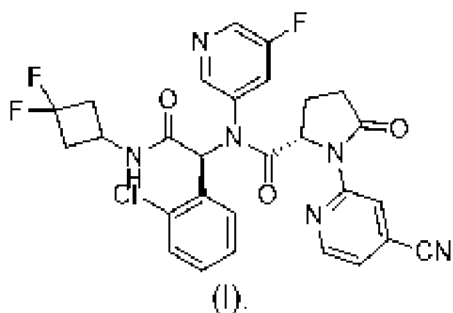
33. Твердая лекарственная форма по п.31, дополнительно содержащая полимер, выбранный из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), этилцеллюлозы или фталата ацетата целлюлозы; поливинилпирролидонов (PVP); полиэтиленгликолей (PEG); поливиниловых спиртов (PVA), поливинилацетатфталата (PVAP); акрилатов, поливинилпирролидона-винилацетата (PVP-VA), поливинилкапролактама-поливинила и ацетата-полиэтиленгликоля, сополимера метилакрилата/метакриловой кислоты; Soluplus; коповидона; и их смесей.

34. Твердая лекарственная форма по п.33, где полимер выбран из HPMC, HPMCP, HPMCAS, PVAP и коповидона.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая лекарственный продукт формы L, где лекарственный продукт формы L изготавливается с помощью одной или нескольких из формы B, формы A, формы C, формы D, формы E, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M или формы N каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

36. Фармацевтическая композиция по п.35, где лекарственный продукт формы L содержит Форма L и одну или несколько из формы B, формы A, формы C, формы D, формы E, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K, формы M или формы N каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме.

37. Соединение, выбранное из одной из форм E, G, M или N соединения формулы (I)



каждая в отдельности в безводной, гидратированной или сольватированной форме, которая по существу не содержит какую-либо другую из твердофазных форм соединения формулы (I).

38. Твердая форма ивосидениба, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую пик при $6,3 \pm 0,2$ ° 2θ и один или несколько следующих пиков $11,6 \pm 0,2$ ° 2θ , $12,0 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,1 \pm 0,2$ ° 2θ и $21,0 \pm 0,2$ ° 2θ . (Форма E).

39. Твердая форма ивосидениба, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один, или два, или три, или четыре, или пять пиков, выбранных из $11,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,7 \pm 0,2$ ° 2θ , $17,8 \pm 0,2$ ° 2θ , $19,7 \pm 0,2$ ° 2θ и $21,4 \pm 0,2$ ° 2θ . (Форма M).

40. Твердая форма ивосидениба, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один, или два, или три, или четыре, или пять пиков, выбранных из $8,6 \pm 0,2$ ° 2θ , $14,4 \pm 0,2$ ° 2θ , $18,6 \pm 0,2$ ° 2θ , $20,3 \pm 0,2$ ° 2θ и $22,9 \pm 0,2$ ° 2θ . (Форма N).

41. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более 0,15% (% площади по данным ВЭЖХ) соединения, выбранного из следующих:

2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид;

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; и

(*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более 0,10% (% площади по данным ВЭЖХ) одного или нескольких из следующих:

3-амино-5-фторпиридин;

2-хлор-4-цианопиридин;

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

2-(2-хлорфенил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-2-((5-фторпиридин-3-ил)амино)ацетамид;

(*S*)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-4-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-оксопентановая кислота;

(*S*)-4-(бис(4-цианопиридин-2-ил)амино)-5-(((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-5-оксопентановая кислота;

(*S*)-2-(2-хлорфенил)-2-((5-((4-цианопиридин-2-ил)амино)-2-оксо-3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)(5-фторпиридин-3-ил)амино)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)ацетамид;

(2*S*)-*N*-((1*S*)-2-((2-хлор-3,3-дифторциклобутил)амино)-1-(2-хлорфенил)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-((*S*)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-((*S*)-1-(2,3-дихлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид;

3-((2*S*)-1-(4-карбамоилпиридин-2-ил)-*N*-(1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамидо)-5-фторпиридин 1-оксид;

4-карбамоил-2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-5-оксопирролидин-1-ил)пиридин 1-оксид; и

(*S*)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-((*S*)-1-(3,3-дифторциклобутил)-2-оксоиндолин-3-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, или их соли, гидраты или сольваты.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более 2 миллионных долей одного или нескольких из следующих: бензальдегид, бензилхлорид, 2-хлорбензилхлорид, 1-хлор-2-(хлорметил)бензол, 1-хлор-2-(дихлорметил)бензол, фенол и бензол.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более 10 миллионных долей палладия.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более 300 миллионных долей молибдена.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая ивосидениб и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, где композиция содержит не более:

5000 миллионных долей изопропилацетата;

миллионных долей н-гептана;

600 миллионных долей дихлорметана; или

2 миллионные доли бензола.

47. Способ тестирования пригодности композиции ивосидениба для использования в терапии, где композиция содержит менее 2% технологических загрязняющих веществ, примесей тяжелых металлов и остаточных растворителей.

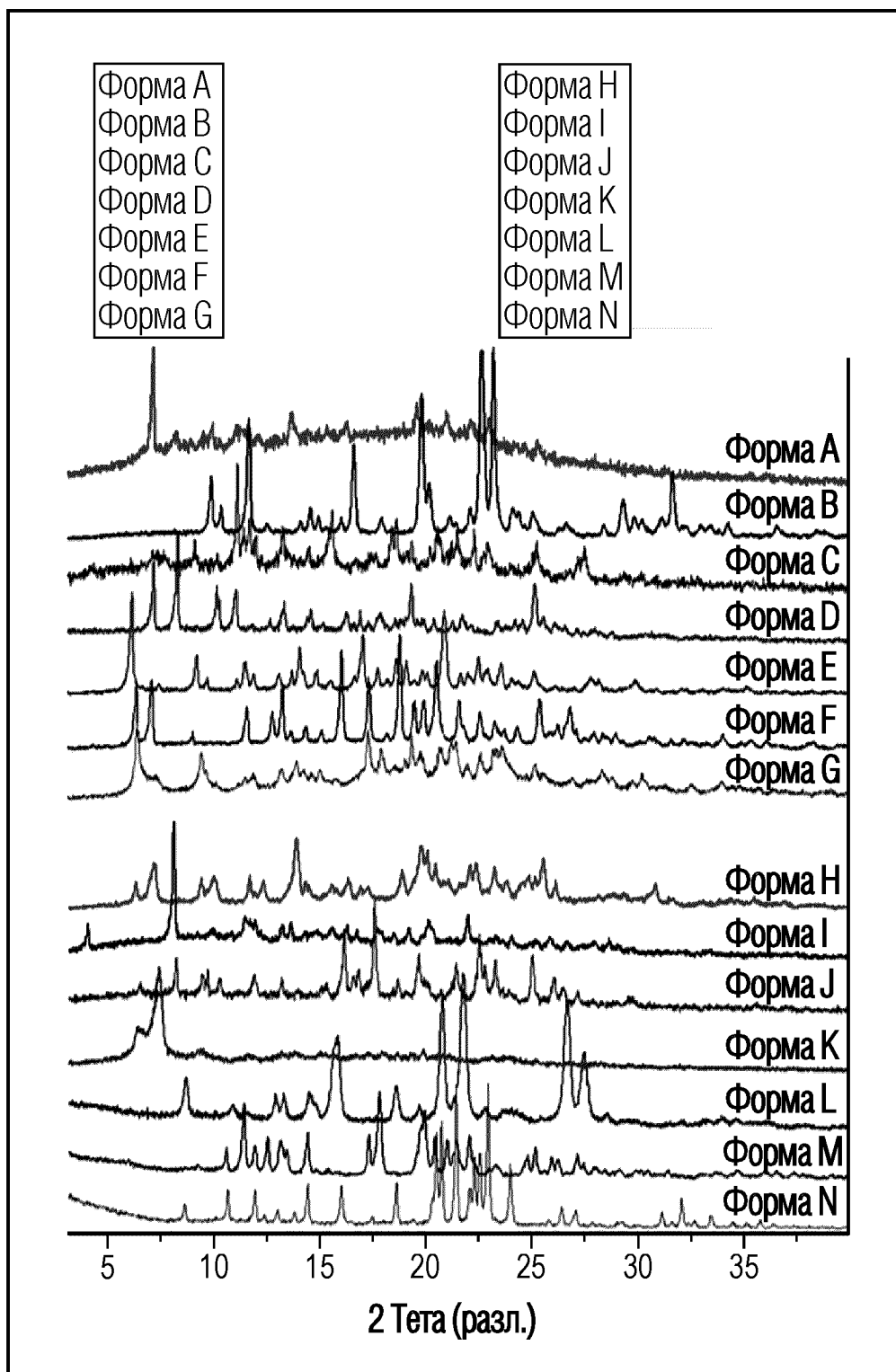
48. Способ по п.47, где технологическим загрязнителем является один или несколько из следующих:

2-((2*S*)-2-((1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)(5-фторпиридин-3-ил)carbamoyl)-5-оксопирролидин-1-ил)изоникотинамид; (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-5-оксо-*N*-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид; (*S*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид; и (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-*N*-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид.

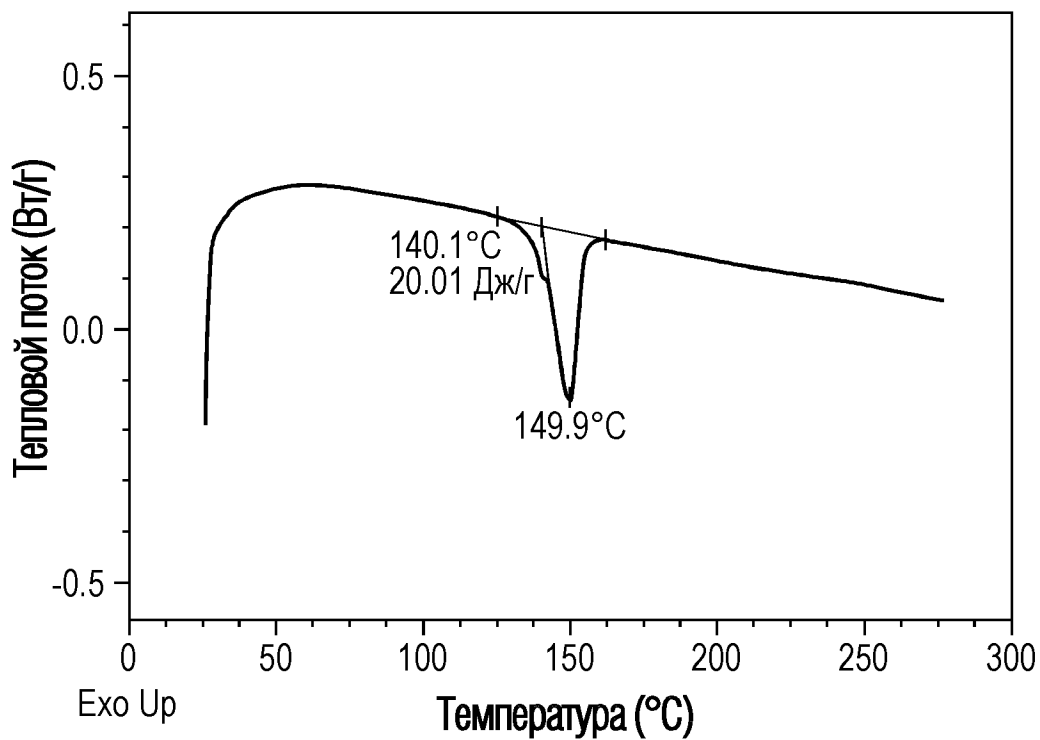
49. Способ по п.47, где остаточный растворитель является одним или несколькими из следующих: бензальдегид, бензилхлорид, 2-хлорбензилхлорид, 1-хлор-2-(хлорметил)бензол, 1-хлор-2-(дихлорметил)бензол, фенол или бензол.

50. Способ по п.47, где примесь тяжелых металлов представляет собой одну или несколько примесей палладия и молибдена.

