

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290878 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28(22) Дата подачи заявки
2020.09.18

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ T_{yk}2

(31) 62/902,218

(32) 2019.09.18

(33) US

(86) PCT/US2020/051342

(87) WO 2021/055652 2021.03.25

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

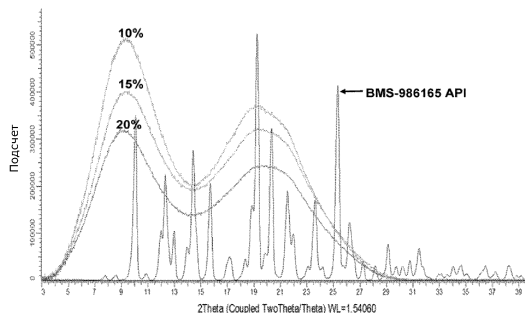
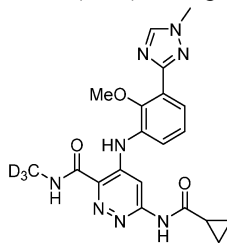
(72) Изобретатель:

Бадави Шериф Ибрагим Фараг
(US), Браун Джонатан Р. (GB), Чой
Кэндис Й., Гезенберг Кристоф
(US), Грей Вивьенн, Джоунс Джон
Винн (GB), Кестур Умеш, Виг
Балвиндер С., Йин Сяотянь С., Зордан
Кристофер А., Блум Кори, Йетс Ян
(US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Стабильные и биодоступные составы и лекарственные формы, содержащие дисперсию (например, высушенную распылением дисперсию) твердого аморфного 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (формула (I); BMS-986165) в твердой полимерной матрице, обеспечиваются для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и псориаз.



A1

202290878

202290878

A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ ТЫК2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лекарственным формам и составам 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида, высокоселективного ингибитора Тук2. Составы и лекарственные формы обеспечивают биодоступность 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида, демонстрируя при этом приемлемую физическую и химическую стабильность, и могут быть использованы для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и псориаз.

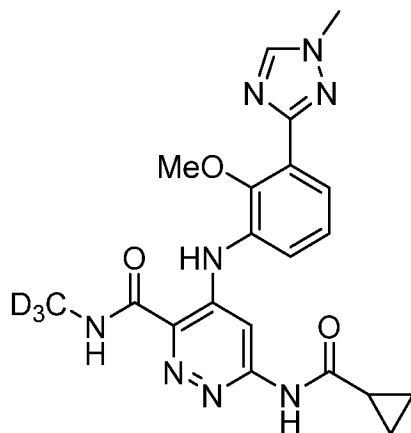
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Тирозинкиназа 2 (Тук2) является членом семейства нерецепторных тирозинкиназ Janus kinase (JAK), и было показано, что она имеет решающее значение в регуляции каскада передачи сигнала на стадиях после рецепторов для IL-12, IL-23 и интерферонов типа I как у мышей (*Ishizaki, M. et al.*, “Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo,” J. Immunol., 187:181–189 (2011); *Prchal-Murphy, M. et al.*, “TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo,” PLoS One, 7:e39141 (2012)), так и у человека (*Minegishi, Y. et al.*, “Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity,” Immunity, 25:745–755 (2006)). Тук2 обеспечивает индуцированное рецептором фосфорилирование относящихся к семейству STAT транскрипционных факторов, служащее важным сигналом, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Мыши с дефицитом Тук2 устойчивы к экспериментальным моделям колита, псориаза и рассеянного склероза, что демонстрирует важность опосредованной Тук2 передачи сигналов при аутоиммунитете и родственных расстройствах (*Ishizaki, M. et al.*, “Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo,” J. Immunol., 187:181–189 (2011); *Oyamada, A. et al.*, “Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the

pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis,” J. Immunol., 183:7539–7546 (2009)).

У человека, экспрессирующие неактивный вариант Tyk2 лица защищены от рассеянного склероза и, возможно, других аутоиммунных заболеваний (*Couturier, N. et al.*, “Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility,” Brain, 134:693–703 (2011)). Исследования геномных ассоциаций показали, что другие варианты Tyk2 связаны с аутоиммунными расстройствами, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что дополнительно демонстрирует важность Tyk2 в аутоиммунитете (*Ellinghaus, D. et al.*, “Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci,” Am. J. Hum. Genet., 90:636–647 (2012); *Graham, D. et al.*, “Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families,” Rheumatology (Oxford), 46:927–930 (2007); Eyre, S. et al., “High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis,” Nat. Genet., 44:1336–1340 (2012)).

BMS-986165 относится к соединению следующей формулы (I)



Формула (I),

которое представляет собой 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида. BMS-986165, который исследуется в целях лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, волчанка, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, воспалительные заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилит, является высокоселективным ингибитором Tyk2-опосредованной передачи сигнала. Он

избирательно связывается с доменом псевдокиназы Tyk2 (JH2) и блокирует опосредованную рецептором активацию Tyk2, стабилизируя регуляторный домен JH2.

BMS-986165 и другие амид-замещенные гетероциклические соединения, применимые в качестве модуляторов ответов IL-12, IL-23 и/или IFN α , способы их получения и способы их применения раскрыты в патенте США № 9505748 B2, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Другие способы синтеза BMS-986165 раскрыты в предварительной заявке на патент США № 62/478,789 и PCT/US2018/025100 (опубликованной как WO 2018/183649), содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

BMS-986165 был синтезирован в кристаллической форме, такой как кристаллическая форма А, как описано в предварительной заявке на патент США № 62/478,789 и PCT/US 2018/025114 (опубликованной как WO 2018/183656), содержания каждой из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, в кристаллической форме В, как описано в предварительной заявке на патент США № 62/678451 и PCT/US2019/034534 (опубликованной как WO 2019/232138), содержания каждой из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, и в кристаллической форме С и в кристаллической форме D, как раскрыто в предварительной заявке на патент США № 62/860439 и PCT/US 2020/036727, содержания каждой из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Разработка подходящих составов и лекарственных форм для BMS-986165 столкнулась с рядом проблем, поскольку попытки разработать составы, обеспечивающие биодоступность соединения после перорального введения, будучи достаточно стабильными при хранении, не увенчались успехом.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в составах и лекарственных формах 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), которые обеспечивают достаточную биодоступность BMS-986165 и одновременно достаточную стабильность BMS-986165 при хранении. В частности, существует

потребность в составах и лекарственных формах, обеспечивающих биодоступность 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), когда BMS-986165 вводят совместно с лекарствами, повышающими pH желудка (например, такими лекарствами, как антациды, антагонисты H₂-рецепторов, и/или ингибиторы протонной помпы). Кроме того, и особенно когда желательно иметь пролонгированное высвобождение BMS-986165 после перорального введения, существует потребность в составах и лекарственных формах, обеспечивающих биодоступность 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165) в отделах желудочно-кишечного тракта (ЖК-тракта), таких как толстая кишка, где доступность воды низкая и/или где нет солей желчных кислот для повышения растворимости лекарственного средства. В то же время, такие составы и лекарственные формы должны обеспечивать достаточную стабильность 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида при хранении. Составы и лекарственные формы по настоящему изобретению удовлетворяют данные и другие потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает составы твердого аморфного BMS-986165, которые являются физически и химически стабильными и которые можно использовать для изготовления лекарственных форм для перорального применения, обеспечивающих биодоступность BMS-986165. Составы включают аморфное свободное основание BMS-986165 и один или несколько полимеров. Составы обеспечивают биодоступность BMS-986165, в том числе, при введении пациентам, принимавшим средства, повышающие pH желудка. В таких условиях с повышенным pH желудка лекарственные формы, содержащие составы, описанные в настоящем документе, проявляют биодоступность, которая сравнима с биодоступностью, обеспечиваемой капсулой с кристаллической солью BMS-986165 HCl или свободным основанием BMS-986165 в растворе для перорального применения. Составы дополнительно демонстрируют превосходную стабильность; например,

капсула с солью BMS-986165 HCl требует охлаждения, чтобы предотвратить превращение соли в форму свободного основания при хранении, тогда как твердые аморфные составы и лекарственные формы BMS-986165 проявляют физическую стабильность при хранении в условиях комнатной температуры. Описанные в настоящем документе составы также подходят для изготовления лекарственных форм с немедленным высвобождением и модифицированным высвобождением.

Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают составы и лекарственные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триazol-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165). Составы и лекарственные формы обеспечивают высвобождение и растворение BMS-986165 в достаточной степени и с достаточно высокой скоростью в средах, имитирующих *in vivo* условия желудочно-кишечного тракта, так что они подходят для применения в качестве составов и лекарственных форм с немедленным высвобождением. Затем такие составы с немедленным высвобождением можно модифицировать для получения лекарственных форм для перорального применения с контролируемым высвобождением BMS-986165.

Варианты осуществления настоящего изобретения также обеспечивают составы с пролонгированным высвобождением, которые можно вводить пациенту один раз в день и которые обеспечивают фармакокинетический профиль для BMS-986165, который сравним или лучше, чем фармакокинетический профиль для BMS-986165, который обеспечивается таблеткой с немедленным высвобождением, принимаемой два раза в день. Составы с пролонгированным высвобождением, как описано в настоящем документе, обеспечивают биодоступность BMS-986165 в областях желудочно-кишечного тракта, таких как толстая кишка, где доступность воды низкая и/или где отсутствуют соли желчных кислот для повышения растворимости лекарственного средства. Такие составы были бы особенно полезны, например, при лечении воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона. С таблетками пролонгированного высвобождения BMS-986165, описанными в настоящем документе, можно улучшить соблюдение пациентом режима лечения и повысить удобство для пациента и/или лица, осуществляющего уход, поскольку пациенту ежедневно дают только одну таблетку.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На ФИГ. 1А и 1В показаны дифрактограммы PXRD для 10%, 15% и 20% BMS-986165 : НРМСАС-Н SDD, как описано в примере С. ФИГ. 1А – начальная; ФИГ. 1В - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH (относительной влажности) в открытом виде.

ФИГ. 2А-С представляют собой SEM-изображения для 10% BMS-986165 : НРМСАС-Н SDD при увеличении в 1500 раз: ФИГ. 2А - начальное; ФИГ. 2В - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в закрытом виде; ФИГ. 2С - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в открытом виде.

ФИГ. 3А–С представляют собой SEM-изображения для 15% BMS-986165 : НРМСАС-Н SDD при увеличении в 1500 раз. ФИГ. 3А - начальное; ФИГ. 3В - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в закрытом виде; ФИГ. 3С - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в открытом виде.

ФИГ. 4А–С представляют собой SEM-изображения для 20% BMS-986165 : НРМСАС-Н SDD при увеличении в 1500 раз. ФИГ. 4А - начальное; ФИГ. 4В - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в закрытом виде; ФИГ. 4С - после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH в открытом виде.

На ФИГ. 5 показаны профили растворения для лекарственных форм, испытанных, как описано в примере Е.

На ФИГ. 6 показаны профили растворения для составов с пролонгированным высвобождением кристаллического свободного основания BMS-986165.

На ФИГ. 7 показаны профили растворения для высушенных распылением составов дисперсий с пролонгированным высвобождением BMS-986165.

На ФИГ. 8 показаны профили растворения высушенных распылением составов дисперсий с пролонгированным высвобождением BMS-986165 с добавлением НРМСАС вне SDD.

На ФИГ. 9 показаны профили растворения для высушенных распылением составов дисперсий с пролонгированным высвобождением BMS-986165, в которых варьировались вязкость полимера, отношение площади поверхности к объему или и то, и другое.

На ФИГ. 10 показаны профили растворения высушенных распылением составов дисперсий с пролонгированным высвобождением BMS-986165, разработанных для дальнейшего клинического исследования.

На ФИГ. 11А показаны средние кривые зависимости концентрации в плазме от времени из перекрестного исследования, в котором сравнивали таблетку BMS-986165 SDD с таблеткой кристаллического свободного основания BMS-986165 у собак, получавших фамотидин натошак. На ФИГ. 11В и 11С представлены отдельные кривые зависимости концентрации в плазме от времени для каждой группы лечения (n=4).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для образования единого варианта осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены, чтобы образовать их подкомбинации.

Составы и лекарственные формы

Настоящее изобретение обеспечивает пероральные лекарственные формы 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), полученные из дисперсий аморфного BMS-986165. Дисперсии обычно содержат аморфный BMS-986165 и один или несколько полимеров. Дисперсии используются для изготовления различных лекарственных форм для перорального введения, включая лекарственные формы, обеспечивающие немедленное высвобождение BMS-986165, и лекарственные формы, обеспечивающие пролонгированное высвобождение BMS-986165.

Используемый в настоящем документе термин «аморфный» относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической.

Аморфное твердое вещество не имеет отчетливой рентгенограммы с резкими максимумами; оно представляет собой термодинамически неравновесный материал, не проявляющий дальнедействующей периодичности. По сравнению с BMS-986165 в кристаллической форме, аморфный BMS-986165 существует в состоянии более высокой энергии; аморфный BMS-986165 обладает более высокой энтропией, энтальпией и свободной энергией Гиббса, чем кристаллический BMS-986165.

Твердая аморфная дисперсия или аморфная дисперсия относится к дисперсии, содержащей лекарство и полимер, где лекарство является некристаллическим. Аморфная дисперсия лекарственного средства может быть приготовлена с помощью различных производственных процессов, таких как сушка распылением, совместное осаждение или экструзия горячего расплава. Высушенная распылением дисперсия (spray-dried dispersion (SDD)) представляет собой однофазную аморфную молекулярную дисперсию лекарственного средства в полимерной матрице; это аморфное твердое вещество, в котором лекарство молекулярно «растворено» в твердой матрице. Высушенную распылением дисперсию можно приготовить путем растворения лекарственного средства и полимера в органическом растворителе с получением раствора с последующей сушкой раствора распылением. Способы приготовления твердых дисперсий аморфного лекарственного средства в полимере раскрыты, например, в патенте США № 9,095,585 и патенте США № 9,468,604, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Твердые дисперсии также описаны, например, в патенте США № 8,263,128.