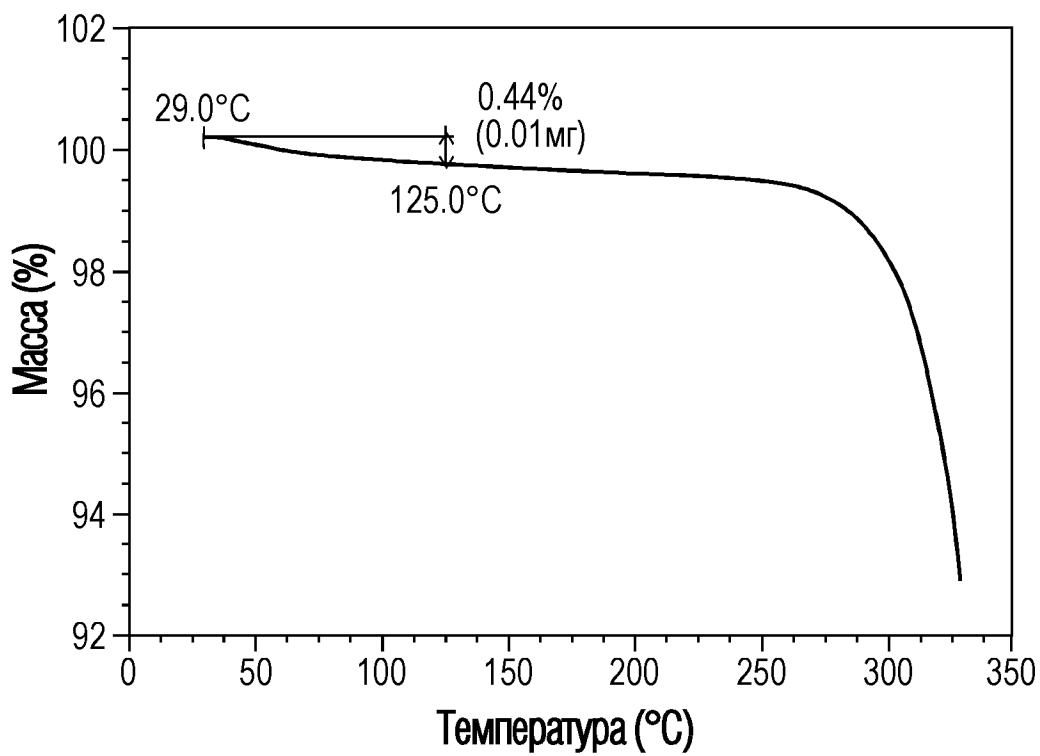
По доверенности



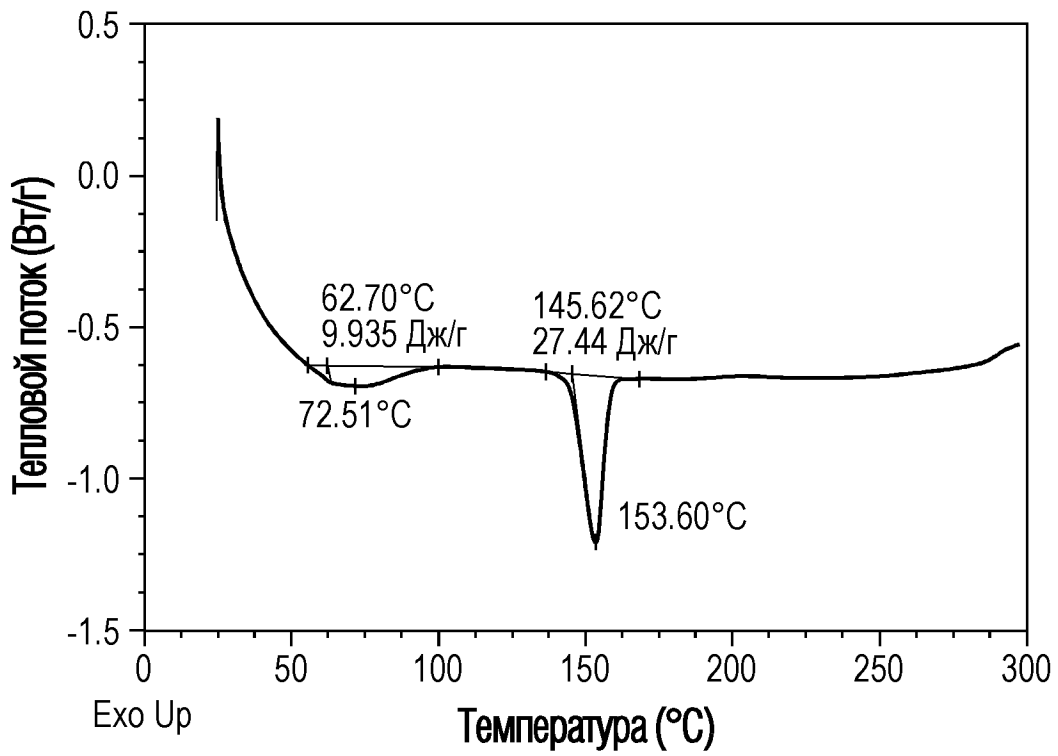
ФИГ. 1



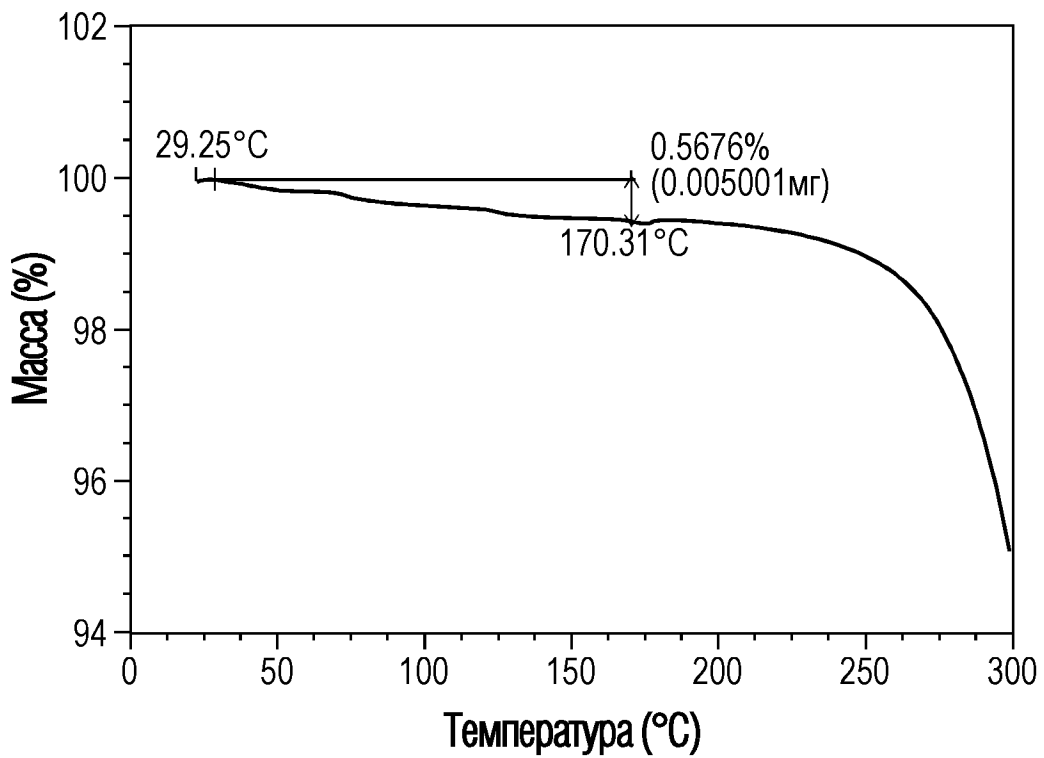
ФИГ. 2



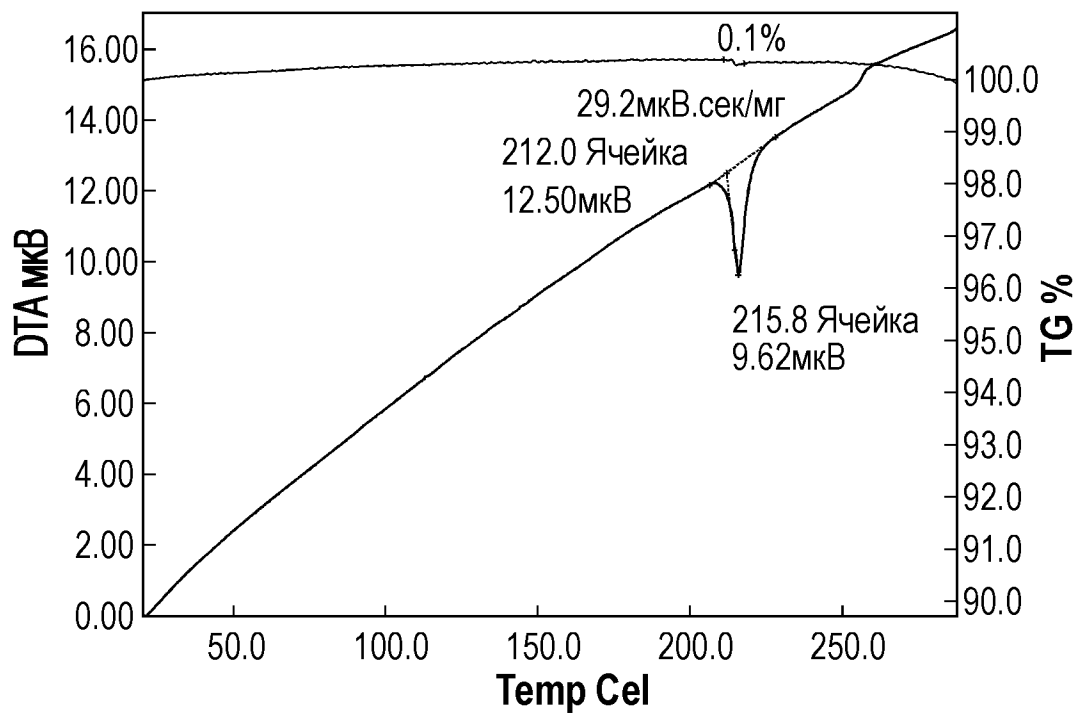
ФИГ. 3



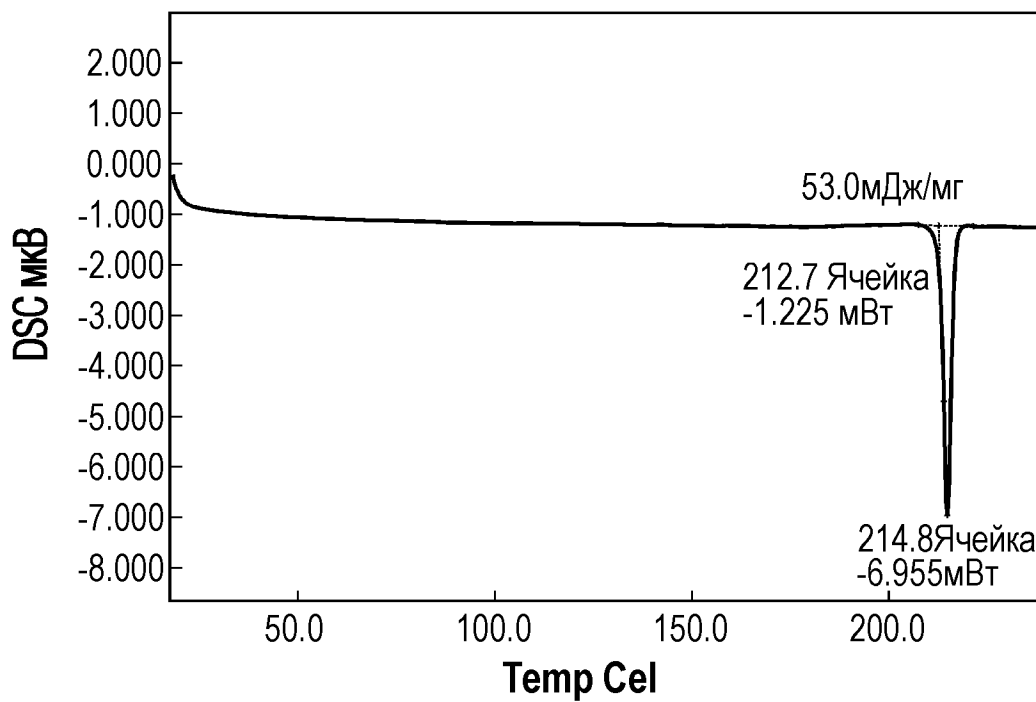
ФИГ. 4