Отсутствие кристаллического лекарственного средства в аморфной дисперсии может быть охарактеризовано с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (modulated differential scanning calorimetry (mDSC)), порошковой рентгеновской дифракции (powder X-ray diffraction (PXRD)), спектроскопии в ближней инфракрасной области (near infrared spectroscopy (NIR)) или любого другого стандартного аналитического способа. Например, mDSC оценивает тепловые свойства SDD; для аморфной SDD анализ с помощью mDSC даст единую температуру стеклования. mDSC также может обнаруживать разделение кристаллической фазы, поскольку кристаллическая фаза будет показывать уникальный тепловой сигнал. PXRD использует рентгеновские лучи для

определения кристаллической формы в твердых порошках и может использоваться для анализа SDD, например, для подтверждения того, что SDD представляет собой единую аморфную фазу без поддающегося измерению кристаллического материала.

Кристаллическое свободное основание BMS-986165 проявляет pH-зависимую растворимость с низкой растворимостью при $\text{pH} > 4$. Следовательно, кристаллическое свободное основание BMS-986165 проявляет pH-зависимую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. Для составов с немедленным высвобождением такие свойства, зависящие от pH, могут приводить к снижению биодоступности при введении средств, снижающих кислотность, таких как, например, фамотидин или омепразол. В то время как использование формы соли HCl BMS-986165 для составов с немедленным высвобождением смягчает влияние pH, было обнаружено, что составы, приготовленные с формой соли HCl BMS-986165, превращаются в форму свободного основания BMS-986165 во время тестирования стабильности. В то время как использование высокоэнергетической аморфной формы свободного основания BMS-986165 помогает решить вышеуказанные проблемы, создание аморфной формы BMS-986165 сопряжено с другими проблемами, включая обеспечение физической стабильности аморфной формы во время хранения и поддержание пересыщения соединения во время растворения в желудочно-кишечном тракте.

Настоящее изобретение обеспечивает составы дисперсий аморфного BMS-986165 с улучшенной растворимостью и биодоступностью по сравнению с кристаллической формой свободного основания BMS-986165, с приемлемой физической и химической стабильностью. Например, высушенная распылением дисперсия аморфного BMS-986165 в полимерной матрице имеет более высокую кинетическую растворимость по сравнению с BMS-986165 в кристаллической форме. Более высокая растворимость аморфного BMS-986165 в высушенной распылением дисперсии имеет преимущество в поддержании биодоступности при дозировании средств, снижающих кислотность, а также при доставке в области желудочно-кишечного тракта, такие как толстая кишка, где доступность воды низкая и/или где нет желчных солей присутствуют для повышения растворимости препарата. Кроме того, полимер в дисперсии ограничивает осаждение BMS-986165 после растворения лекарственного средства и, таким образом, помогает поддерживать

пересыщенный раствор после растворения аморфной формы BMS-986165. Аморфный BMS-986165 в высушенной распылением дисперсии также проявляет физическую стабильность, например, соединение остается в аморфной форме и практически не кристаллизуется при хранении.

Хотя диспергирование лекарственного средства в полимере может повысить концентрацию или биодоступность лекарственного средства *in vivo*, количество полимера, которое можно использовать, ограничено требованиями к общей массе лекарственной формы для перорального применения. Другими словами, преимущества биодоступности при уменьшении отношения лекарственного средства к полимеру (такие, что массовый % лекарственного средства ниже, чем массовый % полимера в составе) могут быть компенсированы недостатками, связанными с использованием большего количества полимера в лекарственной форме для перорального применения. Например, когда желательна доставка конкретной дозы в одной таблетке или капсуле, использование низкого отношения лекарственного средства к полимеру может привести к получению таблетки или капсулы с большой общей массой, которая будет слишком большой для проглатывания. Процент загрузки лекарственным средством должен быть достаточно высоким, чтобы можно было изготавливать пероральные лекарственные формы приемлемого размера для желаемой дозировки. В то же время лекарственные формы с относительно высоким процентом загрузки лекарственного средства могут быть более склонны к кристаллизации лекарственного средства.

Настоящее изобретение обеспечивает составы и лекарственные формы, содержащие дисперсии аморфного BMS-986165, причем составы и лекарственные формы достигают желаемых свойств биодоступности и стабильности, в то же время удовлетворяя физическим требованиям лекарственных форм для перорального применения. Например, более высокая растворимость аморфного BMS-986165 в высушенной распылением дисперсии повышает биодоступность препарата, в том числе при приеме с препаратами, повышающими pH желудка; высушенные распылением дисперсии аморфного BMS-986165 также химически и физически стабильны при хранении, и их можно приготовить в желаемых дозированных количествах в виде проглатываемых лекарственных форм.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают дисперсию, в которой процентное соотношение по массе (масс./масс.%) BMS-986165 (аморфного) и полимера находится в диапазоне от около 3% до около 80% BMS-986165 и от около 97% до около 20% полимера. В дополнительных вариантах осуществления обеспечивается дисперсия, в которой масс./масс.% BMS-986165 и полимера находится в диапазоне от около 4% до около 50% BMS-986165 и от около 96% до около 50% полимера. В других вариантах осуществления масс./масс.% BMS-986165 находится в диапазоне от около 5% до около 25% BMS-986165 и от около 95% до около 75% полимера. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления обеспечивается дисперсия, в которой масс./масс.% BMS-986165 и полимера составляет около 25% BMS-986165 и около 75% полимера. В других вариантах осуществления масс./масс.% BMS-986165 и полимера составляет около 15% BMS-986165 и около 85% полимера или около 10% BMS-986165 и около 90% полимера.

Полимерный исходный материал, подходящий для образования полимерной матрицы дисперсий (например, высушенных распылением дисперсий), как описано в настоящем документе, включает: гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC; также известную как гипромеллоза), такую как HPMC Е3; гидроксипропилцеллюлозу (HPC); метилцеллюлозу (MC); фталат гипромеллозы (HPMC-P); фталат ацетата целлюлозы; ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS; также называемый ацетат-сукцинатом гипромеллозы), такой как марки HPMCAS L, M и H; Eudragit® L100-55; сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон); поливинилпирролидон (PVP); сополимеры на основе полиметакрилата; и сополимеры на основе поливинилкапролактама. Предпочтительно полимер, выбранный для образования полимерной матрицы, представляет собой HPMCAS, и предпочтительным сортом данного полимера является HPMCAS H-grade.

В некоторых вариантах осуществления сушка распылением используется для получения аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, для изготовления состава 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид. Состав может быть затем использован для составов и лекарственных форм с немедленным высвобождением или может быть использован для изготовления составов и лекарственных форм с модифицированным или контролируемым высвобождением.

Соответственно, дисперсия по настоящему изобретению может быть объединена с одним или несколькими другими вспомогательными веществами. Когда используется обработанная грануляция, вспомогательное вещество может быть добавлено до грануляции (и, таким образом, быть интрагранулярным) и/или может быть добавлено после грануляции (и, таким образом, быть экстрагранулярным).

Например, составы дисперсии по настоящему изобретению могут содержать ингибиторы кристаллизации. Ингибиторы кристаллизации, подходящие для описанных в настоящем документе составов, включают целлюлозные полимеры, такие как НРМС, НРМСС и гидроксипропилцеллюлоза (НРС), и виниловые полимеры, такие как РVP. Примеры ингибиторов кристаллизации, подходящих, в частности, для составов с пролонгированным высвобождением, как описано в настоящем документе, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС; также называемую гипромеллозой), такую как НРМС Е3; фталат гипромеллозы (НРМС-Р); ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС; также называемый ацетат-сукцинатом гипромеллозы), такой как марки НРМСАС L, М и Н; Eudragit® L100-55; сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон); и поливинилпирролидон (РVP). В предпочтительных вариантах осуществления ингибитором кристаллизации является НРМСАС. Ингибитор кристаллизации может быть включен в дисперсию или может быть добавлен вне дисперсии.

Другие вспомогательные вещества, которые могут быть включены в составы дисперсии, описанные в настоящем документе, включают вещества, контролирующие высвобождение. Например, полимер, контролирующий высвобождение, может быть смешан с аморфной дисперсией BMS-986165 или нанесен на нее для получения состава с пролонгированным высвобождением. Одним типом лекарственной формы с пролонгированным высвобождением является лекарственная форма для перорального применения (такая как таблетка), содержащая дисперсию, смешанную с полимером, контролирующим высвобождение (и другими вспомогательными веществами).

Соответственно, в настоящем изобретении также обеспечен состав для пролонгированного высвобождения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-

карбоксиамида (BMS-986165), причем состав включает: внутреннюю фазу, включающую дисперсию (например, высушенную распылением дисперсию) аморфного BMS-986165 в полимерной матрице; и внешнюю фазу, содержащую полимер, контролирующий высвобождение. Состав может быть в форме, подходящей для перорального введения пациенту, включая пилюли, капсулы, таблетки, пленки, сиропы и порошки. Предпочтительно препарат имеет форму таблетки.

Несмотря на преимущества аморфного лекарственного средства по сравнению с кристаллическим лекарственным средством, как описано выше, существуют по меньшей мере две существенные проблемы, связанные с разработкой состава с пролонгированным высвобождением, который содержит SDD аморфного BMS-986165, смешанную с полимером, контролирующим высвобождение (и другими вспомогательными веществами). Во-первых, может быть неполное высвобождение лекарственного средства из состава с пролонгированным высвобождением из-за полимера, контролирующего высвобождение в составе; такое неполное высвобождение может привести, например, к доставке пациенту недостаточного количества лекарственного препарата. Во-вторых, кристаллизация препарата может происходить: внутри самой высушенной распылением дисперсии (внутренняя фаза); в составе с пролонгированным высвобождением, но вне SDD как таковой (внешняя фаза); и/или после высвобождения из состава с пролонгированным высвобождением. Настоящее изобретение направлено на решение первой проблемы путем создания составов с пролонгированным высвобождением, в которых подходящий полимерный материал выбран в качестве полимера, контролирующего высвобождение, и вязкость полимерного материала выбрана так, чтобы обеспечить желаемую скорость высвобождения лекарственного средства. Что касается второй проблемы, чтобы сохранить преимущества аморфной формы, настоящее изобретение предусматривает, что ингибитор кристаллизации находится в составе с пролонгированным высвобождением, но вне высушенной распылением дисперсии как таковой, чтобы уменьшить или предотвратить кристаллизацию лекарственного средства. Благодаря настоящему изобретению, в клинику могут быть предоставлены составы, содержащие аморфный BMS-986165 с настраиваемой скоростью высвобождения и сохраняющие преимущества аморфной формы.

Полимеры, контролирующие высвобождение, которые можно использовать в составах с пролонгированным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают природные полимеры, синтетические биоразлагаемые полимеры и синтетические небiorазлагаемые полимеры, как будет очевидно специалисту в данной области техники в свете настоящего изобретения. Примеры полимеров, контролирующих высвобождение, включают метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, альгинат натрия, хитозан, желатин, трагакант, ксантан и их смеси. НРМС является предпочтительным полимером, контролирующим высвобождение, для составов с пролонгированным высвобождением, описанных в настоящем документе. Когда НРМС выбрана в качестве полимера, контролирующего высвобождение, она предпочтительно имеет вязкость в диапазоне от 80 сП до 120000 сП. Вязкость полимера можно измерить с помощью ряда различных вискозиметров, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления составы дисперсии с пролонгированным высвобождением включают один или несколько ингибиторов кристаллизации. Для составов с пролонгированным высвобождением, которые имеют внутреннюю фазу и внешнюю фазу, ингибитор кристаллизации может быть предусмотрен во внутренней фазе и/или во внешней фазе в составах. Подходящие ингибиторы кристаллизации обсуждались выше.

Любой из составов с немедленным и пролонгированным высвобождением 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида, как описано в настоящем документе, может включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для изготовления пилюль, капсул, таблеток, пленок, сиропов, порошков и т.д. Например, в составы могут быть включены обычные матричные материалы, наполнители, разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества и/или консерванты. Примеры матричных материалов, наполнителей или разбавителей включают лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция, дикальцийфосфат и крахмал. Примеры связующих веществ включают

метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, желатин, крахмал, камеди, такие как гуаровая камедь, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные заменители сахара и трагакант или альгинат натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное. Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, олеат натрия и т.п. Примеры консервантов включают сульфиты (антиоксидант), хлорид бензалкония, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт и бензоат натрия. Также могут быть использованы красители.

В некоторых вариантах осуществления дисперсию по настоящему изобретению изготавливают в виде таблетки, содержащей дисперсию в диапазоне массовых процентов от 10 до 50%, например, 10% масс./масс., 15% масс./масс., 20% масс./масс. или 25% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 15% таблетки по массе составляет дисперсия. В некоторых вариантах осуществления дисперсия составляет 20% таблетки по массе.

В дополнительных вариантах осуществления таблетка содержит один или несколько наполнителей, например, лактозу и/или микрокристаллическую целлюлозу, в диапазоне от 50 до 80% общей массы состава. В некоторых вариантах осуществления общее количество наполнителей составляет по меньшей мере 60% масс./масс. и в дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере 70% масс./масс. состава. В конкретных вариантах осуществления состав дисперсии содержит лактозу и микрокристаллическую целлюлозу, которые вместе составляют по меньшей мере 70% масс./масс. состава. В дополнительных вариантах осуществления соотношение микрокристаллическая целлюлоза:лактозный наполнитель составляет 50:50; в других вариантах осуществления соотношение микрокристаллическая целлюлоза:лактозный наполнитель составляет 70:30.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма в виде таблетки по изобретению содержит разрыхлитель (например, кросповидон, кроскармеллозу и т.д.) в диапазоне массовых процентов от 3 до 10%, таком как, например, 5%. В вариантах осуществления разрыхлителем является кроскармеллоза. При использовании процесса грануляции разрыхлитель может быть интрагранулярным,

экстрагранулярным или и тем и другим. Например, таблетка может содержать кроскармеллозу 5% масс./масс. (50:50 интрагранулярная:экстрагранулярная).

В дополнительных вариантах осуществления лекарственная форма в виде таблетки содержит смазывающее вещество, например, стеарат магния, в диапазоне массовых процентов от 0,25 до 2,0%, например, 0,25%, 0,5% или 0,75%.

Фраза «фармацевтически приемлемый», используемая в данном документе, относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Составы и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут содержать от около 1 мг до около 100 мг BMS-986165 или от около 1 мг до около 40 мг BMS-986165, например, 3 мг, 6 мг, 12 мг, 15 мг или 36 мг BMS-986165. В вариантах осуществления составы и лекарственные формы содержат от 12 мг до 36 мг BMS-986165. В вариантах осуществления таблетка в 100 мг содержит около 3 мг BMS-986165, таблетка в 200 мг содержит около 6 мг BMS-986165 и таблетка в 400 мг содержит около 12 мг BMS-986165. В вариантах осуществления таблетка с пролонгированным высвобождением в 300 мг содержит 15 мг BMS-986165, и такую таблетку можно давать пациенту один раз в день.

Синтез и производство

BMS-986165 и другие амид-замещенные гетероциклические соединения, применимые в качестве модуляторов ответов IL-12, IL-23 и/или IFN α , способы их получения и способы их применения раскрыты в патенте США № 9,505,748 B2, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Другие способы синтеза BMS-986165 раскрыты в предварительной заявке на патент США № 62/478,789 и PCT/US2018/025100 (опубликованной как WO 2018/183649), содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Аморфные дисперсии по настоящему изобретению могут быть приготовлены экструзией горячего расплава, лиофилизацией или сушкой распылением. В

некоторых вариантах осуществления используются процедуры распылительной сушки.

Как правило, высушенная распылением дисперсия (spray-dried dispersion (SDD)) твердого аморфного BMS-986165, молекулярно растворенного в твердой полимерной матрице, может быть получена путем растворения BMS-986165 и полимера (такого как HPMCAS) в органическом растворителе (или в смеси растворителей, такой как смесь ацетона и воды) для получения раствора или суспензии с последующей распылительной сушкой раствора или суспензии. Дальнейшее описание подходящих стадий синтеза SDD в соответствии с настоящим изобретением представлено в разделе «Примеры» настоящего документа. Другие технологии производства, такие как технологии, раскрытые в патенте США № 9,468,604, могут быть использованы для получения высушенной распылением дисперсии BMS-986165 в полимерной матрице и будут очевидны специалисту в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления процесс получения твердой дисперсии включает: (1) добавление, по меньшей мере, лекарственного средства и полимера для образования раствора или суспензии, (2) направление раствора или суспензии в устройство для распылительной сушки и распыление раствора или суспензии в капли в аппарате для распылительной сушки, (3) приведение капель в контакт с сушильным газом, что приводит к отверждению частиц, и (4) сбор частиц.

Описанные в настоящем документе дисперсии можно таблетировать с использованием оборудования и способов, доступных в данной области техники. Таблетки могут быть изготовлены, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления наполнителя, смазки и разрыхлителя и прессования в таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетки по настоящему изобретению получают способом сухой грануляции. Процессы прямого прессования также могут быть использованы для получения таблеток, как описано в настоящем документе.

Несколько производственных параметров могут влиять на свойства лекарственной формы в виде таблеток. К таким параметрам относятся давление уплотнения, твердая фракция и целевая прочность на растяжение. Давление

уплотнения относится к приложенной силе уплотнения, деленной на площадь, к которой прикладывается сила. Твердая фракция таблетки показывает, какая часть таблетки твердая, но не пористая. Твердую фракцию (которую можно выразить как $\text{твердая фракция} = 1 - \text{пористость}$) можно рассчитать путем деления кажущейся или объемной плотности таблетки на истинную плотность материала. Как правило, применение большего давления прессования приводит к более высокому содержанию твердых частиц, и более высокое содержание твердых частиц обычно соответствует более высокой прочности таблетки. Прочность таблетки на разрыв относится к силе, необходимой для того, чтобы заставить таблетку расколоться или сломаться. Прочность таблетки на растяжение рассчитывается исходя из прочности таблетки на разрыв и размеров таблетки. Лекарственная форма в виде таблетки по настоящему изобретению проявляет подходящую ломкость и прочность на растяжение, при этом все еще обеспечивая желаемые характеристики растворения.

Описание производства составов таблеток, включая составы таблеток с пролонгированным высвобождением, содержащих высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, изложено в разделе «Примеры» настоящего документа. Другие способы синтеза, такие как раскрытые в патенте США № 9,713,594, могут быть использованы для производства составов таблеток с пролонгированным высвобождением, содержащих высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, и будут очевидны для обычного специалиста в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления дисперсию, содержащую заданный массовый процент лекарственного средства, используют для изготовления таблеток с различной дозировкой. Например, дисперсия, которая представляет собой 15 масс.% аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, может быть использована для изготовления таблеток, содержащих 1 мг, 3 мг, 6 мг и/или 12 мг BMS-986165. Примерные массы таблеток, соответствующие каждой из таких дозировок 1 мг, 3 мг, 6 мг и 12 мг BMS-986165, составляют: 50 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг, соответственно.

Растворение

Составы дисперсий и лекарственные формы, полученные из них, можно использовать для обеспечения немедленного высвобождения и/или модифицированного высвобождения BMS-986165 в желудочно-кишечном тракте. Такое высвобождение можно исследовать с помощью анализов растворения *in vitro*. Такие анализы включают микроцентрифужный тест переноса буфера из желудка в кишечник, который можно использовать для измерения повышения концентрации лекарственного средства, обеспечиваемого дисперсией, содержащей аморфный BMS-986165, по сравнению с растворимостью при насыщении кристаллической формы лекарственного средства. В микроцентрифужном тесте лекарство дозируют в микроцентрифужную пробирку, содержащую среду, pH которой отражает pH желудка натощак. После 30-минутного воздействия желудочной среды образец переносят в среду с более высоким pH, которая отражает pH кишечника. Затем измеряют концентрацию лекарственного средства в желаемый момент времени или моменты времени (например, через 90 минут после первого введения лекарственного средства в желудочную среду). Измеряемое лекарственное средство может состоять из свободного лекарственного средства, лекарственного средства в мицеллах и/или лекарственного средства, суспендированного в растворе в виде коллоидов лекарственного средства/полимера. Ультрацентрифужный тест также можно проводить в несколько моментов времени во время микроцентрифужного теста для определения присутствующих видов растворенного лекарственного средства; Ультрацентрифужный тест включает стадию центрифугирования при 300000 g для удаления любых коллоидных частиц, которые могут присутствовать, оставляя только свободное лекарство и лекарство в мицеллах. Другим тестом на растворение является тест на растворение P_{ion} при переносе буфера из желудка в кишечник. Другие тесты на растворение, такие как тесты по способу USP и биорелевантные тесты на растворение, которые были описаны в литературе, также могут быть использованы.

В некоторых вариантах осуществления под немедленным высвобождением понимается высвобождение по меньшей мере около 80% заявленной на этикетке дозы в течение около 60 минут в условиях, имитирующих работу желудка натощак. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 80% дозы,

заявленной на этикетке, высвобождается через около 30 минут в условиях, имитирующих работу желудка натошак; в дополнительных вариантах осуществления по меньшей мере около 80% дозы, заявленной на этикетке, высвобождается через около 15 минут (например, через около 5 минут, через около 10 минут) в условиях, имитирующих работу желудка натошак. В дополнительных вариантах осуществления такое высвобождение достигается в условиях, имитирующих условия с повышенным pH желудка.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно обеспечить модифицированное высвобождение BMS-986165. Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают лекарственные формы, демонстрирующие контролируемое высвобождение BMS-986165 после перорального введения. Например, лекарственные формы могут высвобождать лекарство в течение периода времени, продолжающегося до около 2–8 часов после перорального приема. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы могут высвобождать лекарство в течение до около 24 часов после перорального введения. Скорость высвобождения, обеспечиваемая такими лекарственными формами, может быть относительно равномерной или постоянной во времени или может изменяться во времени. В дополнительных вариантах осуществления лекарственные формы обеспечивают отсроченное высвобождение (например, энтеросолюбильное высвобождение) лекарственного средства. Условия, при которых высвобождается лекарство, и скорость, с которой лекарство высвобождается из таких лекарственных форм с модифицированным высвобождением, можно оценить в тестах на растворение, таких как тесты, описанные выше и в примерах.

Стабильность

Составы и лекарственные формы по настоящему изобретению обеспечивают физическую и химическую стабильность аморфного BMS-986165 во время обработки и при хранении. Например, в некоторых вариантах осуществления составы дисперсий и лекарственные формы по изобретению демонстрируют приблизительно 10% или менее кристаллизации от общего количества BMS-986165 после хранения составов и лекарственных форм в течение по меньшей мере около

одного месяца (например, в течение трех месяцев или шести месяцев) при температуре 40 °C и 75% RH (relative humidity (относительной влажности)) в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере. В некоторых вариантах осуществления составы дисперсий и лекарственные формы по изобретению демонстрируют менее чем около 10% кристаллизации, например, менее чем около 5% кристаллизации, менее чем около 2% кристаллизации или менее чем около 1% кристаллизации BMS-986165 при хранении при температуре 40 °C и 75% RH в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение по меньшей мере около одного месяца. В дополнительных вариантах осуществления составы дисперсий и лекарственные формы демонстрируют степень кристаллизации менее чем около 10%, например, менее чем около 5% кристаллизации, менее чем около 2% или менее чем около 1% кристаллизации BMS-986165, при хранении при температуре 40 °C / 75% RH в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение по меньшей мере около трех месяцев или, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере около шести месяцев. В настоящем изобретении также обеспечиваются составы и лекарственные формы, содержащие аморфный BMS-986165, где аморфная форма демонстрирует степень кристаллизации менее чем около 10%, такую как, например, менее чем около 5% кристаллизации, менее чем около 2% кристаллизации или менее чем около 1% кристаллизации - когда составы и лекарственные формы хранятся при 50 °C / 75% RH в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около трех месяцев или по меньшей мере около шести месяцев. В дополнительных вариантах осуществления составы дисперсий и лекарственные формы по изобретению демонстрируют менее чем около 10% кристаллизации, например, менее чем около 5% кристаллизации, менее чем около 2% кристаллизации или менее чем около 1% кристаллизации BMS-986165 при хранении при температуре 25 °C / 60% RH (относительной влажности) в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере трех месяцев или по меньшей мере шести месяцев. Процент кристаллизации можно оценить способами, известными в данной области техники и описанными в настоящем документе (например, PXRD, среди прочих).

Например, некоторые варианты осуществления изобретения обеспечивают дисперсию, содержащую 15% аморфного BMS-986165 : 85% HPMCAS-H, где аморфный BMS-986165 остается некристаллическим в течение шести месяцев хранения при 40°C и 75% относительной влажности (в открытом контейнере или в закрытом контейнере), как определено с помощью PXRD и/или SEM.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления BMS-986165 в дисперсиях, обеспеченных в настоящем документе, подвергается деградации менее чем на 5%, менее чем на 3%, менее чем на 2% или менее чем на 1% при хранении дисперсий или лекарственных форм, содержащих дисперсии, в любых условиях, описанных выше, в течение периода времени от по меньшей мере одного месяца до по меньшей мере шести месяцев.

Биодоступность

Для перорально вводимого лекарственного препарата всасывание лекарственного средства обычно зависит от скорости и степени высвобождения лекарственного вещества из лекарственного препарата, растворения или солюбилизации лекарственного вещества в физиологических условиях желудочно-кишечного тракта и проникновения лекарственного средства через кишечную оболочку. Обычная или стандартная лекарственная форма, содержащая лекарственное средство с плохой растворимостью, скорее всего, не обеспечит достаточной солюбилизации лекарственного средства для всасывания достаточного количества лекарственного средства в кровоток, так что терапевтические уровни лекарственного средства достигаются в кровотоке и ткани-мишени. Хотя BMS-986165 демонстрирует плохую растворимость, составы и лекарственные формы по настоящему изобретению обеспечивают желаемые уровни солюбилизации и, следовательно, абсорбции лекарственного средства, обеспечивая при этом другие желательные свойства (например, стабильность при хранении, возможность проглатывания лекарственных форм и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления введение лекарственной формы, содержащей твердую аморфную дисперсию BMS-986165, приводит к улучшению биодоступности BMS-986165 по сравнению с введением такой же дозы BMS-986165 в лекарственной форме, содержащей кристаллический состав лекарственного

средства. Относительная биодоступность лекарственного средства может быть проверена *in vivo* на животных или людях с использованием обычных способов проведения такого определения.

Например, тест *in vivo*, такой как перекрестное исследование, может быть использован для определения того, обеспечивает ли лекарственная форма повышенную относительную биодоступность по сравнению с контролем. В перекрестном исследовании *in vivo* «тестируемая композиция» дозируется половине группы испытуемых (животных или людей), и после соответствующего периода вымывания (например, одна неделя) тем же испытуемым дозируется "контрольная композиция", содержащая эквивалентное количество препарата, содержащегося в «тестируемой композиции». Другая половина группы получает сначала контрольную композицию и затем тестируемую композицию. Относительную биодоступность измеряют как концентрацию в крови (сыворотке или плазме) в зависимости от площади под кривой (AUC), определенной для тестируемой композиции, деленную на AUC в крови, обеспечиваемой контрольной композицией. Предпочтительно данное соотношение тест/контроль определяют для каждого субъекта и затем отношения усредняют по всем субъектам исследования. Определение AUC может быть выполнено путем построения графика концентрации лекарственного средства в сыворотке или плазме по оси ординат (ось Y) в зависимости от времени по оси абсцисс (ось X). Определение AUC является хорошо известной процедурой и описано, например, в Welling, «Pharmacokinetics Processes and Mathematics», ACS Monograph 185 (1986).