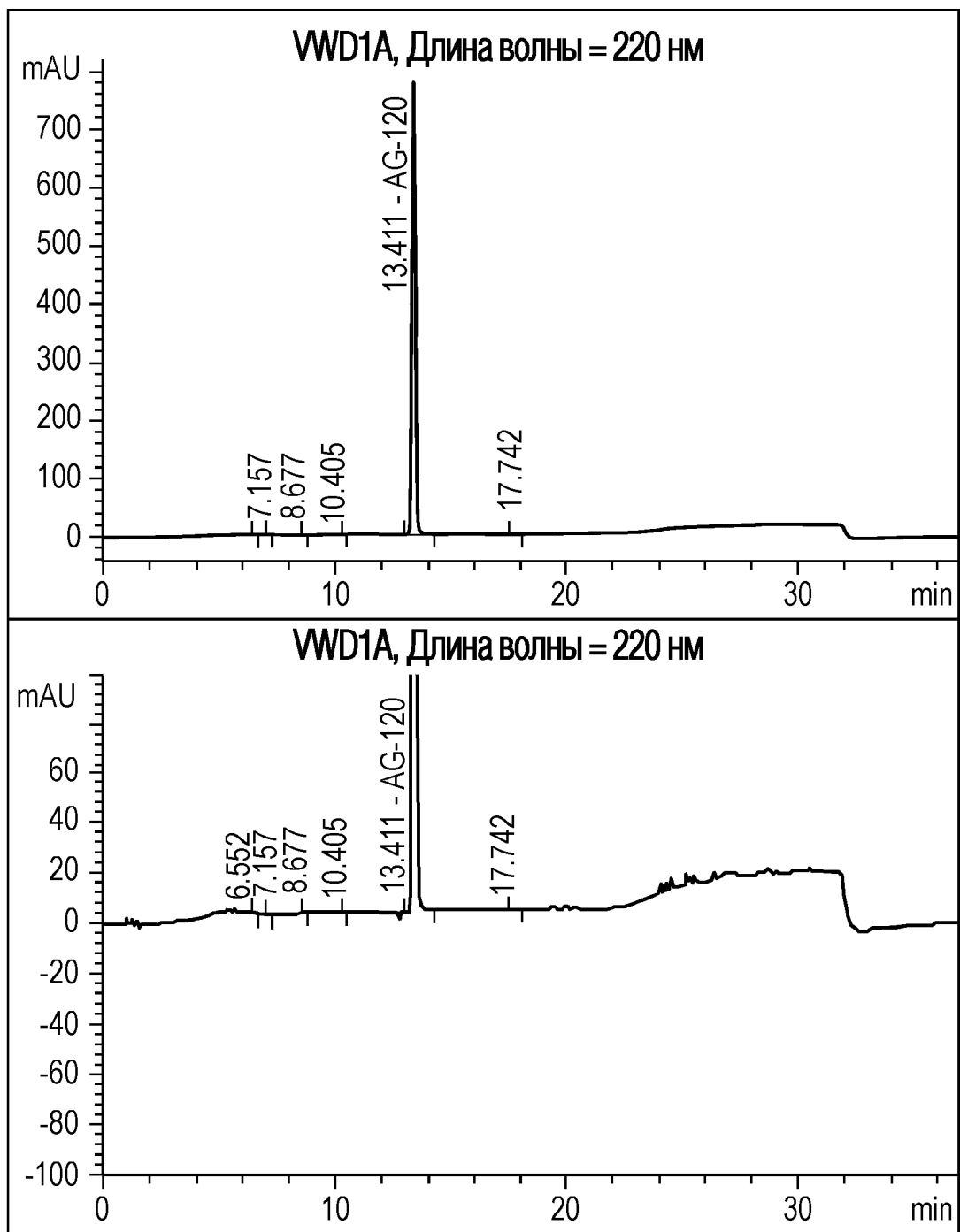
ФИГ. 5



ФИГ. 6

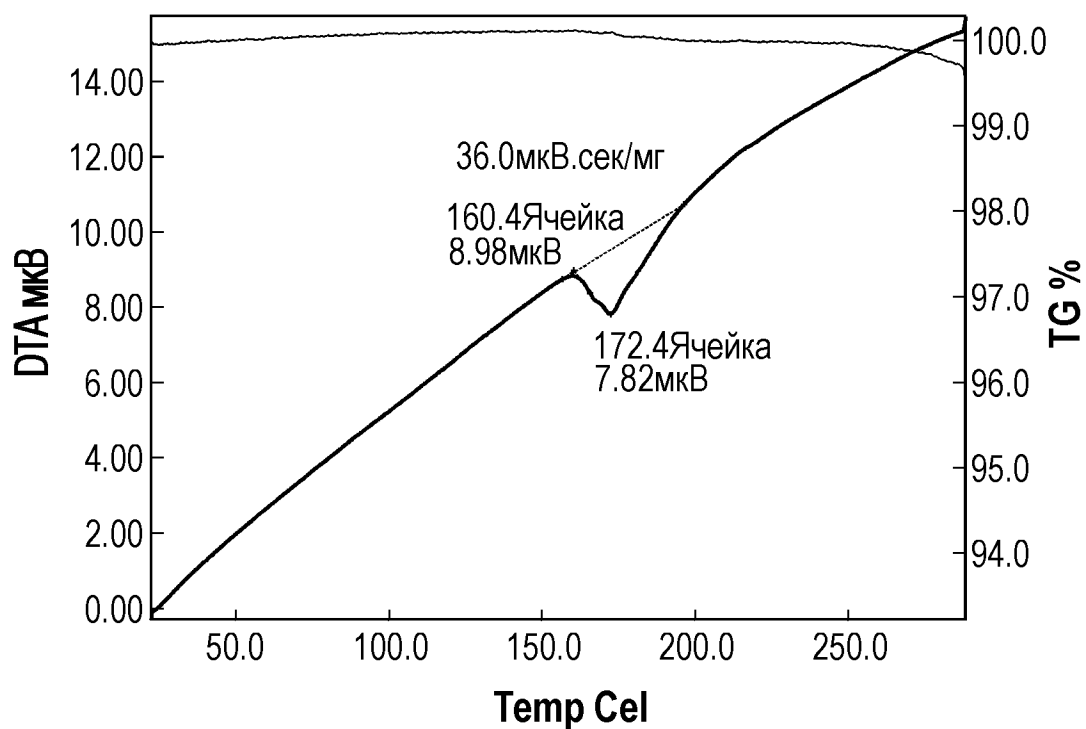


ФИГ. 7

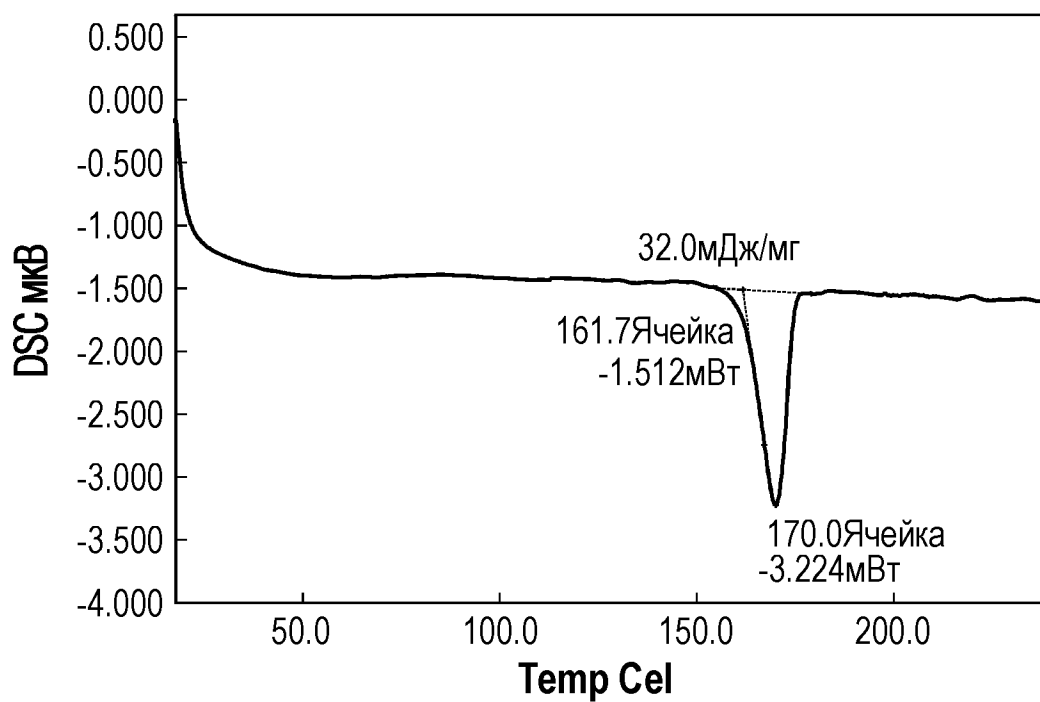


ФИГ. 8

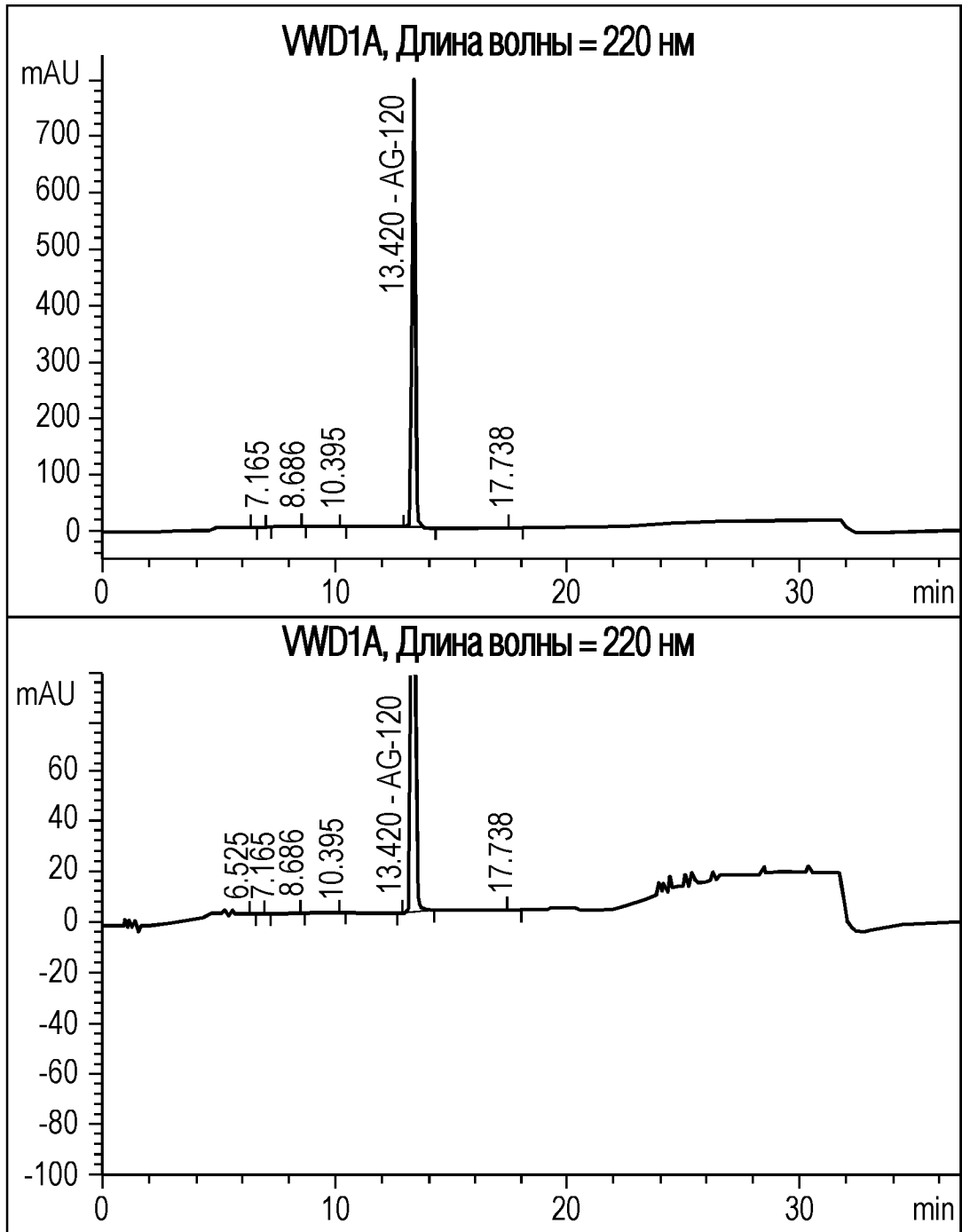
6/23



ФИГ. 9

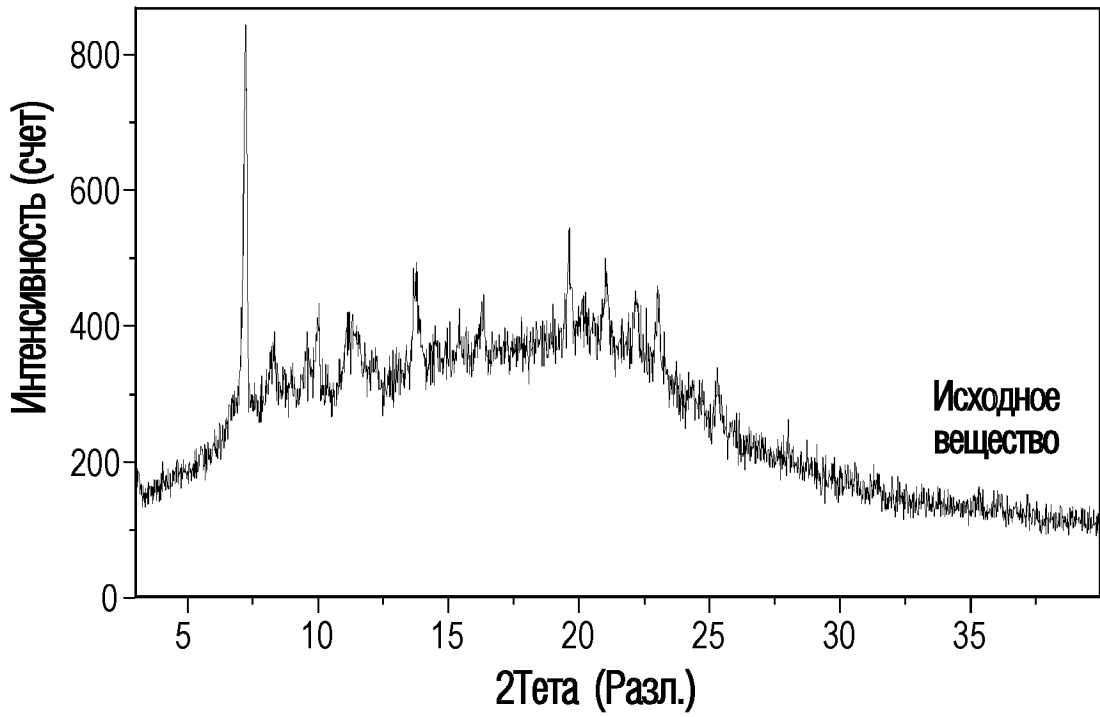


ФИГ. 10

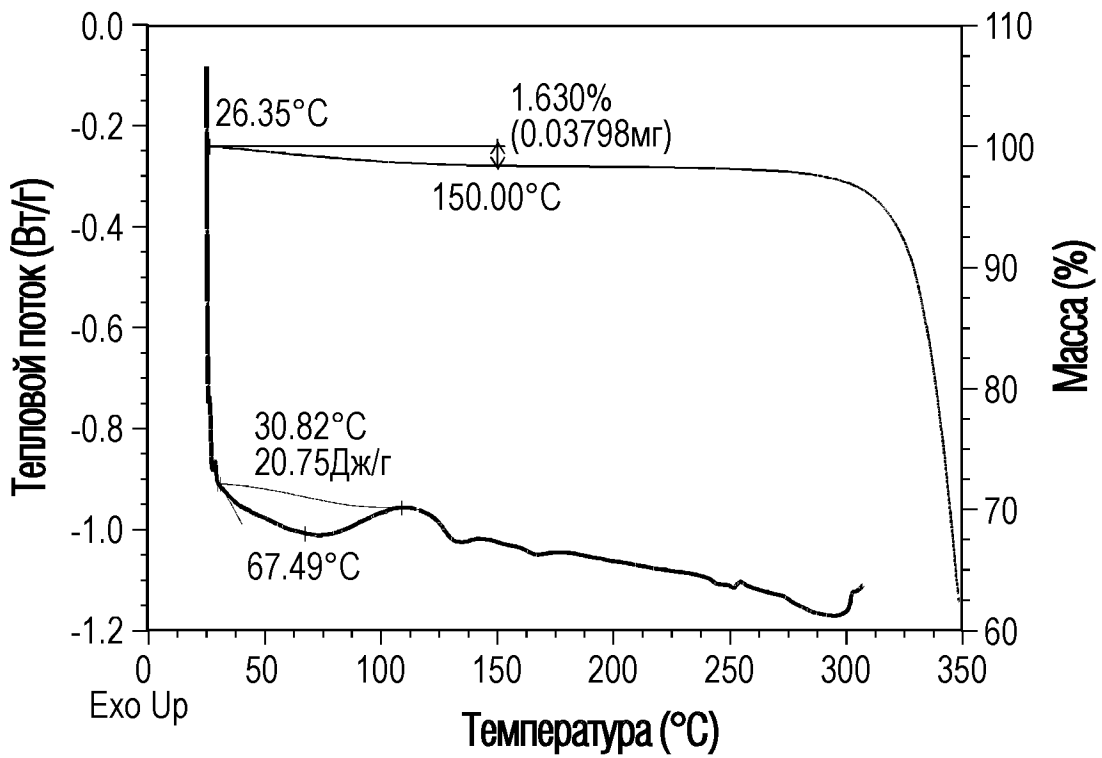


ФИГ. 11

8/23

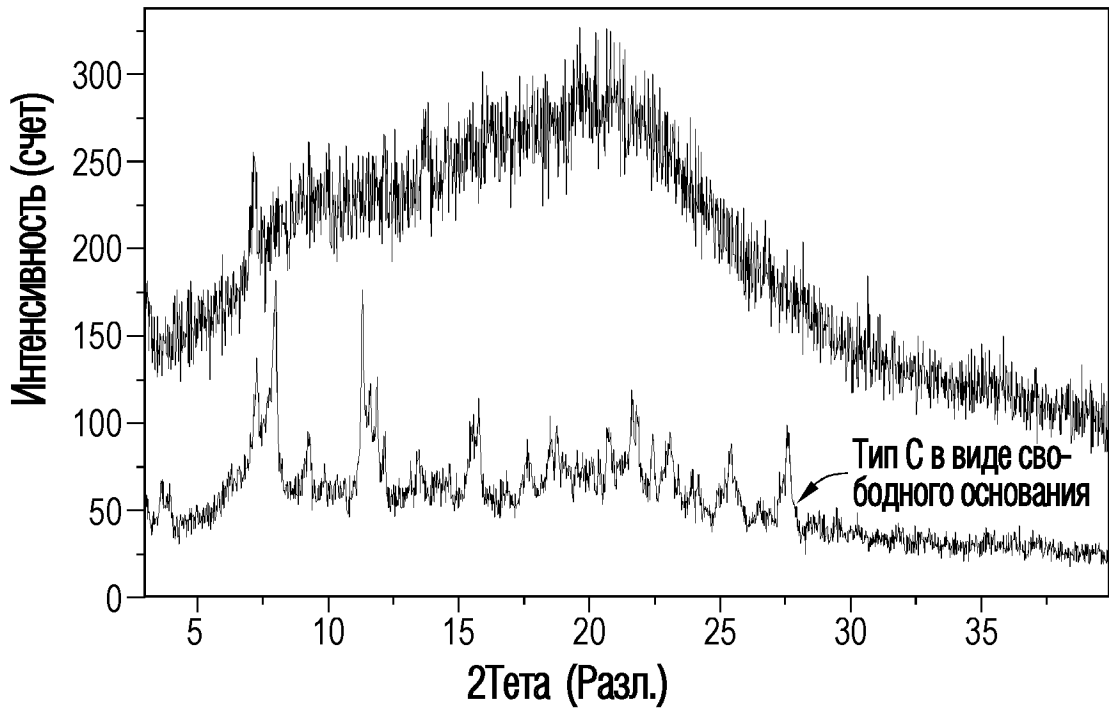


ФИГ. 12

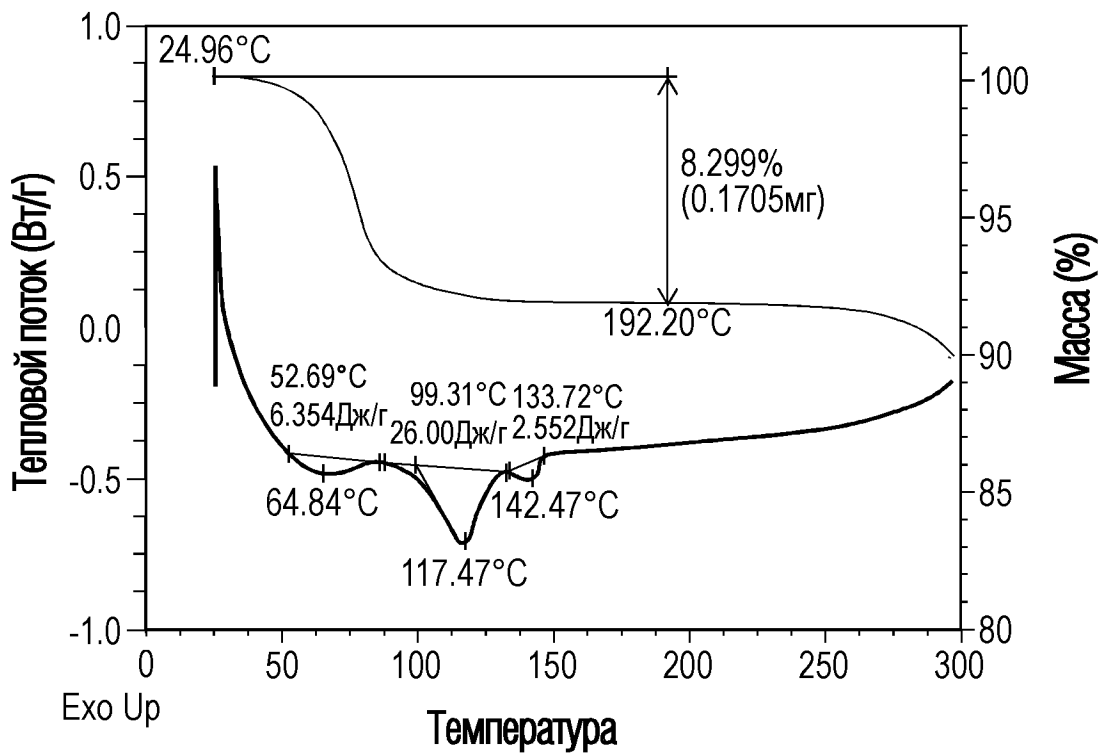


ФИГ. 13

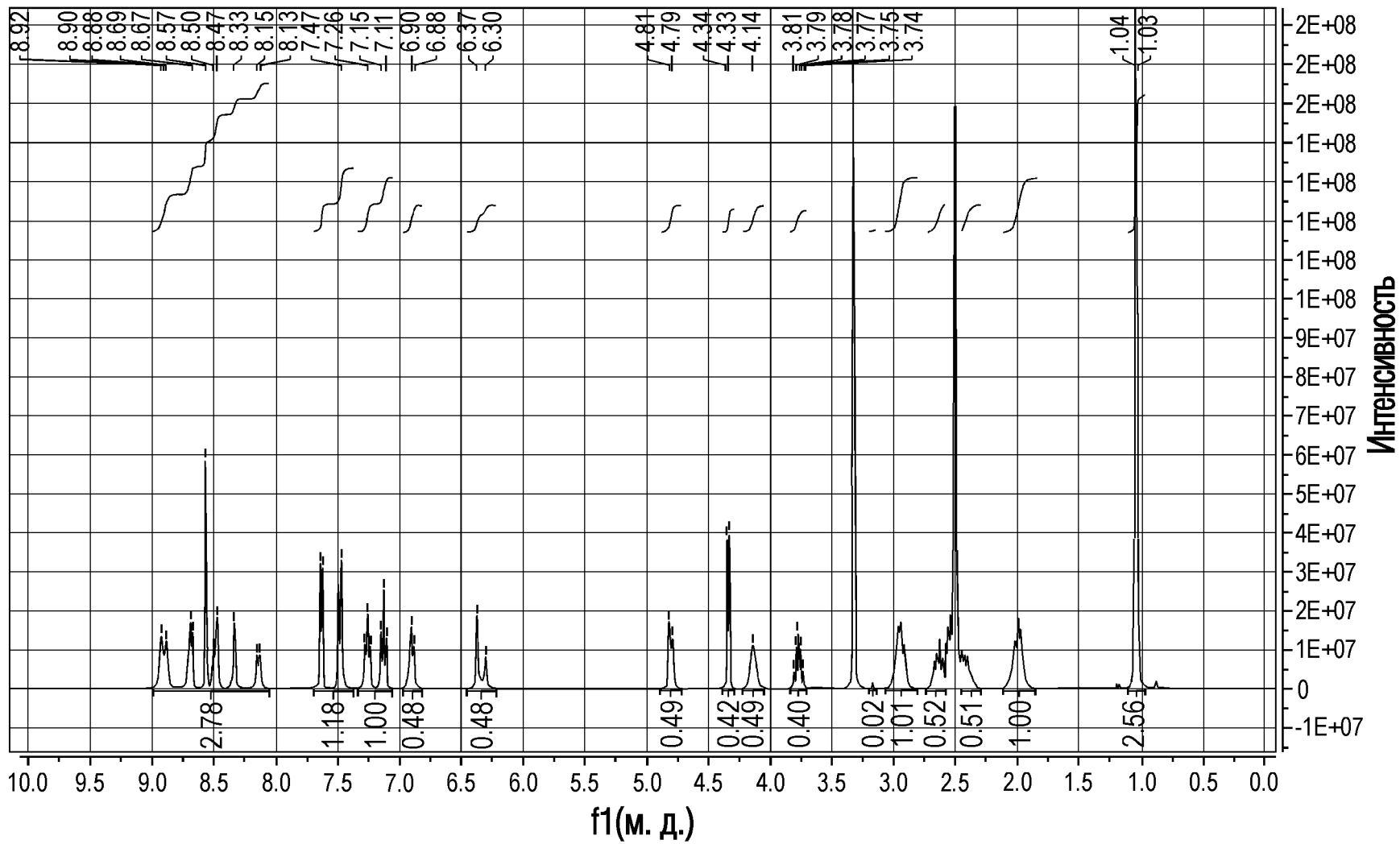
9/23



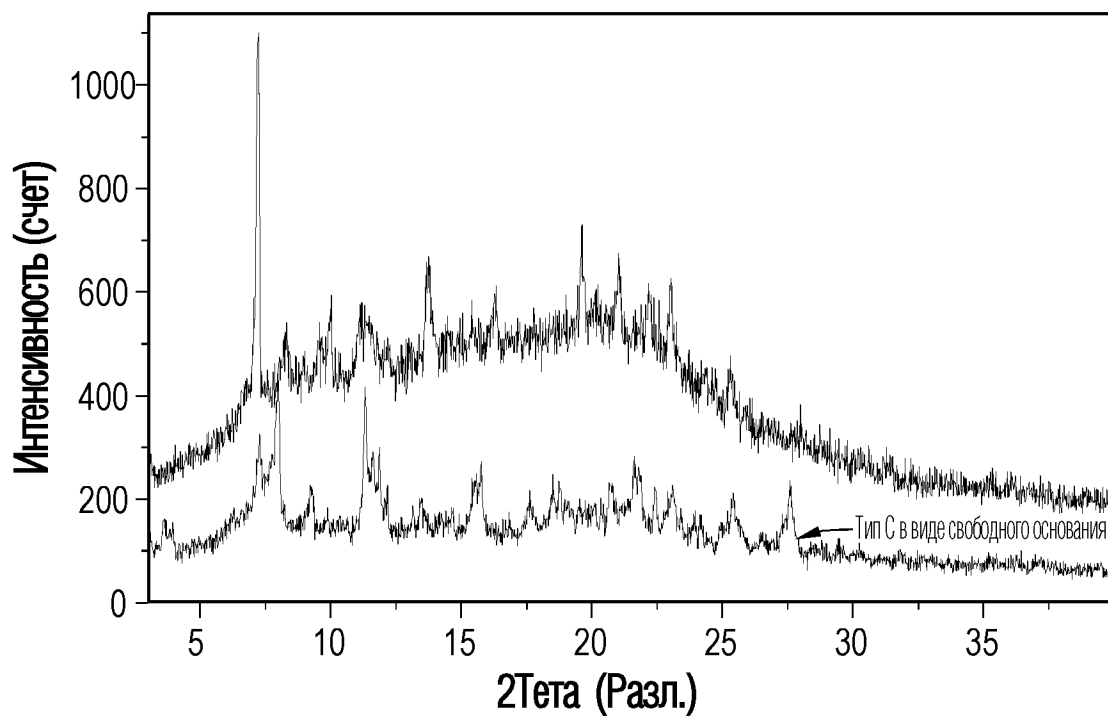
ФИГ. 14