В некоторых вариантах осуществления относительная биодоступность тестируемой композиции (например, лекарственной формы, содержащей аморфную дисперсию BMS-986165, как описано в настоящем документе) составляет по меньшей мере 1,25 по сравнению с контрольной композицией, как описано выше (AUC, обеспечиваемая тестируемой композицией, превышает по меньшей мере в 1,25 раза AUC, обеспечиваемую контрольной композицией). В дополнительных вариантах осуществления относительная биодоступность тестируемой композиции составляет по меньшей мере 2,0 по сравнению с контрольной композицией, содержащей кристаллическую форму лекарственного средства.

Биодоступность двух составов или лекарственных форм также можно сравнить с использованием тестирования растворения *in vitro* в качестве косвенного показателя биодоступности *in vivo*. Например, тест на растворение в желудочно-кишечной среде можно использовать для имитации условий *in vivo* в желудочно-кишечном тракте и для оценки количества свободного лекарственного средства, обеспечиваемого данным составом или лекарственной формой. Можно использовать другие тесты на растворение, такие как тест, описанный в примере Е.

В некоторых вариантах осуществления на биодоступность BMS-986165, обеспечиваемую лекарственными формами, описанными в настоящем документе, существенно не влияют лекарственные средства, повышающие pH желудка, такие как антациды, антагонисты H₂-рецепторов и ингибиторы протонной помпы. Например, в то время как введение ингибитора протонной помпы (или другого средства, повышающего pH желудка) может влиять на pH желудка, растворимость аморфного BMS-986165 в дисперсиях, описанных в настоящем документе, менее склонна к pH-эффекту по сравнению с растворимостью свободного основания кристаллического BMS-986165. Таким образом, введение лекарственной формы, содержащей дисперсию аморфного BMS-986165, может обеспечить биодоступность BMS-986165 для пациентов, которым также вводят ингибитор протонной помпы (или другое средство, повышающее pH). Соответственно, некоторые варианты осуществления изобретения обеспечивают лекарственную форму для перорального применения, содержащую аморфную BMS-986165, диспергированную в полимерной матрице, при этом биодоступность BMS-986165 из лекарственной формы для перорального применения изменяется не более чем на 25%, не более чем на 20%, не более чем на 15% или не более чем на 10% при одновременном введении с лекарственной формой средства, повышающего pH желудка (например, ингибитора протонной помпы). Одновременное введение в данном контексте относится к субъекту, получающему как средство, повышающее pH желудка (например, ингибитор протонной помпы), так и лекарственную форму диспергированного аморфного BMS-986165. Средство (например, ингибитор протонной помпы) и лекарственная форма BMS-986165 могут быть введены в один и тот же день или в течение, например, трехдневного периода. Например, введение средства (к примеру, ингибитора протонной помпы) может проводиться в течение

периода 3 дней, 2 дней или 1 дня или в те же дни, что и введение лекарственной формы BMS-986165. Одновременное введение включает все такие периоды времени введения средства, повышающего pH желудка (например, ингибитора протонной помпы) и лекарственной формы в виде твердой дисперсии BMS-986165.

Влияние средства, повышающего pH желудка, или средства, снижающего кислотность (например, ингибитора протонной помпы) на биодоступность, можно оценить в исследовании, в котором лекарственную форму BMS-986165 вводят первой группе испытуемых (животные или люди), которым также не вводят средство, повышающее pH, в то время как ту же лекарственную форму BMS-986165 вводят второй группе испытуемых, где субъектам из данной второй группы одновременно вводят средство, повышающее pH; после соответствующего периода вымывания первой группе затем вводят лекарственную форму BMS-986165 вместе со средством, повышающим pH, тогда как второй группе вводят лекарственную форму BMS-986165 без одновременного введения средства, повышающего pH. Таким образом, каждый субъект будет иметь два значения AUC (одно значение AUC, полученное при приеме средства, повышающего pH или снижающего кислотность, другое значение AUC, полученное при отсутствии приема средства), и данные значения AUC можно сравнить для каждого субъекта. Например, можно получить соотношение AUC для каждого субъекта и затем можно усреднить соотношения для всех субъектов в исследовании. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение, полученное таким способом, находится в диапазоне от 0,75 до 1,25.

Настоящее изобретение также обеспечивает составы и лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, в которых однократное введение может обеспечить биодоступность, подобную биодоступности, обеспечиваемой составом или лекарственной формой с немедленным высвобождением, вводимыми несколько раз в течение дня, для доставки того же общего количества лекарственного средства, что и в составе или лекарственной форме с пролонгированным высвобождением. Например, таблетка с пролонгированным высвобождением, содержащая определенную дозу BMS-986165, может назначаться пациенту один раз в день, чтобы обеспечить фармакокинетический профиль лекарственного средства, сравнимый с фармакокинетическим профилем лекарственного средства,

обеспечиваемого препаратом с немедленным высвобождением при приеме таблетки два раза в день.

Способы лечения

Аутоиммунные или аутовоспалительные заболевания, которые можно лечить с использованием описанных в настоящем документе лекарственных форм или составов, включают псориаз (например, бляшечный псориаз), псориатический артрит, волчанку, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, воспалительные заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилоартрит.

Лекарственные формы могут вводиться перорально. Предпочтительно лекарственная форма представляет собой таблетку. Таблетки могут содержать от около 1 мг до около 100 мг лекарственного средства (BMS-986165) или от около 1 мг до около 40 мг лекарственного средства, например, 6 мг, 12 мг, 15 мг или 36 мг. Например, в некоторых вариантах осуществления таблетка в 300 мг представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую 15 мг лекарственного средства, и назначается один раз в день для лечения псориаза.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению высушенной распылением дисперсии аморфного BMS-986165 в полимерной матрице для приготовления лекарственного средства для лечения аутоиммунного или аутовоспалительного заболевания, такого как воспалительные заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и псориаз.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения аутоиммунного или аутовоспалительного заболевания (например, воспалительных заболеваний кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и псориаза) у пациента включают: введение пациенту состава для пролонгированного высвобождения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), содержащего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, контролирующий высвобождение.

Изобретение также относится к способам лечения воспалительного заболевания кишечника или псориаза у пациента, включающим: введение пациенту один раз в день состава для пролонгированного высвобождения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), содержащего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, контролирующий высвобождение. Воспалительное заболевание кишечника может быть язвенным колитом или болезнью Крона. Псориаз может быть бляшечным псориазом. Состав предпочтительно находится в форме таблетки.

Изобретение дополнительно относится к способам лечения воспалительного заболевания кишечника или псориаза у пациента, включающим пероральное введение пациенту один раз в день состава для пролонгированного высвобождения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), содержащего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, контролирующий высвобождение. Воспалительное заболевание кишечника может быть язвенным колитом или болезнью Крона. Псориаз может быть бляшечным псориазом. Состав предпочтительно находится в форме таблетки.

Следующие примеры служат только для иллюстрации изобретения и его практического применения. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем или сущность изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример А

Лекарственное вещество 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид и

HPMCAS добавляют к смеси ацетона и воды в подходящем резервуаре и смешивают с получением раствора. Раствор сушат распылением в атмосфере азота (азот обеспечивает инертную атмосферу во время производства). Полученную высушенную распылением смесь дополнительно сушат для получения высушенной распылением дисперсии (spray-dried dispersion, SDD), пригодной для расфасовки и упаковки.

Для получения составов дисперсий и лекарственных форм с пролонгированным профилем высвобождения смешивают вместе SDD, безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и HPMCAS, и смешанную комбинацию просеивают. Просеянную комбинацию и стеарат магния смешивают, и полученный продукт подвергают сухой грануляции (процесс комкования/уплотнения валками) с последующим измельчением. Полученный в результате продукт смешивают с дополнительным стеаратом магния с последующим таблетированием с получением таблетки для пролонгированного высвобождения 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид.

Пример В

Композиция раствора для распылительной сушки для получения высушенной распылением дисперсии твердого аморфного BMS-986165, молекулярно диспергированного в твердой матрице HPMCAS-H (15% масс./масс. : 85% масс./масс.), приведена ниже в Таблица В-1.

Таблица В-1. Композиции раствора для распыления и SDD

Компонент	Степень чистоты	Состав раствора для распыления (масс.%)	SDD Композиция (мг/г)
BMS-986165	Аптечная	0,95	150
HPMCAS-H	NF (НФ, Национальная фармакопея США)	5,36	850
Ацетон	НФ	79,64	0 (летучий; не присутствует в конечной лекарственной форме)

Очищенная вода	НФ	14,05	0 (летучий; не присутствует в конечной лекарственной форме)
Азот	НФ	0	0 (используется для создания инертной атмосферы в процессе производства)

В таблице В-2 ниже представлен обзор процесса производства высушенной распылением дисперсии аморфного BMS-986165: HPMCAS-H (15% масс./масс. : 85% масс./масс.) с использованием распылительной сушилки лабораторного масштаба с производительностью сушильного газа 150 кг/час.

Таблица В-2. Производство SDD BMS-986165: HPMCAS-H

	Действие	Подробности	Соображения
1.	Добавление растворителя	Ацетон Очищенная вода	Добавьте ацетон/воду 85/15 в соответствующий сосуд для приготовления раствора и связанные с ним компоненты. Начните перемешивание.
2.	Добавление полимера	HPMCAS-H	Добавьте HPMCAS-H в сосуд для приготовления раствора при перемешивании. Смешайте раствор в соответствии с параметрами, указанными в таблице В3 ниже.
3.	Добавление активного компонента	BMS-986165	Добавьте BMS-986165 в сосуд для приготовления раствора при перемешивании.
4.	Нагревание сосуда	Обогреватель	Нагрейте растворитель до 45 °C при перемешивании с использованием сосуда с рубашкой. Соблюдайте параметры времени смешивания, указанные в таблице В3 ниже.
5.	Распылительная сушка	- Распылительная сушилка лабораторного масштаба с пропускной способностью сушильного газа 150 кг/ч и удлинителем в 6 футов - Газораспределитель ДПХ - Устройство центрирования сопла - Напорное сопло: SK 78-16 (Pencil Point) - Сбор продуктов: циклон с наружным диаметром (outer diameter (O.D.)) 6 дюймов	Используйте ацетон/воду 85/15 для запуска и остановки распылительной сушилки. Высушите распылением при определенных условиях, указанных в таблице В4 ниже.

		• Фильтр подачи раствора: размер фильтра 230 мкм с использованием корпуса фильтра Мотта • Изолированные линии от бака с раствором до сопла	
6.	Вторичная сушка	Конвекционная лотковая сушилка	Выполните вторичную сушку при определенных условиях, указанных в таблице В5 ниже.

В то время как в таблице В-2 предусматривается добавление полимера в сосуд для приготовления раствора перед добавлением активного вещества (BMS-986165), активное вещество (BMS-986165) можно добавить в сосуд для приготовления раствора перед добавлением полимера.

В таблице В -3 ниже представлены условия приготовления раствора для 15% BMS-986165 : 85% HPMCAS-H SDD. Условия распылительной сушки, использованные для изготовления BMS-986165 : HPMCAS-H SDD на распылительной сушилке лабораторного масштаба с пропускной способностью сушильного газа 150 кг/ч, были разделены на четыре группы: (А) предварительный нагрев, (В) прогрев, (С) обработка исходного раствора и (D) выключение. В таблице В-4 ниже представлены сводные данные о соответствующих целевых показателях и целевых диапазонах для четырех наборов условий.

Таблица В-3. Приготовление раствора для распыления

	Минимальное время смешивания	Желаемая температура раствора	Комментарии и/или соображения
HPMCAS-H	30 минут, после добавления последнего компонента	15–27 °C	Раствор может быть мутным из-за полимера, но не должен содержать нерастворенных твердых частиц.
BMS-986165	2 часа, после достижения желаемой температуры раствора	15–27 °C при добавлении 45 °C (40–50 °C) после нагрева	Раствор может быть мутным из-за полимера, но после нагревания в нем не должно быть нерастворенных твердых частиц.

Таблица В-4. Условия распылительной сушки

		Расход газа в системе (г/мин)	Темп. на входе сушилки (°C)	Темп. на выходе сушилки (°C)	Давление подачи (psig)	Скорость подачи (г/мин)
ПРЕДВАРИТЕЛЬ- НЫЙ НАГРЕВ	Цель	2000	110			
	Целевой диапазон	1850-2150	90-130			
РАЗОГРЕВ	Цель	2000	110	45	160	136
	Целевой диапазон	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146
РАСТВОР	Цель	2000	110	45	160	145
	Целевой диапазон	1850-2150	90-130	40-50	100-260	125-155
ВЫКЛЮЧЕНИЕ	Цель	2000	110	45	160	136
	Целевой диапазон	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146

Целевой уровень остаточного ацетона в SDD был менее 0,5 масс.%. Уровни ацетона ниже LOQ (limit of quantification, предел количественного определения) были достигнуты в опытной партии 15% BMS-986165 : 85% HPMCAS-H SDD после сушки при 40 °C/15%RH в течение 20,5 часов. Кроме того, было выполнено исследование остаточного ацетона по сравнению с сушкой на двух отдельных партиях разработки. В таблице В-5 ниже приведены условия вторичной сушки.

Таблица В-5. Условия вторичной сушки

Условие	Величина
Глубина слоя	< 2,5 см
Температура	40 °C ± 5 °C
Относительная влажность	15% ± 10%
Время сушки	от 4 до 20 часов

Предпочтительные условия хранения раствора для распыления и SDD указаны в таблице В-6 ниже.

Таблица В-6. Условия хранения

Наименование	Условия
Раствор для распыления	До двух недель при температуре до 50 °C
SDD	Перед вторичной сушкой: До двух недель в нержавеющей стали при контролируемой комнатной температуре
	После вторичной сушки: Хранить при контролируемой комнатной температуре с осушителем

Пример С

Стабильность составов SDD BMS-986165

Партии 25% масс./масс. BMS-986165 SDD с HPMCAS-H оценивали на физическую и химическую стабильность. HPMCAS SDD была химически стабильна при любых условиях, но данные порошковой рентгеновской дифракции (PXRD) и модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) показали кристаллизацию после хранения в течение 1 месяца в открытом виде при 50°C/75%RH и после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/75%RH в открытом виде. Показатели растворения в микроцентрифужном тесте не изменились. Не было никаких признаков физической нестабильности, когда состав дисперсии хранился при 40°C/75%RH в закрытом виде или при 25°C/60%RH в открытом виде до 6 месяцев.