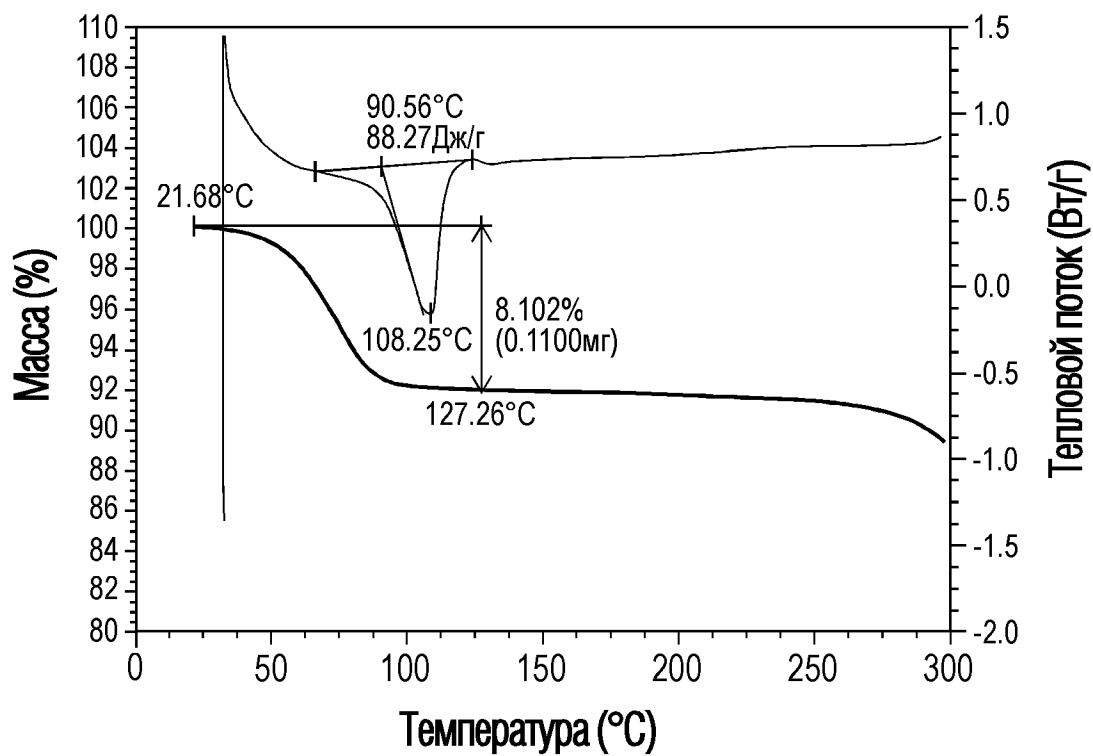
ФИГ. 15



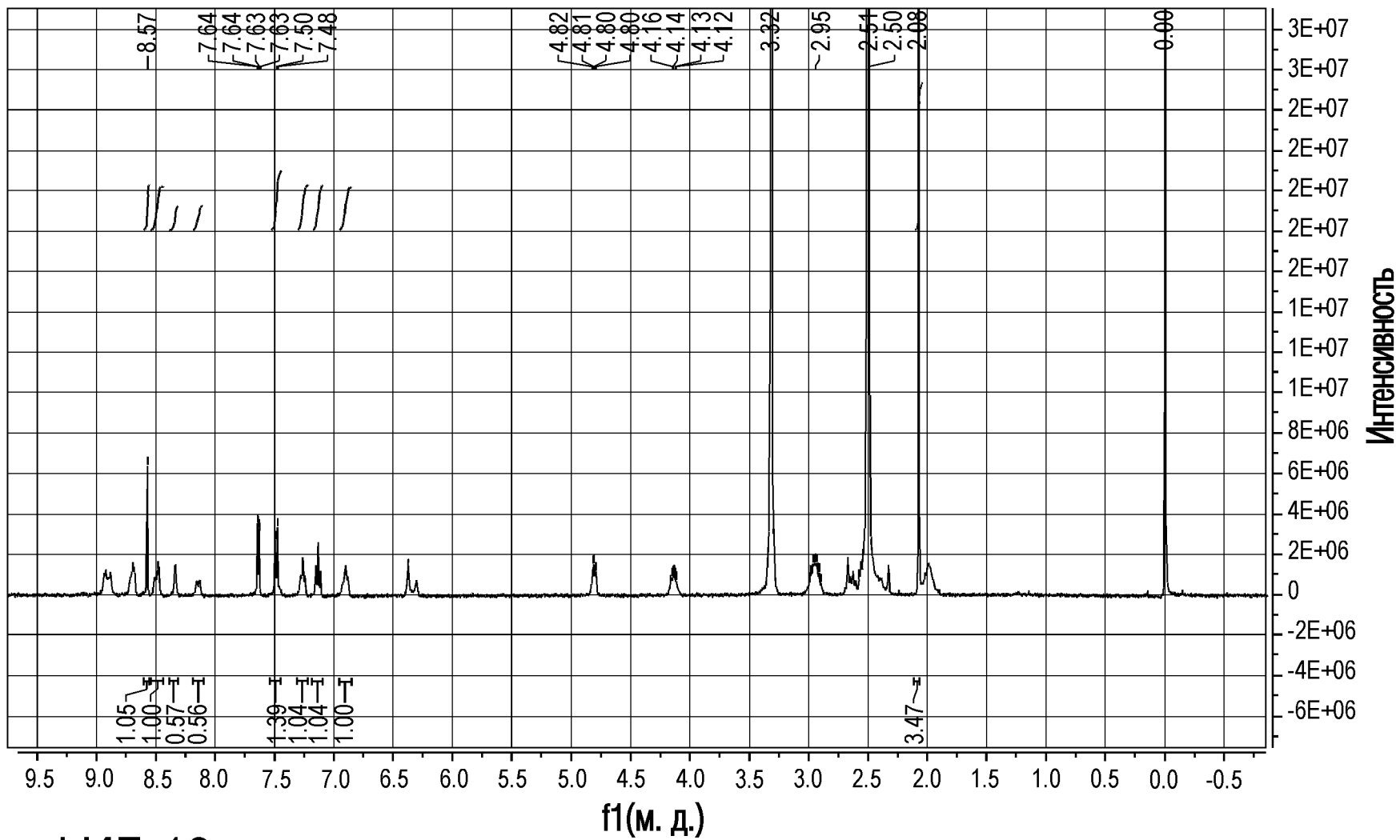
ФИГ. 16



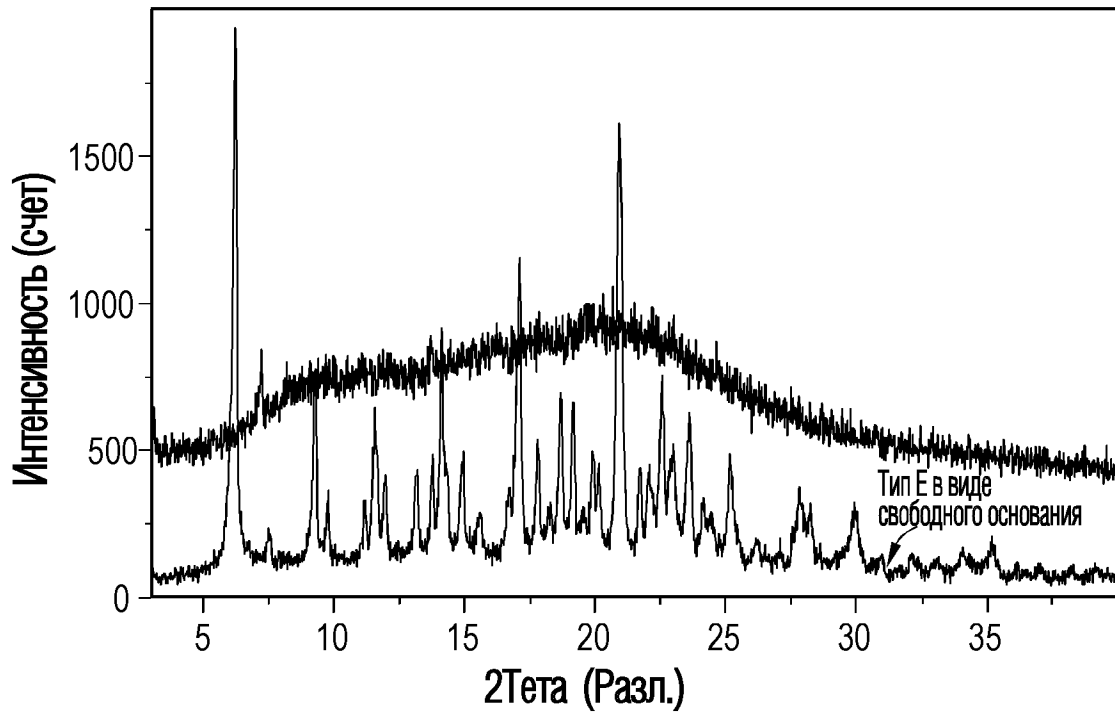
ФИГ. 17



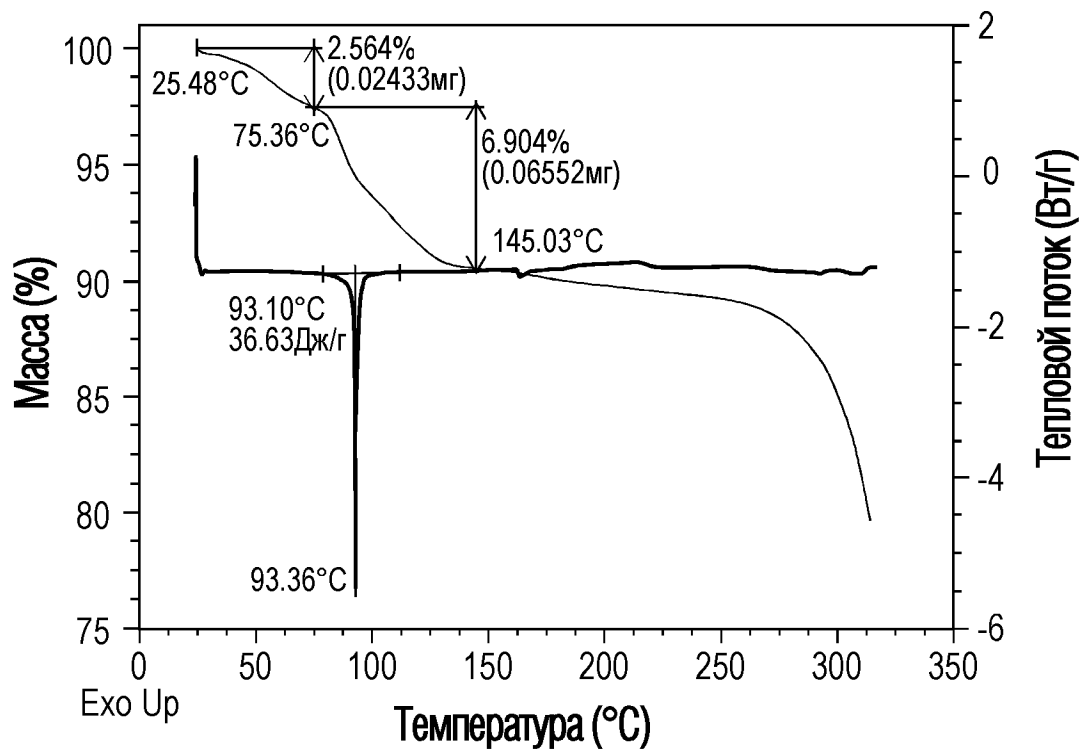
ФИГ. 18



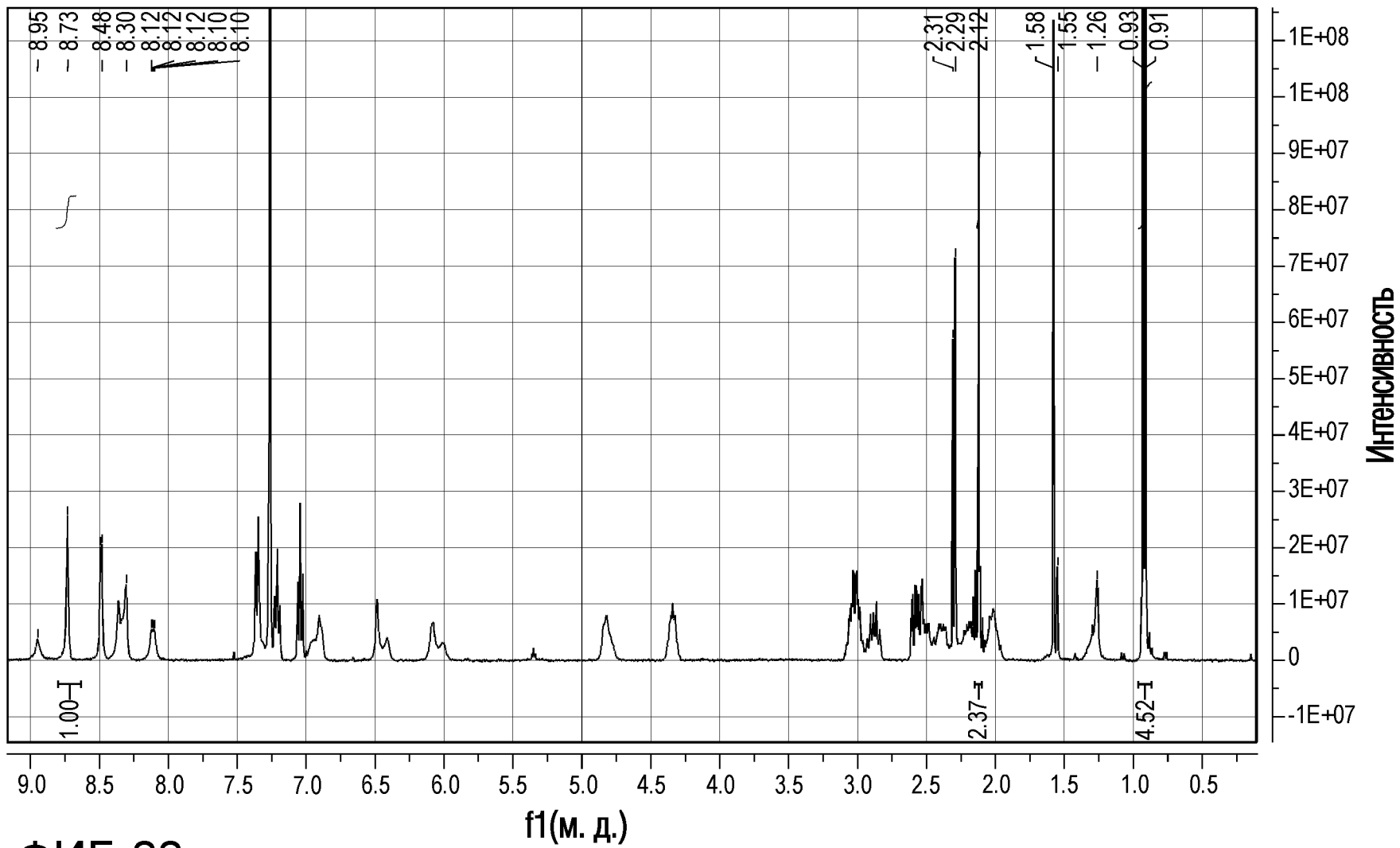
ФИГ. 19



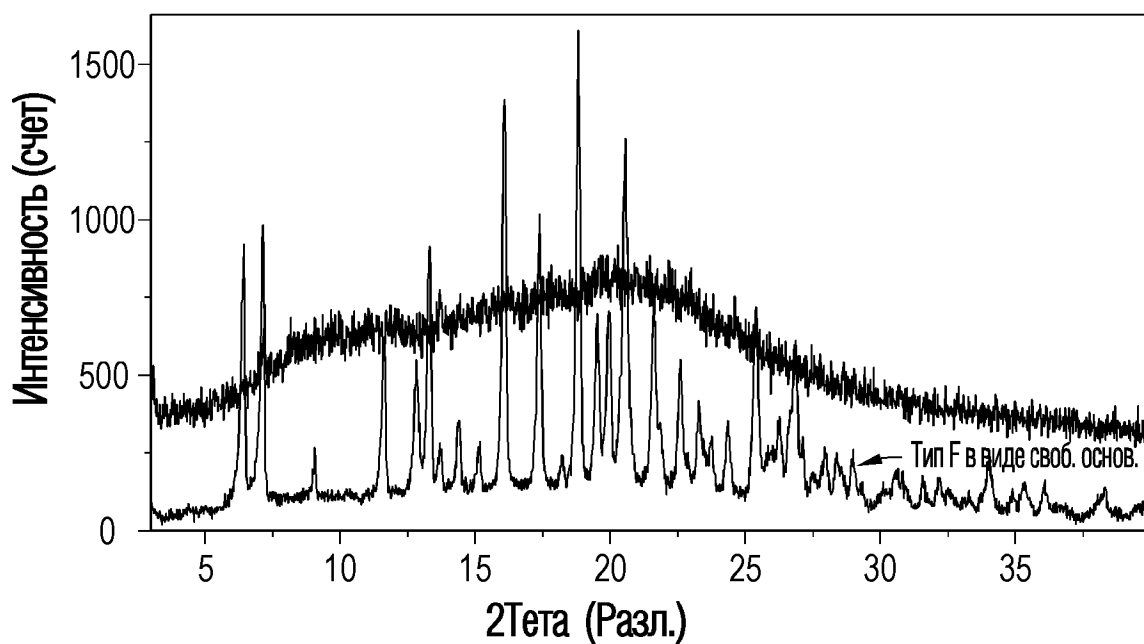
ФИГ. 20



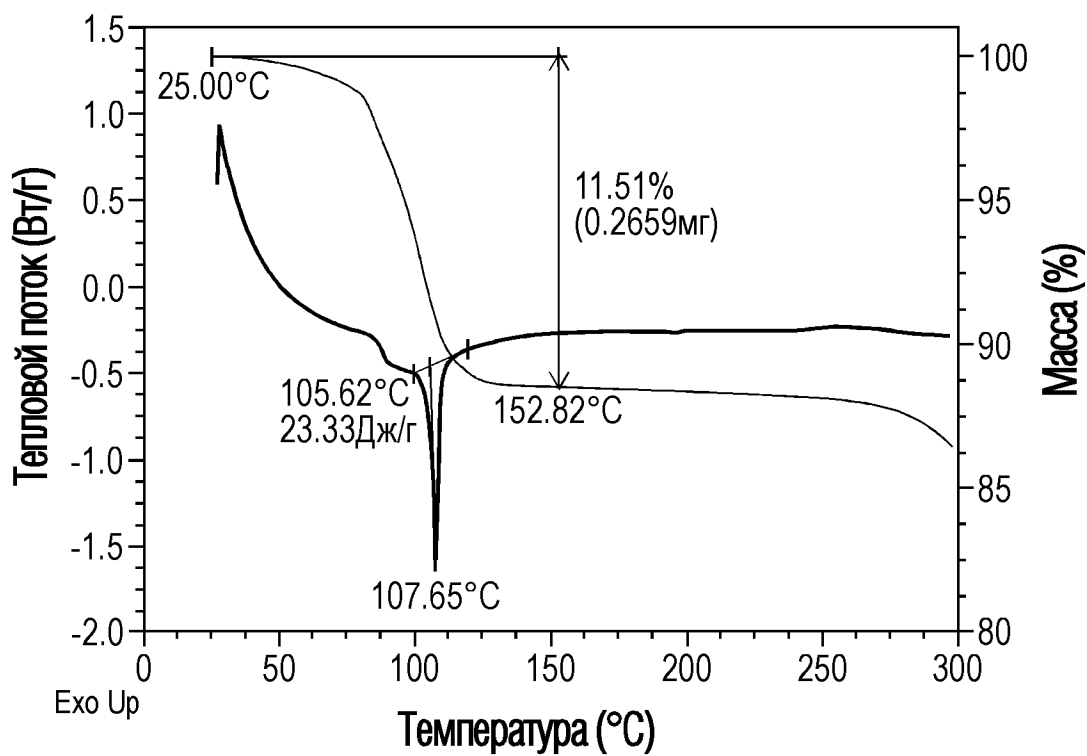
ФИГ. 21



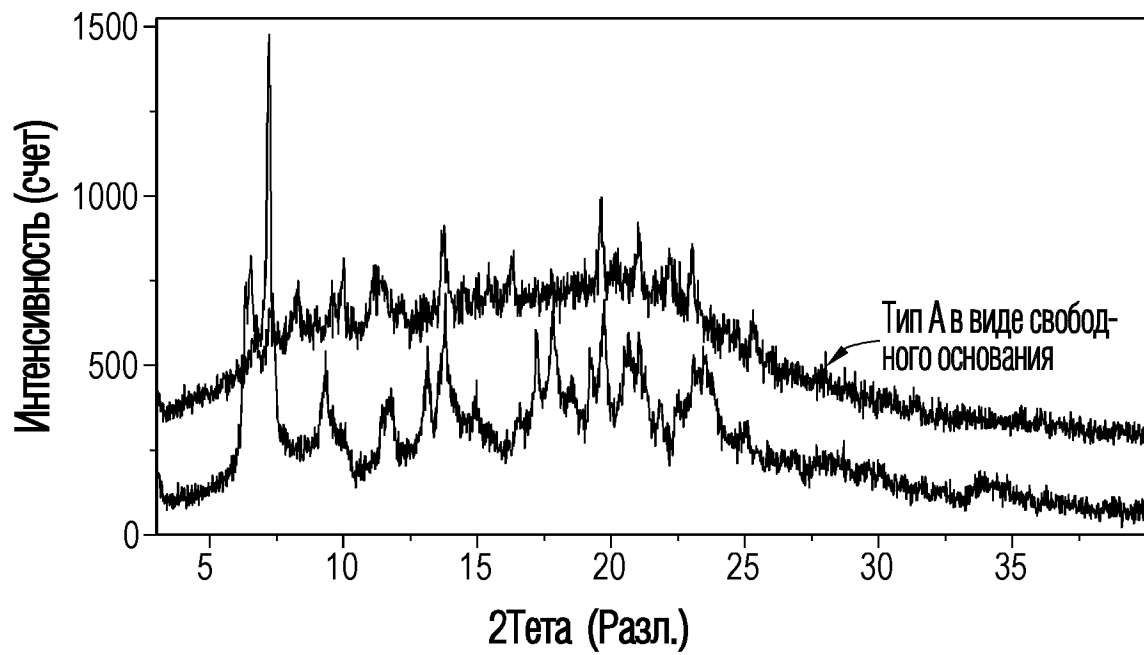
ФИГ. 22



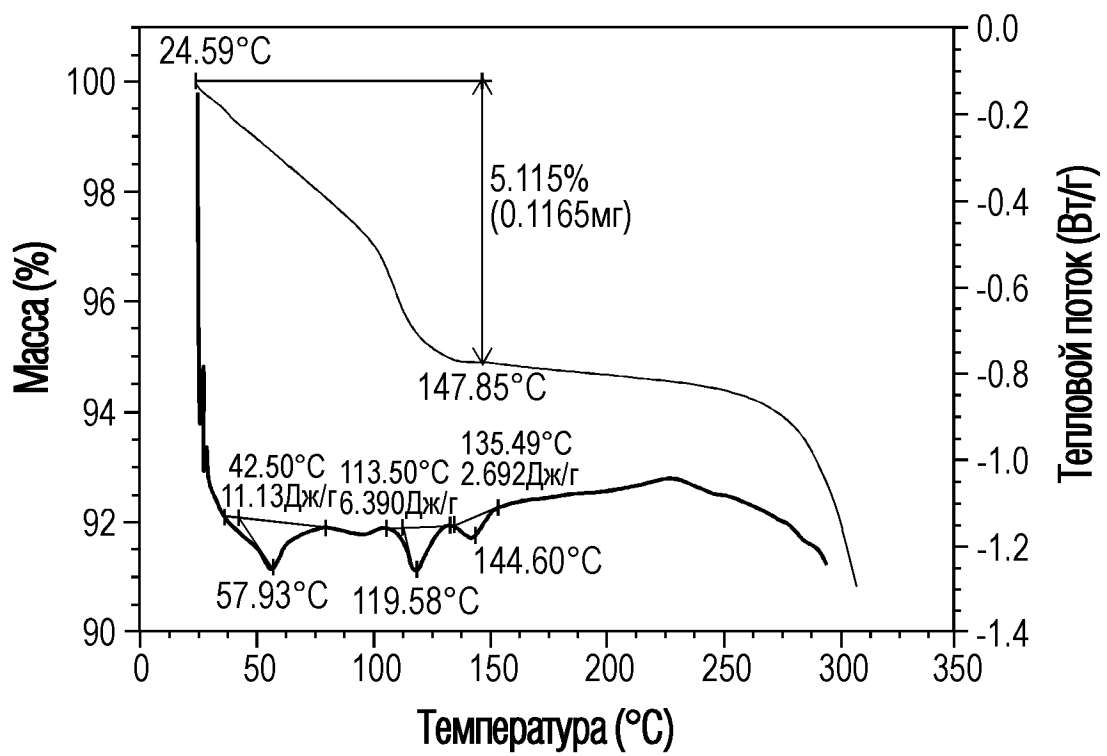
ФИГ. 23



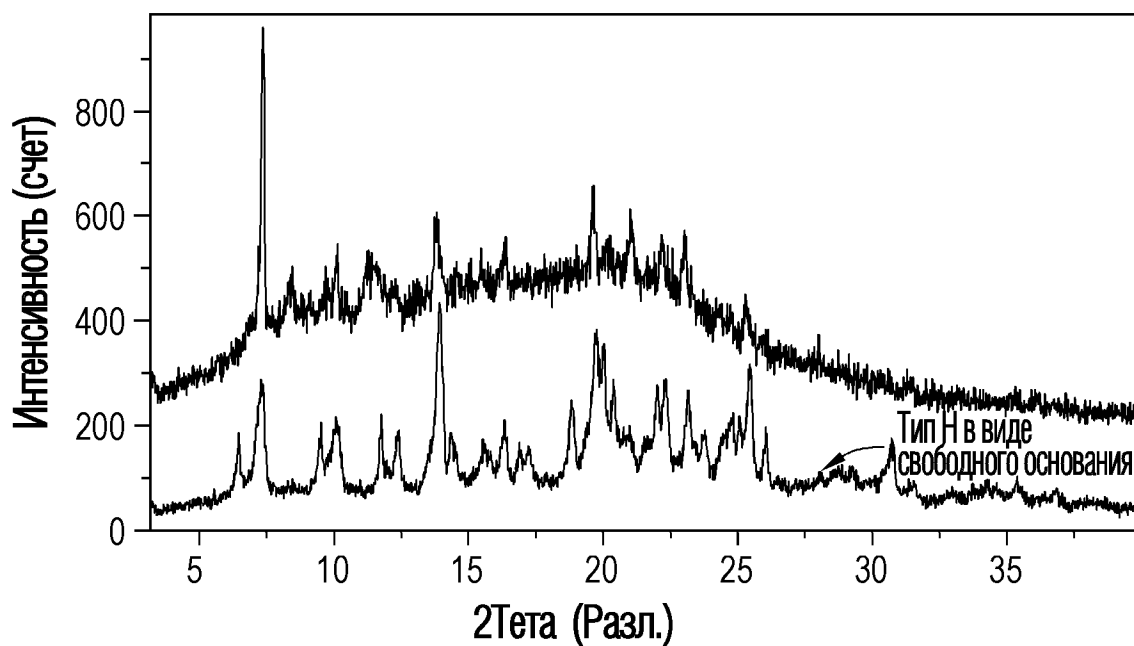
ФИГ. 24