Было проведено дополнительное тестирование для определения уровня загрузки API в HPMCAS-H, который обеспечил бы химическую и физическую стабильность, обеспечивая при этом желаемый профиль растворения. Тестирование растворения с переносом pH с использованием УФ-зонда Pion (от pH 2 или pH 6 до pH 6,5) показало, что высвобождение/поддержание в желудочной фазе и поддержание в кишечной фазе в целом улучшается по мере снижения загрузки API.

Шестимесячное исследование стабильности SDD, содержащих 10%, 15% или 20% масс./масс. BMS-986165 в HPMCAS-H, показало, что все SDD химически стабильны (таблица С). Уровни примесей для каждой SDD соответствовали уровням примесей поступающих API, что указывает на то, что процесс распылительной

сушки не вызывает деградации; кроме того, уровни примесей не увеличивались при хранении. Не было никаких доказательств кристаллизации, полученных с помощью PXRD, в любой SDD после хранения в течение до 6 месяцев при 40°C/75%RH в открытом виде (ФИГ. 1А и ФИГ. 1В). Данные DSC показали незначительные изменения, аналогичные тем, которые наблюдались в 25% масс./масс. SDD BMS-986165 после воздействия 50°C/75%RH или 40°C/75%RH, однако не наблюдалось тенденции к увеличению нагрузки API, и результаты были сочтены отражающими эффект "старения" или "отжига", но не образования кристаллов. Изображения, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии (scanning electron microscopy (SEM)), подтвердили наличие однофазной гомогенной дисперсии (ФИГ. 2А-С, ФИГ. 3А-С, ФИГ. 4А-С).

Эксперименты TAM (thermal activity monitor, монитор тепловой активности) с использованием SDD с загрузкой BMS-986165 10%, 15%, 20% и 25% (включая PXRD на образцах после проведения TAM) подтвердили, что риск физической стабильности был низким для HPMCAS-H SDD, содержащих 20% масс./масс. BMS-986165 или ниже. Показатели растворения в тесте на микроцентрифуге не изменились при хранении.

Более низкая загрузка API в SDD, улучшая стабильность, снижает производительность процесса распылительной сушки; данное снижение производительности, однако, может быть компенсировано за счет увеличения концентрации твердых веществ в растворе для распыления до предела 8% масс./масс. HPMCAS в ацетоне/воде (данный предел помогает обеспечить надежность процесса). Концентрация твердых веществ также ограничивается растворимостью BMS-986165 в ацетоне/воде. Для получения приемлемой пропускной способности при целевой концентрации раствора для распыления 1% API и обеспечения достаточной загрузки API в SDD таким образом, чтобы загрузка SDD в таблетку все еще обеспечивала размер таблетки, подходящий для проглатывания, была выбрана загрузка API 15% масс.

Таблица С. Родственные вещества BMS-986165 : HPMCAS-H SDD после 6 месяцев хранения

	Условия стабильности	BMS-986165	
Время удерживания (мин)		11,65	Всего примесей >LOQ
Относительное время задерж.		1,00	
Стандарт API		99,48	
10% BMS-986165 : HPMCAS-H	Исходный	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом виде, 5 °C	99,49	0,51
	6 месяцев в открытом виде, 25 °C /60%RH	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом виде, 40 °C /75%RH	99,45	0,55
	6 месяцев в открытом виде, 40 °C /75%RH	99,47	0,53
15% BMS-986165 : HPMCAS-H	Исходный	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом виде, 5 °C	99,53	0,47
	6 месяцев в открытом виде, 25 °C /60%RH	99,45	0,55
	6 месяцев в закрытом виде, 40 °C /75%RH	99,52	0,48
	6 месяцев в открытом виде, 40 °C /75%RH	99,40	0,60
20% BMS-986165 : HPMCAS-H	Исходный	99,55	0,45
	6 месяцев в закрытом виде, 5 °C	99,49	0,51
	6 месяцев в открытом виде, 25 °C /60%RH	99,50	0,50
	6 месяцев в закрытом виде, 40 °C /75%RH	99,47	0,53
	6 месяцев в открытом виде, 40 °C /75%RH	99,51	0,49

Пример D

Таблетки SDD BMS-986165

Следующий состав использовали для изготовления таблеток, содержащих SDD BMS-98 6165.

Таблица D. Композиция таблеток по 3 мг и 12 мг

Ингредиент	% масс./масс.	Таблетка 3 мг (мг на таблетку)	Таблетка 12 мг (мг на таблетку)
<i>Интрагранулярный</i>			
15:85 BMS-986165-01: HPMCAS-H SDD	20,00 ^(a)	20,00 ^(a)	80 ^(a)
Микрокристаллическая целлюлоза	51,25 ^(b)	51,25 ^(b)	205 ^(b)
Лактоза безводная	22,00	22,00	88
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	10
Диоксид кремния	1,00	1,00	4
Стеарат магния	0,25	0,25	1
<i>Экстрагранулярный</i>			
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	10
Стеарат магния	0,50	0,50	2
Масса таблетки		100 мг	400 мг
Размер таблетки		6,35 мм круглая	10 мм круглая
<i>Пленочное покрытие</i>			
Покрытие на основе поли(винилового спирта) А	4% массы таблетки	4,00	–
Покрытие на основе поли(винилового спирта) В	3% массы таблетки	–	12

(a) Предполагая, что SDD соответствует заявленному на этикетке 100%

(b) Количество, скорректированное для компенсации количества SDD

Таблетки изготавливали с использованием валкового пресса Alexanderwerk WP120. Таблетирование осуществляли с использованием пресса Korsch XL, и покрытие пленкой осуществляли с помощью устройства для нанесения покрытий Thomas Compulab Coater.

Таблетки демонстрировали желаемые профили растворения/распада, соответствующую твердость и прочность, стабильность при хранении и приемлемый размер для проглатывания.

Таблетки для дозы 6 мг также готовили с использованием пресс-массы 200 мг. Для дозы 6 мг целевая твердость таблетки 14 SCU обеспечивала соответствующую хрупкость (испытание на падение 500) и приемлемое время дезинтеграции <4 минут.

Пример Е

Биорелевантное растворение таблеток SDD BMS-986165 и капсул с солью BMS-986165 HCl (доза 12 мг)

Растворение таблеток, содержащих SDD 15:85 BMS-986165: HPMCAS-H и полученных способом прямого прессования, сравнивали с растворением капсул, содержащих форму соли BMS-986165 HCl (доза 12 мг для обеих лекарственных форм). Растворение исследовали в биорелевантной моделируемой кишечной жидкости натощак (fasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF)). *Galia et al.*, Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting in vivo Performance of Class I and II Drugs, Pharm Res. 15:698–705 (1998). Рецепт такой среды: pH 6,5; осмоляльность 270 ± 10 м осмол; таурохолат натрия 3 мМ; лецитин 0,75 мМ; KH_2PO_4 3,9 грамм; KCl 7,7 грамм; NaOH qs pH 6,5; деионизированная вода qs 1 литр. Испытание на растворение проводили в 250 мл среды с помощью перемешивающих лопаток при температуре 37 °C и скорости вращения 75 об/мин. Были протестированы шесть единиц для каждой лекарственной формы. На ФИГ. 5 представлены результаты (средние значения (n=6)).

Как показано на ФИГ. 5, скорость растворения SDD таблеток была выше, чем скорость растворения капсулы с солью HCl, когда лекарственные формы тестировали, как описано выше. Для SDD таблеток, содержащих аморфный BMS-986165 в твердой дисперсии, 95%-растворение наблюдалось через 5 минут и 97%-растворение наблюдалось через 10 минут. Для капсул, содержащих форму соли BMS-986165 HCl, через 5 минут наблюдалось 5%-ное растворение; 25%-ное растворение наблюдалось через 10 минут; 39%-растворение наблюдалось через 15 минут; и 45%-ное растворение наблюдалось через 20 минут.

Растворение таблеток, содержащих SDD 15:85 BMS-986165: HPMCAS-H и полученных способом грануляции, сравнивали с растворением капсул, содержащих форму соли BMS-986165 HCl (12 мг для обеих лекарственных форм), с

использованием среды и условий, как описано выше (n=6). Результаты, представленные ниже в таблице Е, показывают, что скорость растворения гранулированных таблеток, содержащих аморфный BMS-986165 в твердой дисперсии, выше, чем скорость растворения капсул, содержащих форму соли BMS-986165 HCl.

Таблица Е.

Время в минутах	% Растворенного Среднее (мин.-макс.) [%RSD] n=6	
	Таблетка (гранулированная)	Капсула
10	99 (96 - 100) [1,7]	27 (23-40) [28,7]
15	100 (98 - 101) [1,2]	39 (26-50) [20,6]
20	100 (99 - 102) [1,1]	45 (40-52) [8,7]
30	100 (98 - 102) [1,4]	48 (46 -54) [6,0]
45	100 (96 - 102) [2,1]	50 (48-55) [5,4]
60	100 (100 - 102) [0,7]	51 (48 -55) [5,1]

Пример F

Тест пролонгированного высвобождения кристаллического свободного основания (доза 15 мг)

Тестировали таблетки примера 1, примера 2 и примера 3, содержащие составы с пролонгированным высвобождением, представленные в таблице F ниже. Параметры испытаний на растворение были следующими: кристаллические составы свободного основания BMS-986165 (примеры 1, 2 или 3) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), сетчатая корзина 20 (20 Mesh Basket), 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица F.

Материал	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Кристаллический BMS-986165 API	5%	5%	5%
Метоцел K100LV	30%	-	-
Метоцел E4M	-	30%	-
Метоцел K4M	-		30%
Безводная лактоза	32%	32%	32%
Микрокристаллическая целлюлоза	32%	32%	32%
Стеарат магния	1%	1%	1%
Масса таблетки	300 мг	300 мг	300 мг

Как показано на ФИГ. 6, состав примера 3 имел самое высокое высвобождение, 67% через 24 часа, а также медленное высвобождение в результате относительно высокой вязкости полимера НРМС.

Пример G

Составы SDD с пролонгированным высвобождением BMS-986165

После испытания на пролонгированное высвобождение кристаллического свободного основания были разработаны составы с пролонгированным высвобождением, представленные в таблице G ниже.

Таблица G.

Компонент	Функция	Изученный диапазон (%)
SDD BMS-986165-01 (15% BMS-986165-01: 85% HPMCAS)	Активный компонент	11–50%
Гипромеллоза (HPMC) (диапазон вязкости 80-120000 сП)	Полимер, контролирующий высвобождение	20–30%
Лактоза безводная	Наполнитель	10–60%
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	10–25%
Стеарат магния	Смазка	1,0%

«BMS-986165-01», как используется в данном примере и во всем настоящем описании, конкретно относится к 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамиду в форме свободного основания. «SDD BMS-986165-01», как используется в данном примере и в настоящем описании, относится к твердому аморфному BMS-986165-01, молекулярно диспергированному в твердой матрице HPMCAS; BMS-986165-01 присутствует в SDD в количестве 15% по массе от SDD, и HPMCAS присутствует в SDD в количестве 85% по массе от SDD.

Пример Н

Профили состава и растворения для составов SDD с пролонгированным высвобождением (доза 15 мг)

Тестировали таблетки примера 4, примера 5 и примера 6, имеющие рецептуры, представленные в таблице Н ниже. Параметры испытаний на растворение были следующими: составы SDD BMS-986165 (примеры 4, 5 или 6) в калий-фосфатном буфере (рН 6,8), сетчатая корзина 20, 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица Н.

Материал	Пример 4	Пример 5	Пример 6
API	33,34%	33,34%	33,34%
Метоцел K100LV	20,00%	-	-
Метоцел K100M	-	-	30,00%
Метоцел K4M	-	20,00	-
Безводная лактоза	45,66%	22,83%	35,66%
Микрокристаллическая целлюлоза	-	22,83%	-
Стеарат магния	1,00%	1,00%	1,00%
Масса таблетки	300 мг	300 мг	300 мг

При использовании состава SDD, содержащего аморфный BMS-986165 API, общее высвобождение лекарственного средства через 24 часа было улучшено (72% для примера 4, как показано на ФИГ. 7) по сравнению с кристаллическим API (67% для примера 1). Однако наблюдалось неполное высвобождение лекарства через 24 часа. Данное испытание продемонстрировало, что частичная или полная кристаллизация лекарственного средства внутри или из состава SDD может привести к сведению на нет преимуществ использования состава SDD, например, за счет снижения преимущества биодоступности.

Пример I

Препараты SDD с пролонгированным высвобождением BMS-986165 с добавлением HPMCAS вне SDD

После описанного выше испытания состава SDD были разработаны составы с пролонгированным высвобождением, представленные в таблице I ниже.

Таблица I.

Компонент	Функция	Изученный диапазон (%)
SDD BMS-986165-01 (15% BMS-986165-01: 85% HPMCAS)	Активный компонент	11–50%
Ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS)	Ингибитор кристаллизации	до 16%
Гипромеллоза (HPMC) (диапазон вязкости 80-120000 сП)	Полимер, контролирующий высвобождение	15–30%
Лактоза безводная	Наполнитель	10–20%
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	10–20%
Стеарат магния	Смазка	1,0%

Пример J

Состав и профиль растворения для таблетированного состава SDD пролонгированного высвобождения с добавлением HPMCAS вне SDD

Были протестированы таблетки примера 7 с составом, представленным в таблице J ниже. Параметры испытаний на растворение были следующими: состав SDD BMS-986165 (пример 7) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), сетчатая корзина 20, 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица J.

Материал	Пример 7
API	33,34%
Метоцел K100LV	20,00%
HPMCAS	15,66%
Безводная лактоза	15,00%
Микрокристаллическая целлюлоза	15,00%
Стеарат магния	1,00%
Масса таблетки	300 мг

Добавление HPMCAS в состав, но вне его образуемой SDD части (во внешнюю фазу), дополнительно увеличило общее высвобождение лекарственного средства через 24 часа до 79% (пример 7, как показано на ФИГ. 8) по сравнению с тем, когда в рецептуру не входил дополнительный HPMCAS (пример 4). Данное испытание показало, что дополнительное количество HPMCAS снижает кристаллизацию в продукте/системе, что приводит к повышенному высвобождению BMS-986165.