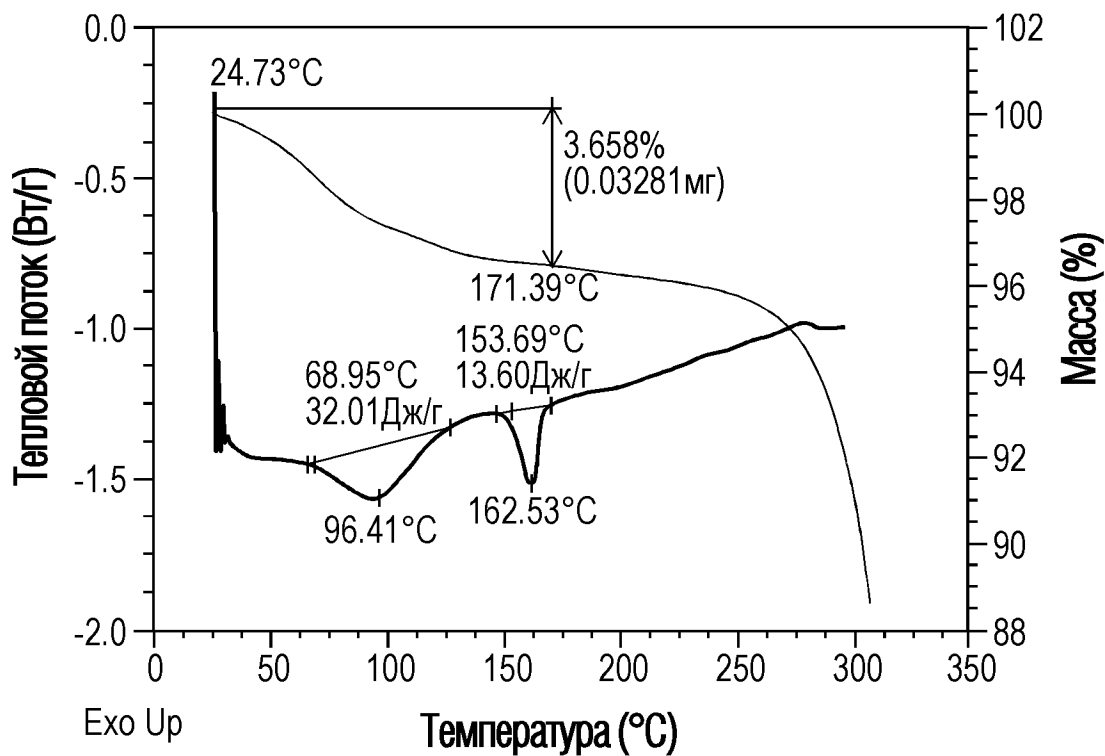
ФИГ. 25



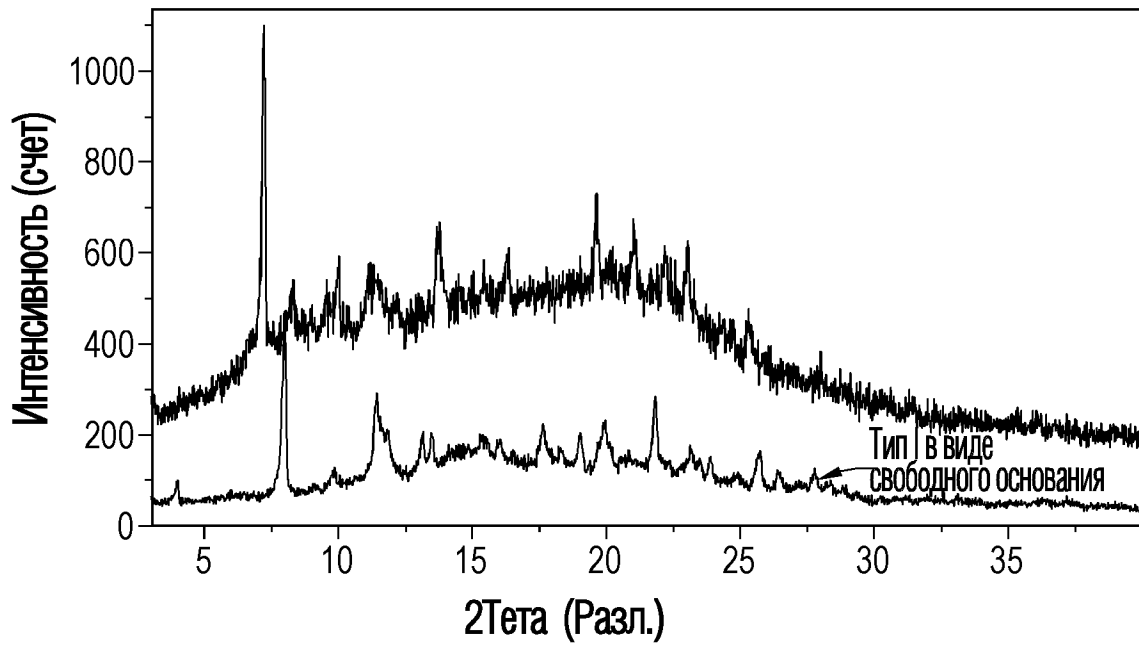
ФИГ. 26



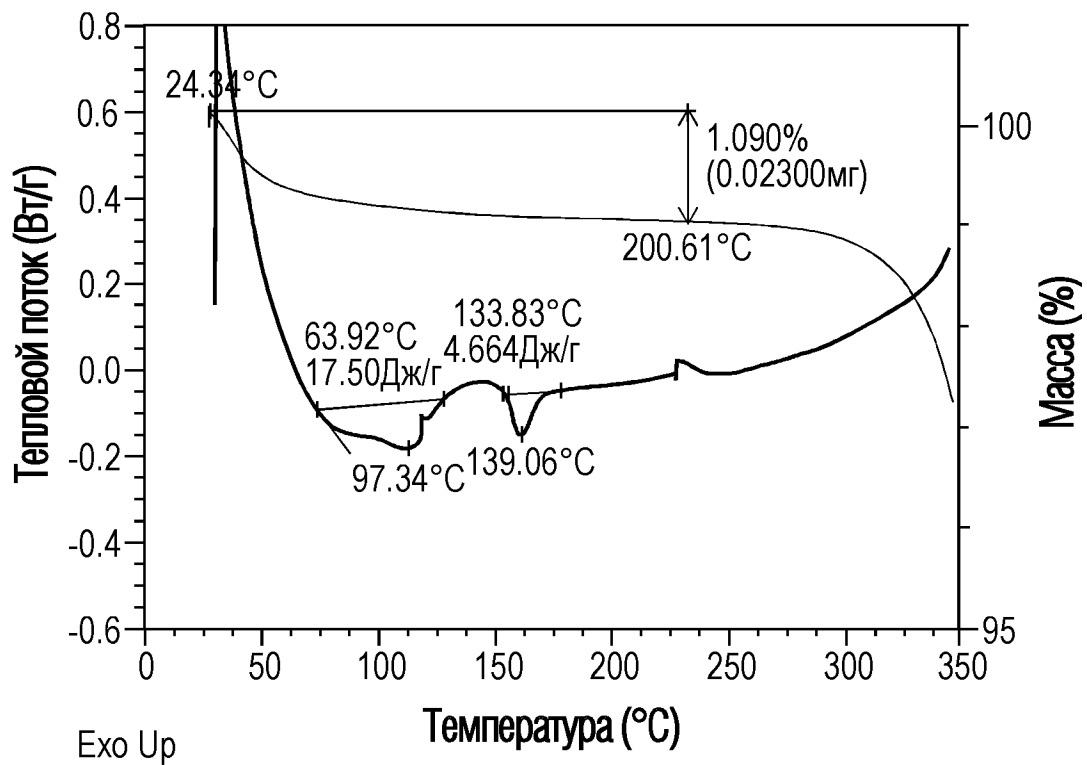
ФИГ. 27



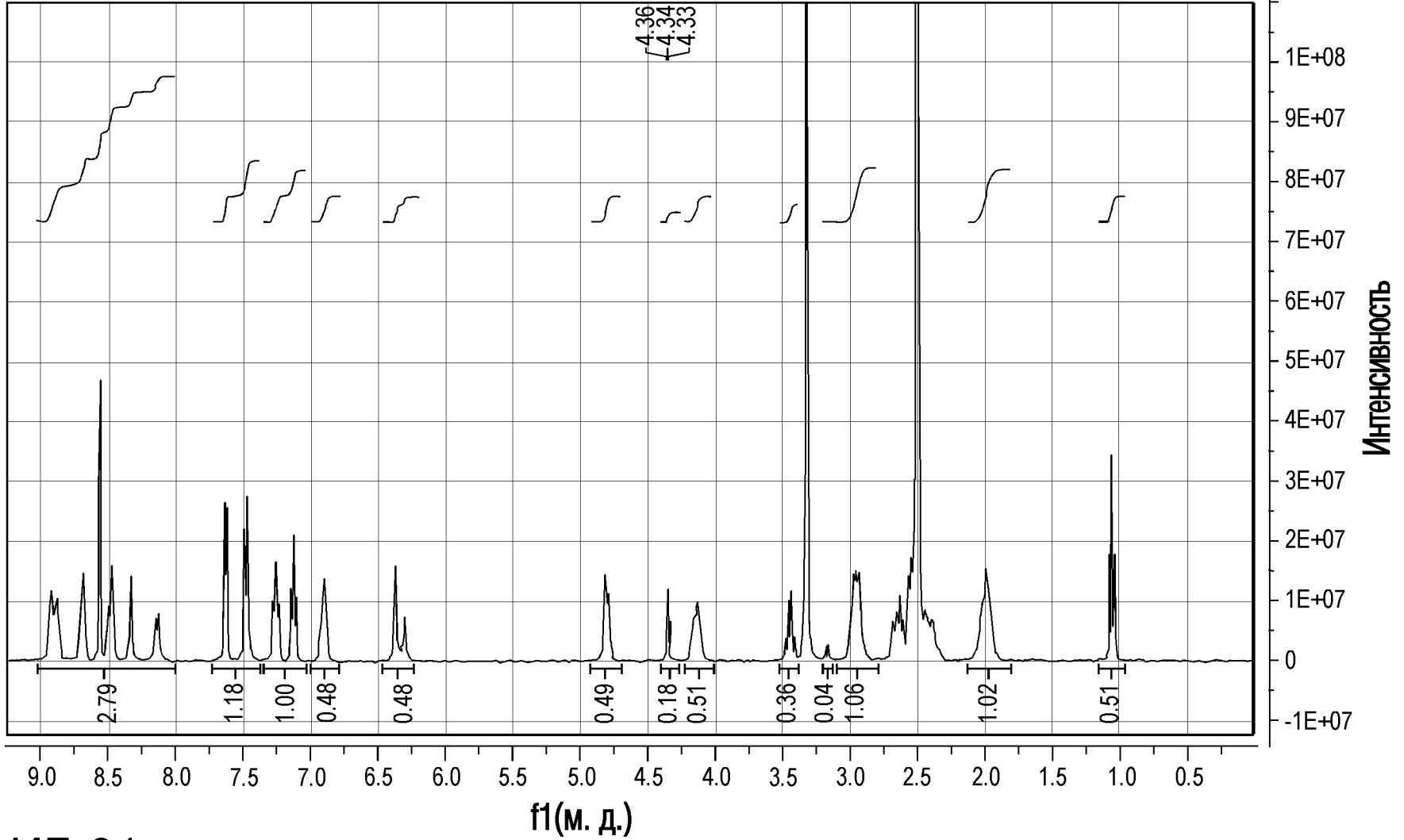
ФИГ. 28



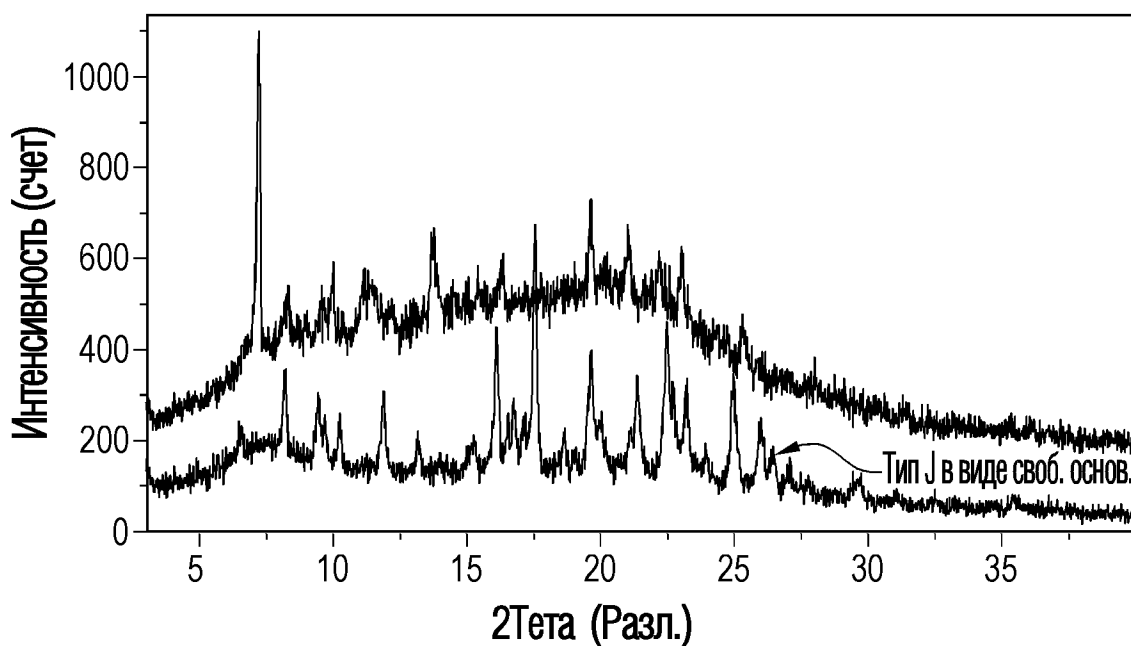
ФИГ. 29



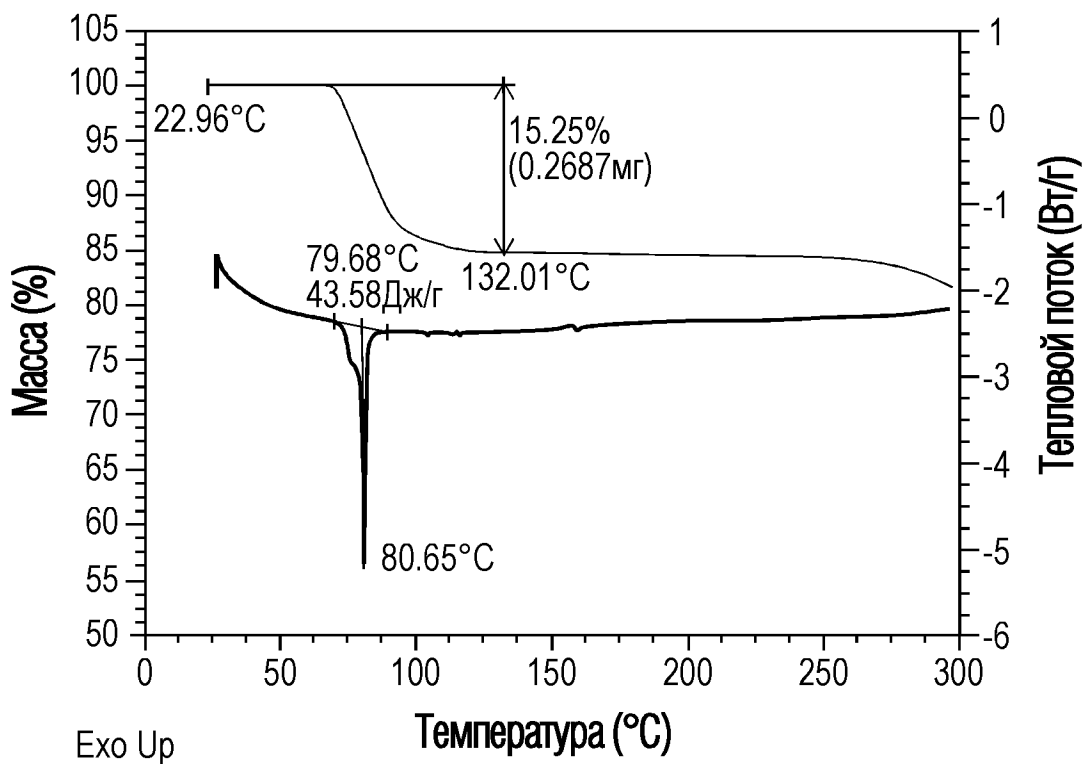