Пример К

Таблетки примера 8, примера 9, примера 10, примера 11 и примера 12, содержащие составы с пролонгированным высвобождением, представленные в таблице К ниже, были разработаны для изучения факторов, имеющих отношение к разработке настраиваемого состава с пролонгированным высвобождением BMS-986165. Что касается вязкости полимера, контролирующего высвобождение (в данном случае HPMС): диапазон вязкости изучали либо с использованием одного полимера, либо с помощью смешивания полимеров с различной вязкостью. Соотношение площадь поверхности/объем и дозу изучали путем изменения массы таблетки (дозы), тем самым также изменяя отношение площади поверхности к объему. Для достижения одинакового отношения площади поверхности к объему могут быть внесены различные изменения.

Таблица К.

		Пример 8	Пример 9		Пример 10	Пример 11		Пример 12
Ингредиент	% масс./масс.	мг/таб.	мг/таб.	% масс./масс.	мг/таб.	мг/таб.	% масс./масс.	мг/таб.
Интрагранулярный (IG)								
BMS-986165 SDD	40,00	80,0	240,0	40,00	80,0	240,0	40,00	160,00
HPMCAS	10,00	20,0	60,0	10,00	20,0	60,0	10,00	40,00
Метоцел K100LV	25,00	50	150	-	-	-	5,00	20,00
Метоцел K15M	-	-		25,00	50,00	150,0	20,00	80,00
Лактоза безводная	12,00	24,0	72,0	12,00	24,0	72,0	12,00	48,00
Микрокристаллическая целлюлоза	12,00	24,0	72,0	12,00	24,0	72,0	12,00	48,00
Стеарат магния	0,50	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	2,00
Всего IG	99,50			99,50			99,50	
Экстрагранулярный	-			-			-	
Стеарат магния	0,50	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	2,00
Всего	100,00	200	600	100,00	200	600	100,00	400,00
Вязкость НРМС (сП)	100			15000			8000	
Прибл. отношение площади поверхности к объему (в⁻¹)		27	16,4		27	16,4		

На ФИГ. 9 показаны профили растворения при изменении вязкости, отношения площади поверхности к объему или того и другого. Параметры испытаний на растворение были следующими: растворение составов в фосфатном буфере с pH 6,8 с 1% brj USP II с погружаемой клеткой для образца, 1000 мл при 75 об/мин. Как показано на ФИГ. 9, регулируемое высвобождение (вязкость и площадь поверхности/объем) было продемонстрировано с помощью ряда профилей высвобождения, при этом полное высвобождение лекарственного средства достигалось для определенных составов.

Пример L

Таблетки примера 8-1, примера 9-1, примера 10-1 и примера 11-1, содержащие составы с пролонгированным высвобождением, указанные ниже в таблицах L-1 и L-2, были разработаны для дальнейшего клинического исследования. На ФИГ. 10 показан профиль растворения для данных составов. Параметры испытаний на растворение были следующими: составы SDD BMS-986165 (примеры 8-1, 9-1, 10-1, 11-1) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), 1% brij USP II с погружаемой клеткой для образца, 1000 мл при 75 об/мин. Любая комбинация вязкости и дозы, указанная в данных четырех составах, может быть использована для дополнительных клинических исследований. Подходящие диапазоны доз лекарственных средств включают диапазон от 12 мг (масса таблетки 200 мг) до 36 мг (масса таблетки 600 мг).

Таблица L-1.

		Пример 8-1	Пример 9-1
Ингредиент	% масс./масс.	мг/таб.	мг/таб.
Интрагранулярный (IG)			
BMS-986165 SDD	40,00	80,0	240,0
HPMCAS	10,00	20,0	60,0
Метоцел K100LV	24,50	49,0	147,0
Метоцел K15M	0,50	1,0	3,0
Лактоза безводная	12,00	24,0	72,0
Микrokристаллическая целлюлоза	12,00	24,0	72,0
Стеарат магния	0,50	1,0	3,0
Всего IG	99,50		
Экстрагранулярный	-		
Стеарат магния	0,50	1,0	3,0
Всего	100,00	200	600

Таблица L-2.

		Пример 10-1	Пример 11-1
Ингредиент	% масс./масс.	мг/таб.	мг/таб.
Интрагранулярный (IG)			
BMS-986165 SDD	40,00	80,0	240,0
HPMCAS	10,00	20,0	60,0
Метоцел K100LV	0,50	1,00	3,00
Метоцел K15M	24,50	49,00	147,00
Лактоза безводная	12,00	24,00	72,00
Микrokристаллическая целлюлоза	12,00	24,00	72,00
Стеарат магния	0,50	1,00	3,00
Всего IG	99,50		
Экстрагранулярный	-		
Стеарат магния	0,50	1,00	3,00
Всего	100,00	200	600

Пример М

Были изготовлены таблетки примера 13 и примера 14 со следующими составами для пролонгированного высвобождения BMS-986165.

Пример 13

высушенная распылением дисперсия аморфного BMS-986165-01 : HPMCAS-Н (15% масс./масс. : 85% масс./масс.), присутствующая в количестве 40,00% (масс./масс.);

HPMCAS, присутствующий в количестве 10,00% (масс./масс.);

гипромеллоза K100 LV Premium CR, присутствующая в количестве 0,50% (масс./масс.);
гипромеллоза K15M Premium CR, присутствующая в количестве 24,50% (масс./масс.);
безводная лактоза, присутствующая в количестве 12,00% (масс./масс.);
микрокристаллическая целлюлоза, присутствующая в количестве 12,00% (масс./масс.); и
стеарат магния, присутствующий в количестве 1,00% (масс./масс.).

Пример 14

высушенная распылением дисперсия аморфного BMS-986165-01 : HPMCAS-H (15% масс./масс. : 85% масс./масс.), присутствующая в количестве 40,00% (масс./масс.);
HPMCAS, присутствующий в количестве 10,00% (масс./масс.);
гипромеллоза K100 LV Premium CR, присутствующая в количестве 24,50% (масс./масс.);
гипромеллоза K15M Premium CR, присутствующая в количестве 0,50% (масс./масс.);
безводная лактоза, присутствующая в количестве 12,00% (масс./масс.);
микрокристаллическая целлюлоза, присутствующая в количестве 12,00% (масс./масс.); а также
стеарат магния, присутствующий в количестве 1,00% (масс./масс.).

Можно использовать другие комбинации количеств гипромеллозы K100 LV и гипромеллозы K15M и другие премиальные версии данных компонентов гипромеллозы, которые не относятся к классу CR.

Пример N

Биодоступность таблеток, содержащих SDD BMS-986165, и таблеток, содержащих свободное основание BMS-986165 (кристаллическое), у собак, получавших фамотидин

В данном исследовании сравнивали фармакокинетический профиль таблеток, содержащих SDD BMS-986165-01 (15% BMS 986165-01: 85% HPMCAS), с фармакокинетическим профилем таблеток, содержащих кристаллическое свободное

основание BMS 986165, у собак, получавших фамотидин. Исследование было перекрестным с двумя группами лечения (по 4 кобеля в каждой группе). В обеих группах собак не кормили и предварительно лечили фамотидином, повышающим pH желудка. Обе лекарственные формы в виде таблеток тестировали в дозе 4 мг (эквивалентная доза для человека 12 мг (human equivalent dose (HED))). В таблице N-1 и на ФИГ. 11А-С представлены результаты.

Таблица N-1. Фармакокинетические параметры

	Доза (мг)	C _{max} (нг/мл)		C _{min} (нг/мл)		T _{max} (ч) (Медиана)	AUC _{0-24ч} (нг*ч/мл)		BA (%)		CV (%)
		Среднее	Станд. Отклон.	Среднее	Станд. Отклон.		Среднее	Станд. Отклон.	Среднее	Станд. Отклон.	
Таблетка SDD, натошак, фамо	4	161,83	110,04	5,39	3,65	1,5	907,99	203,12	100,00	n/a	22,37
Таблетка свободное основание, натошак, фамо	4	57,35	12,52	2,50	0,00	1,5	462,01	145,78	50,88	16,06	31,55

Как показано в таблице N-1, в условиях повышенного pH желудка таблетки, содержащие BMS-986165 в форме кристаллического свободного основания, демонстрируют более низкую C_{max} и такую же медиану T_{max} по сравнению с таблетками, содержащими аморфное свободное основание BMS-986165 в твердой дисперсии. Площадь под кривой (Area Under the Curve (AUC)), рассчитанная от 0 до 24 часов, также была ниже для кристаллических таблеток со свободным основанием по сравнению с таблетками SDD; данная разница в AUC была статистически значимой (p<0,05). Вариабельность для обеих лекарственных форм находилась в пределах вариабельности, обычно наблюдаемой в фармакокинетических исследованиях на собаках.

Данные результаты показывают, что кристаллические таблетки BMS-986165 со свободным основанием демонстрируют около 50% биодоступности по сравнению с SDD BMS-986165-01 при дозе 4 мг (12 мг HED) в условиях повышенного pH желудка.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида (BMS-986165), где лекарственная форма содержит дисперсию аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице.
2. Лекарственная форма по п. 1, в которой полимерная матрица содержит ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).
3. Лекарственная форма по п. 1, в которой дисперсия аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, представляет собой высушенную распылением дисперсию.
4. Лекарственная форма по п. 1, дополнительно содержащая ингибитор кристаллизации.
5. Лекарственная форма по п. 4, в которой ингибитор кристаллизации представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).
6. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, в которой дисперсия аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, содержит количество аморфного BMS-986165, которое составляет по меньшей мере около 10% масс./масс. дисперсии.
7. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, в которой дисперсия аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, содержит количество аморфного BMS-986165, которое составляет около 15% масс./масс. дисперсии.
8. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, в которой дисперсия аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, содержит количество аморфного BMS-986165, которое не превышает около 25% масс./масс. дисперсии.

9. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, где соотношение аморфного BMS-986165 и полимера в дисперсии составляет около 15% масс./масс. аморфного BMS-986165 и около 85% масс./масс. полимера.

10. Лекарственная форма по любому из пп. 1-9, где лекарственная форма не содержит кристаллического BMS-986165 после хранения при 40°C / 75% относительной влажности в течение по меньшей мере трех месяцев.

11. Лекарственная форма по любому из пп. 1-9, где лекарственная форма не содержит кристаллического BMS-986165 после хранения при 40°C / 75% относительной влажности в течение по меньшей мере шести месяцев.

12. Лекарственная форма по любому из пп. 1-11, где аморфный BMS-986165 в лекарственной форме демонстрирует деградацию менее чем на 5% при хранении лекарственной формы при 40°C / 75% относительной влажности в течение по меньшей мере шести месяцев.

13. Лекарственная форма по любому из пп. 1-12, где по меньшей мере около 80% аморфного BMS-986165 в лекарственной форме высвобождается через около 30 минут после помещения лекарственной формы в среду, имеющую pH от около 1 до около 2.

14. Лекарственная форма по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере около 80% аморфного BMS-986165 в лекарственной форме высвобождается через около 30 минут после помещения лекарственной формы в среду, имеющую pH от около 6 до около 7.

15. Лекарственная форма по любому из пп. 1-14, где лекарственная форма представляет собой таблетку, содержащую около 12 мг аморфного BMS-986165.

16. Лекарственная форма по п. 15, где таблетка имеет массу таблетки, которая не превышает около 400 мг.

17. Лекарственная форма по любому из пп. 15 и 16, где лекарственная форма демонстрирует улучшенную биодоступность по сравнению с альтернативной лекарственной формой, содержащей около 12 мг кристаллического 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида.

18. Лекарственная форма, содержащая аморфный 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (BMS-986165), диспергированный в полимерной матрице, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, кроскармеллозу, стеарат магния и диоксид кремния.

19. Лекарственная форма по п. 18, где лекарственная форма содержит: 20% масс./масс. аморфного BMS-986165, диспергированного в полимерной матрице, причем указанный аморфный BMS-986165, диспергированный в полимерной матрице, представляет собой 15% масс./масс. аморфного BMS-986165 : 85% полимера; 51,25% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы; 22% масс./масс. безводной лактозы; 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия; 0,75% стеарата магния; и 1% масс./масс. диоксида кремния.

20. Лекарственная форма по п. 19, где лекарственная форма изготовлена с помощью процесса, включающего грануляцию, и где 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия характеризуются соотношением 1:1 интрагранулярная:экстрагранулярная, и где 0,75% стеарата магния характеризуются соотношением 1:2 интрагранулярный:экстрагранулярный.

21. Лекарственная форма по любому из пп. 18-19, где лекарственная форма изготовлена способом, включающим прямое прессование.

22. Лекарственная форма по любому из пп. 18-21, где лекарственная форма содержит от около 1 мг до около 12 мг аморфного BMS-986165.

23. Лекарственная форма по любому из пп. 18-22, где лекарственная форма представляет собой таблетку для перорального введения.

24. Лекарственная форма по любому из пп. 18-23, где лекарственная форма проявляет улучшенную биодоступность по сравнению с альтернативной лекарственной формой, содержащей кристаллический BMS-986165, когда лекарственная форма и альтернативная лекарственная форма содержат одинаковое количество BMS-986165.

25. Лекарственная форма по п. 24, где улучшенную биодоступность определяют путем перекрестного исследования на животных.

26. Лекарственная форма по п. 24, где улучшенную биодоступность определяют путем сравнения процента растворенного BMS-986165 из лекарственной формы с процентом растворенного BMS-986165 из альтернативной лекарственной формы в тесте на растворение *in vitro* в биорелевантной кишечной жидкости, имитирующей состояние голодания (FaSSIF) (pH 6,5) при температуре 37 °C, с использованием лопаток и скорости вращения 75 об/мин.

27. Лекарственная форма для перорального применения, содержащая аморфный 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамид (BMS-986165), диспергированный в полимерной матрице, где биодоступность BMS-986165 из лекарственной формы для перорального применения, когда лекарственную форму для перорального применения вводят субъекту одновременно с ингибитором протонной помпы, отличается не более чем на 25% от биодоступности BMS-986165 из лекарственной формы для перорального применения, когда лекарственная форма для перорального применения не вводится субъекту одновременно с ингибитором протонной помпы, при этом биодоступность BMS-986165 из лекарственной формы для перорального применения измеряется площадью под кривой зависимости концентрации плазмы от времени.

28. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аутовоспалительного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту лекарственной формы по любому из пп. 1-26.

29. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аутовоспалительного заболевания у субъекта, причем способ включает введение субъекту лекарственной формы для перорального применения по п. 27.

30. Способ по п. 28, где субъектом является человек.

31. Способ по п. 29, где субъектом является человек.

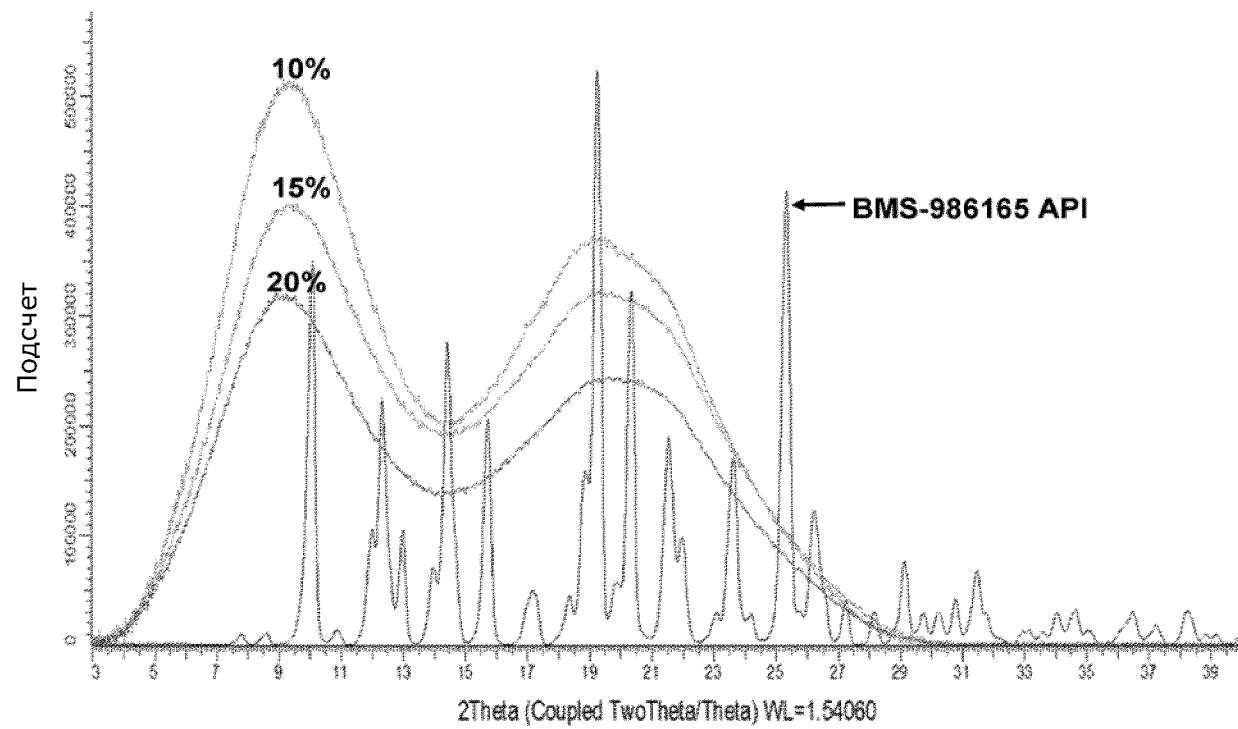
32. Лекарственная форма для перорального применения по п. 27, где субъектом является человек.

33. Применение высушенной распылением дисперсии аморфного 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксоамида (BMS-986165) в полимерной матрице в приготовлении лекарственного средства для лечения аутоиммунного или аутовоспалительного заболевания.

34. Применение по п. 33, где готовят лекарственное средство для лечения воспалительного заболевания кишечника.

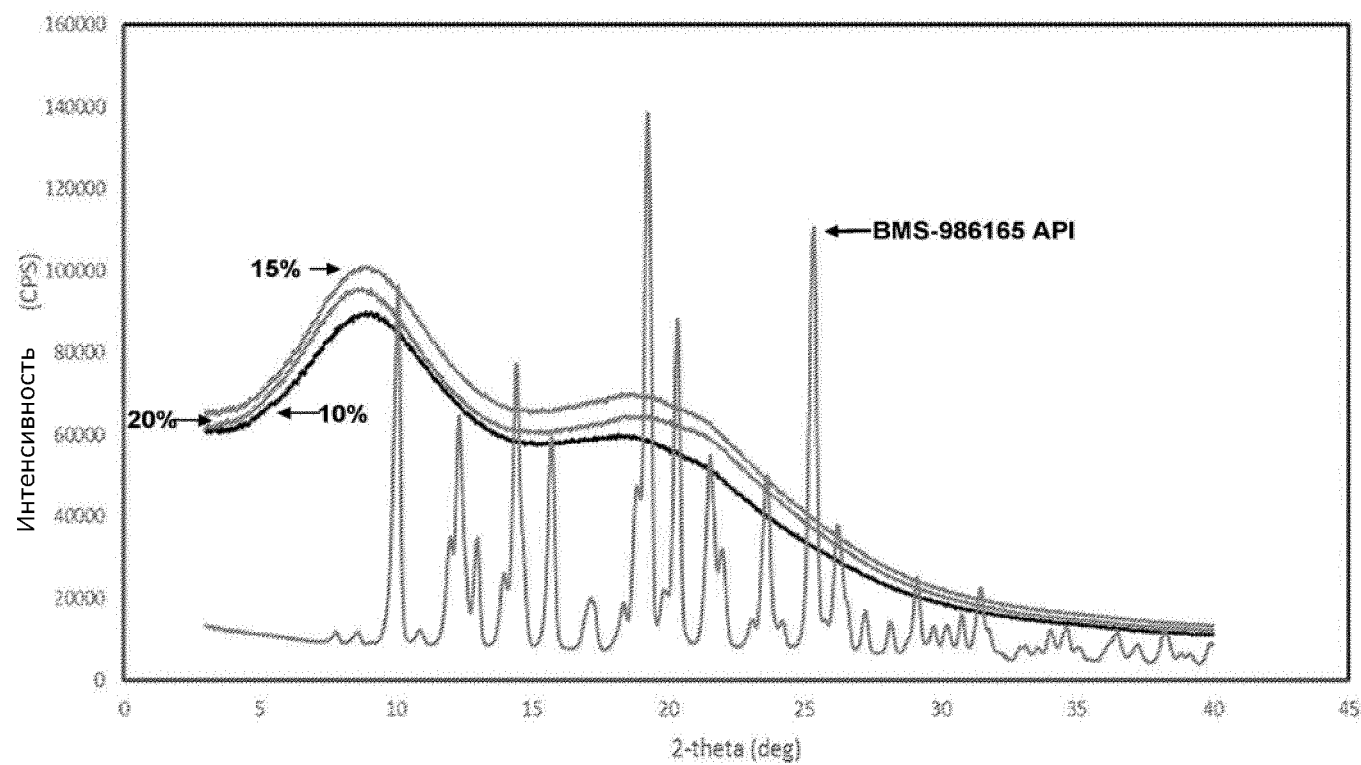
35. Применение по п. 34, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

36. Применение по п. 34, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона.



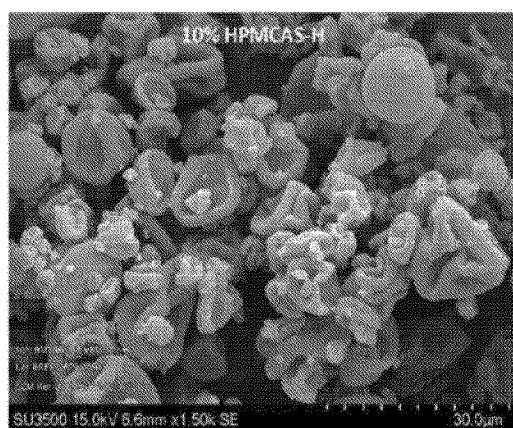
ФИГ. 1А

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

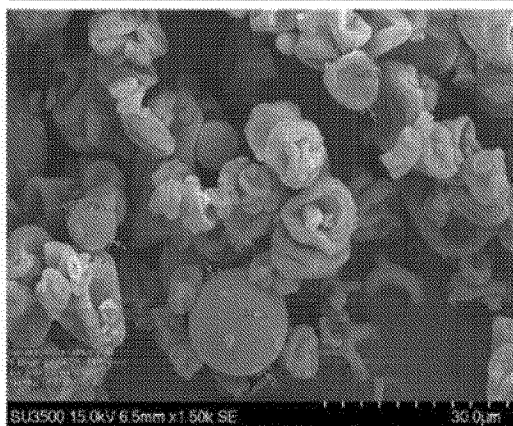


ФИГ. 1В

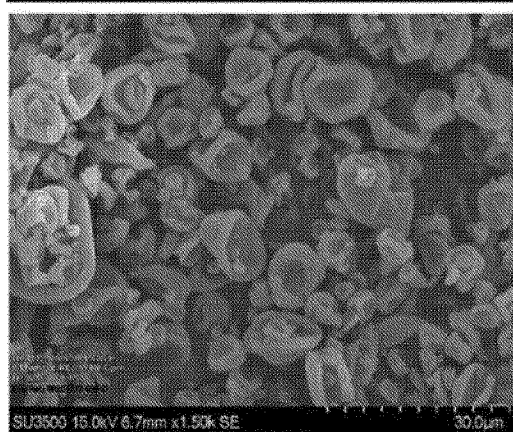
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

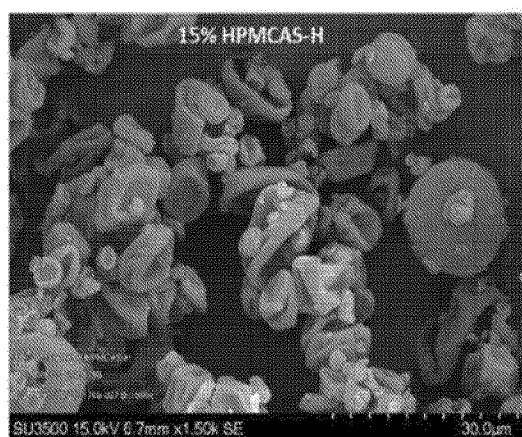


ФИГ. 2С

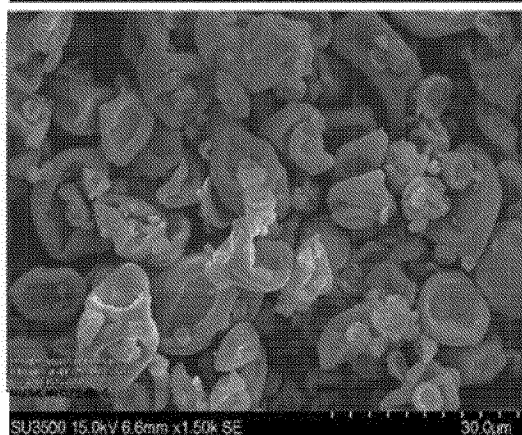


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

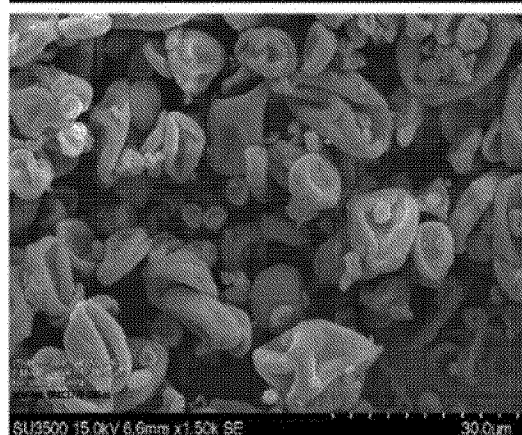
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В

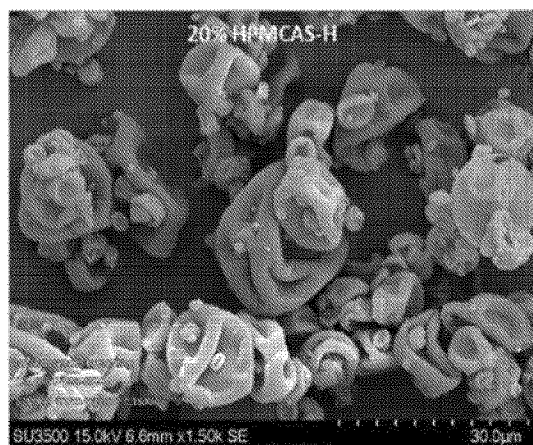


ФИГ. 3С

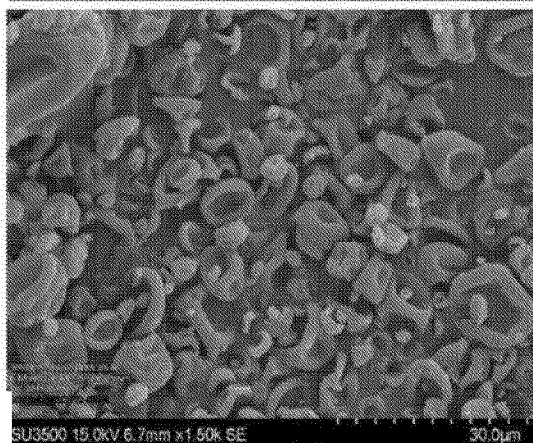


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

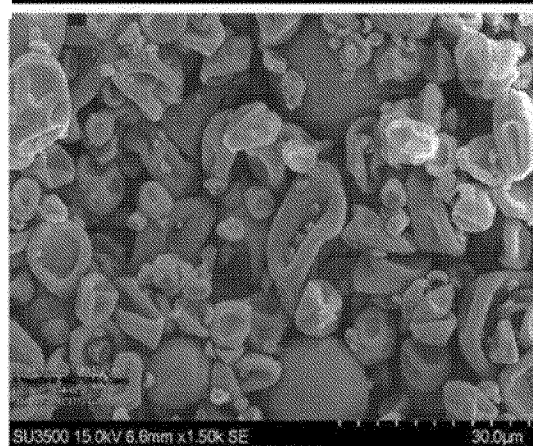
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