ФИГ. 30



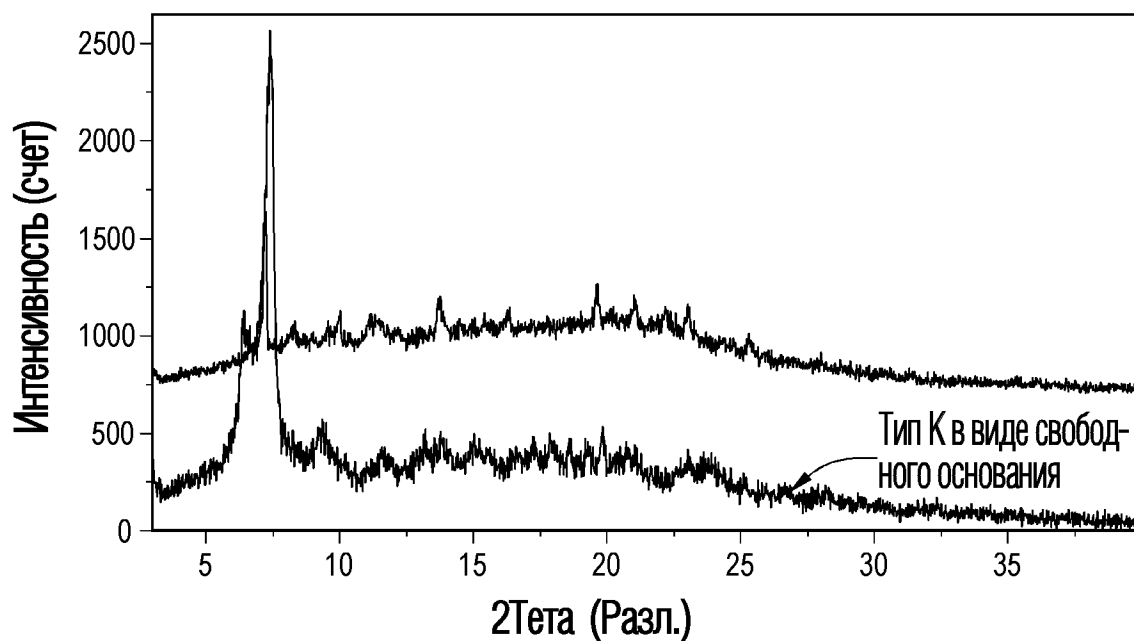
ФИГ. 31



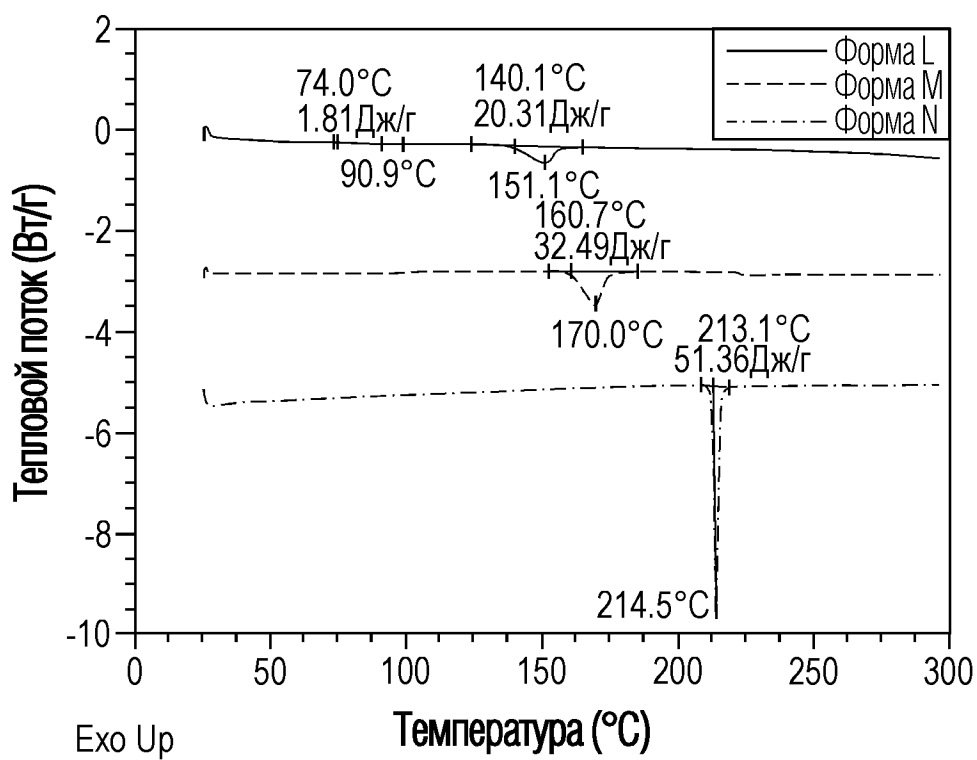
ФИГ. 32



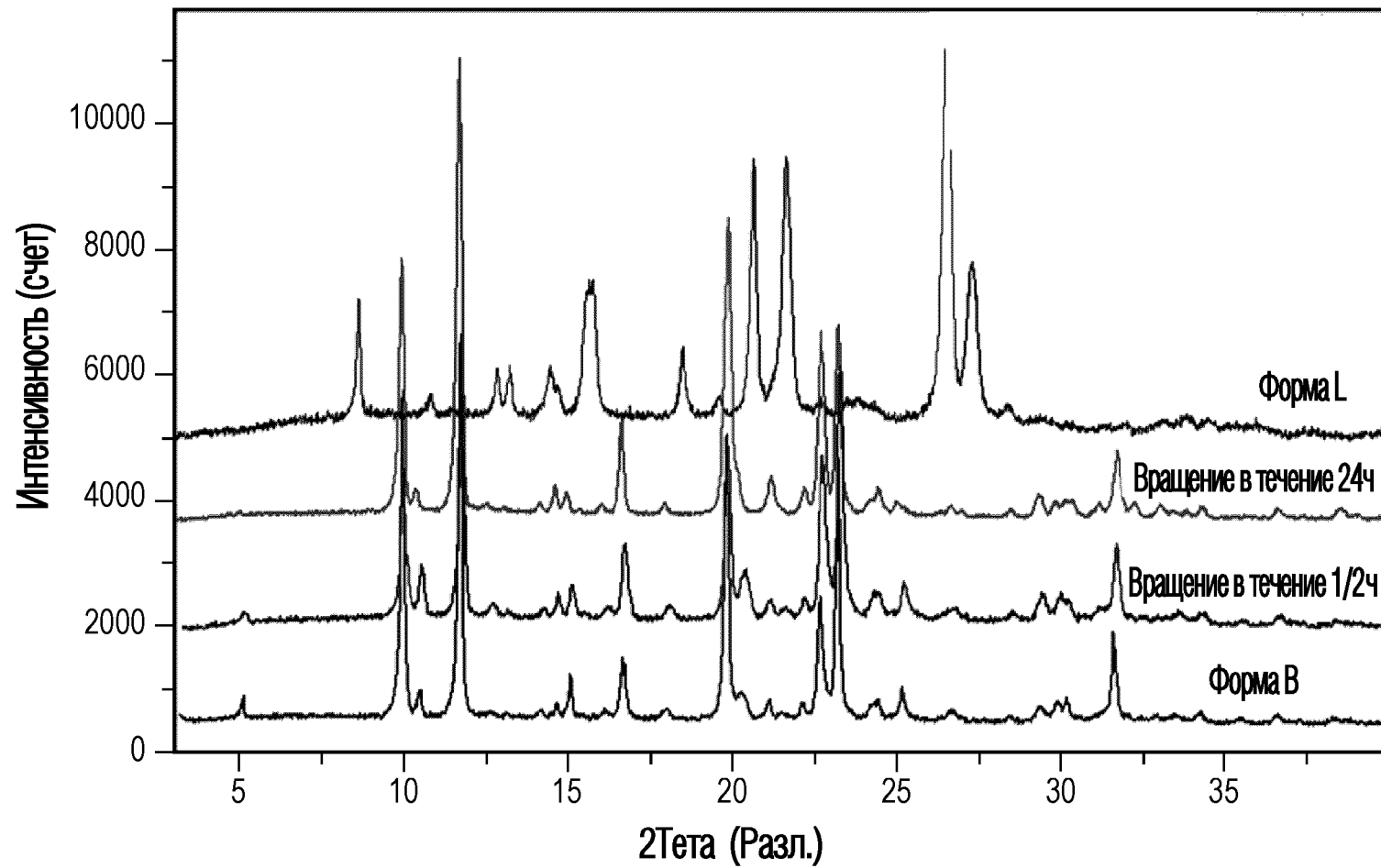
ФИГ. 33



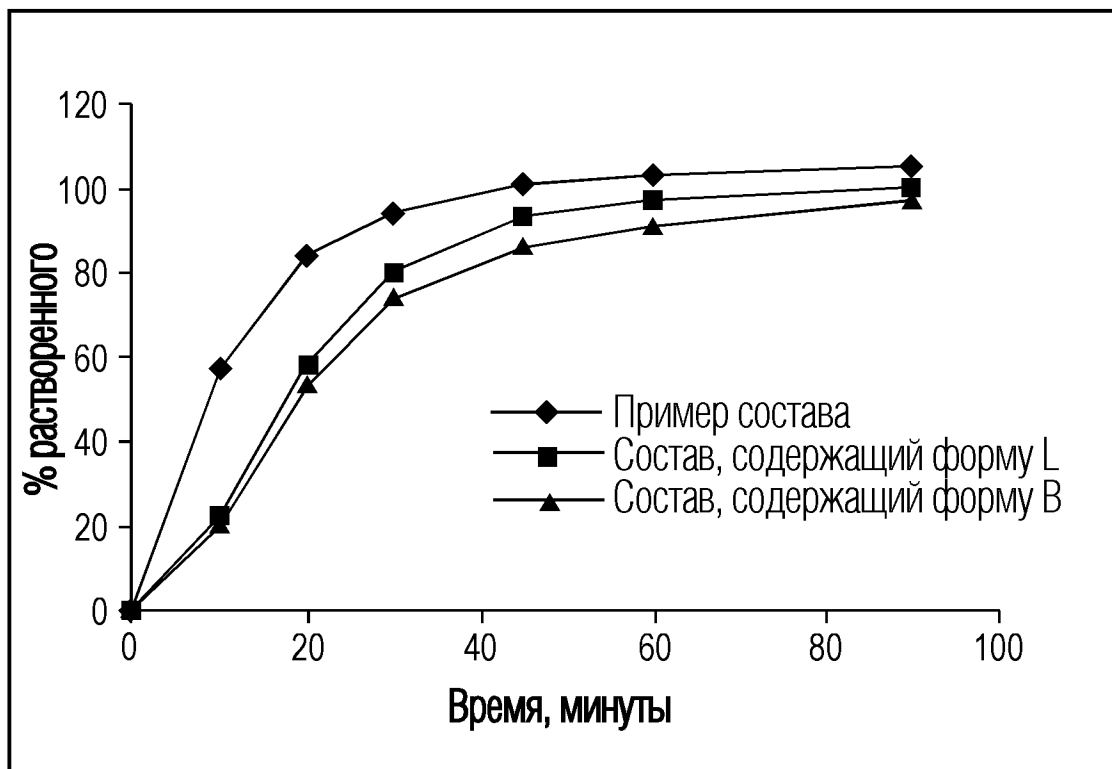
ФИГ. 34



ФИГ. 35



ФИГ. 36



ФИГ. 37