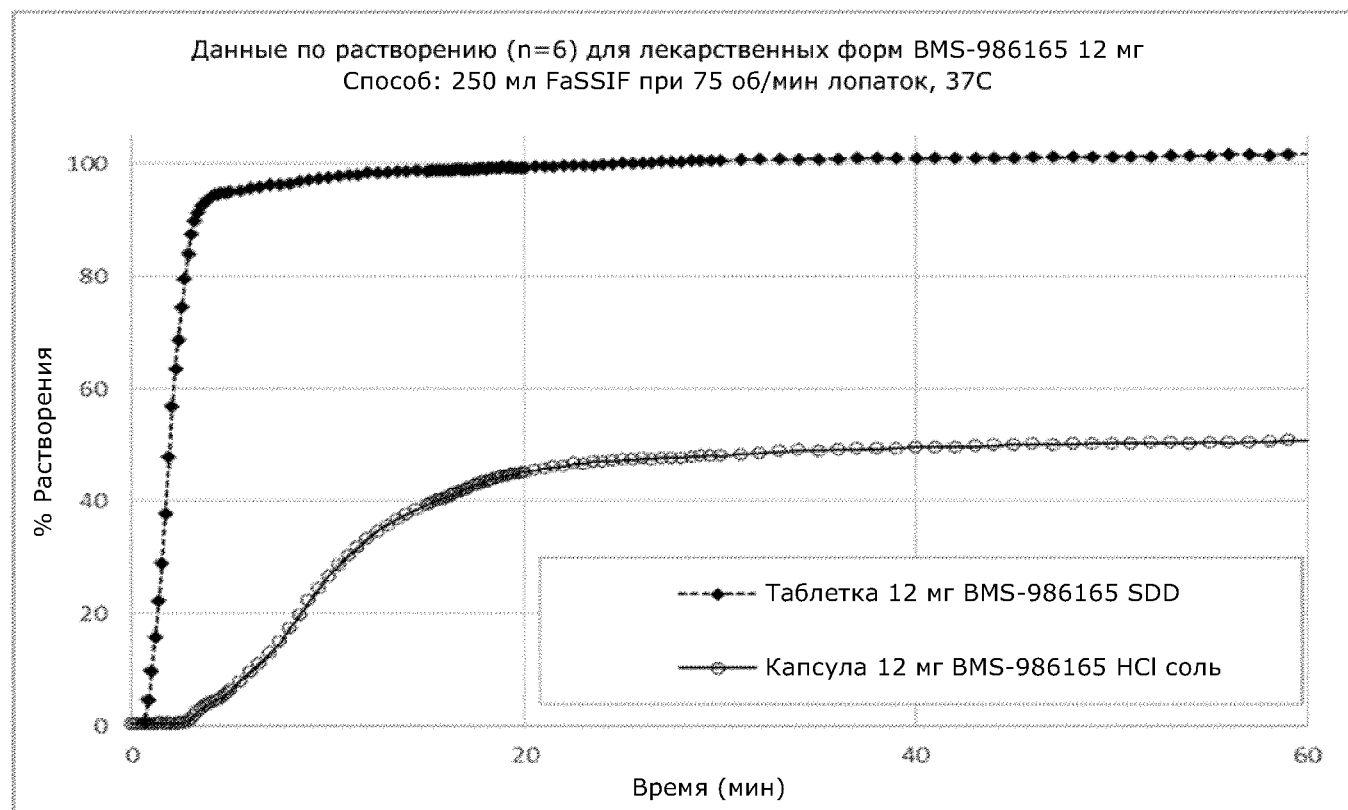


ФИГ. 4С



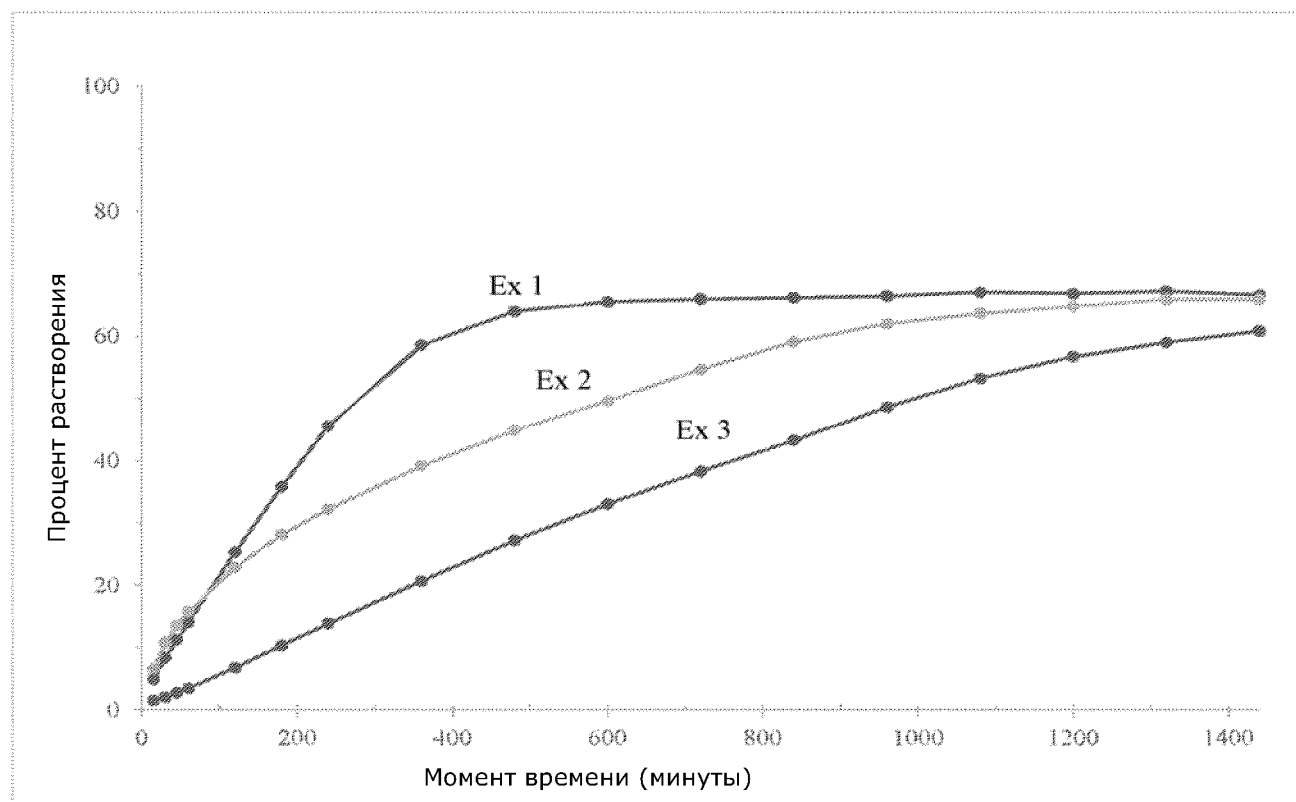
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



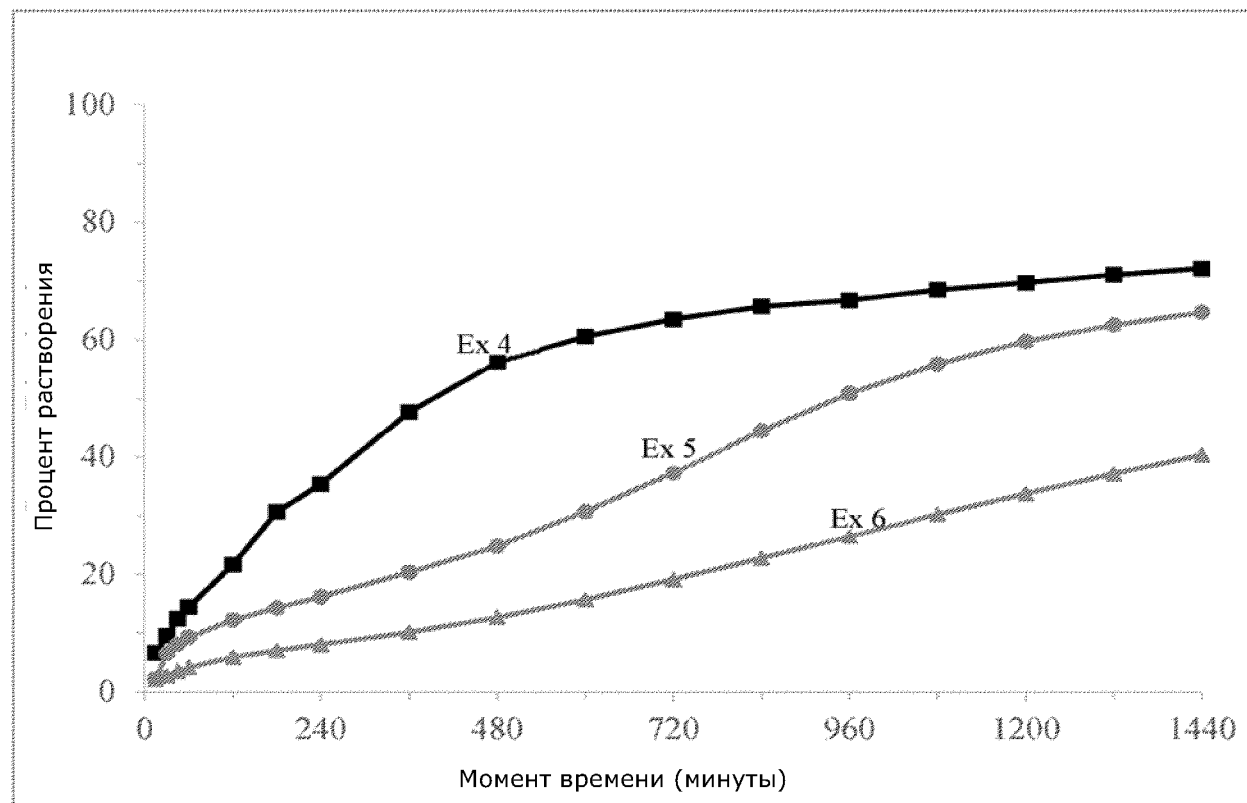
ФИГ. 5

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



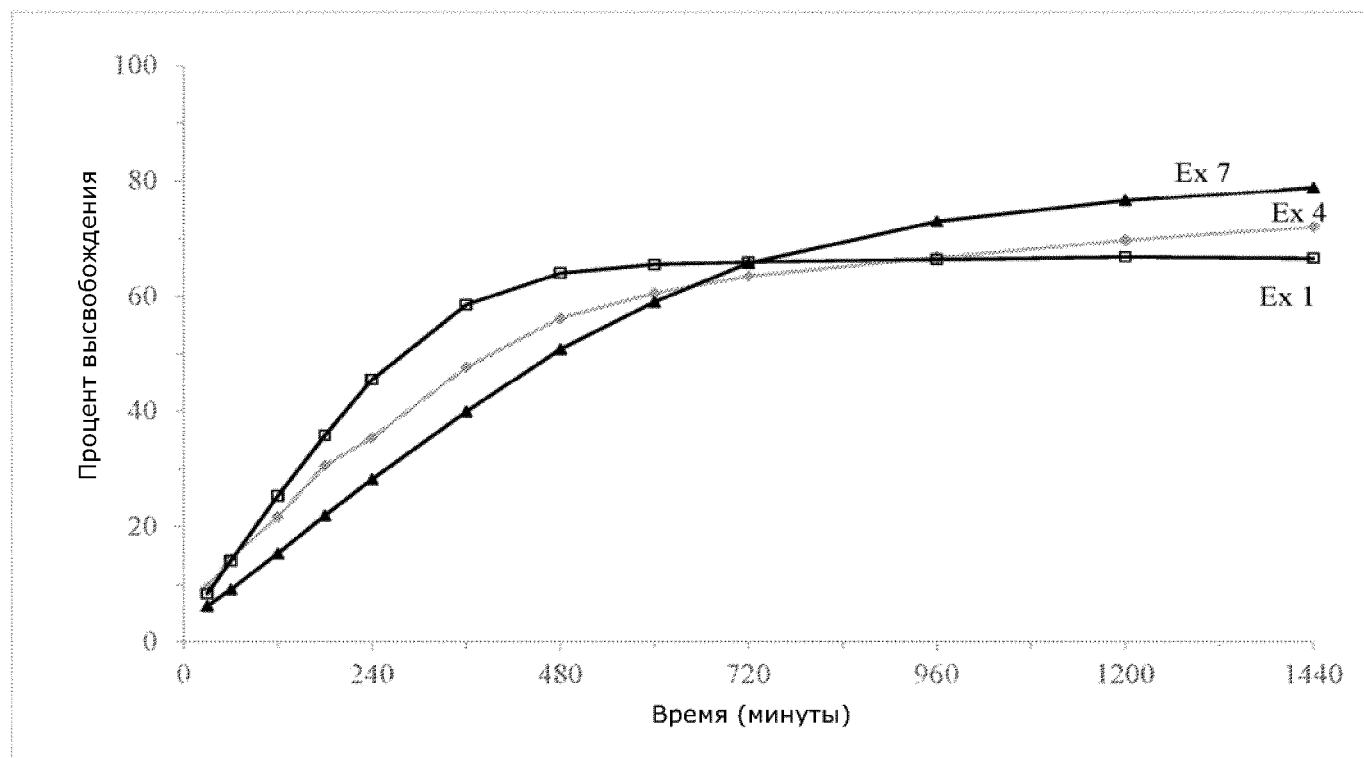
ФИГ. 6

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

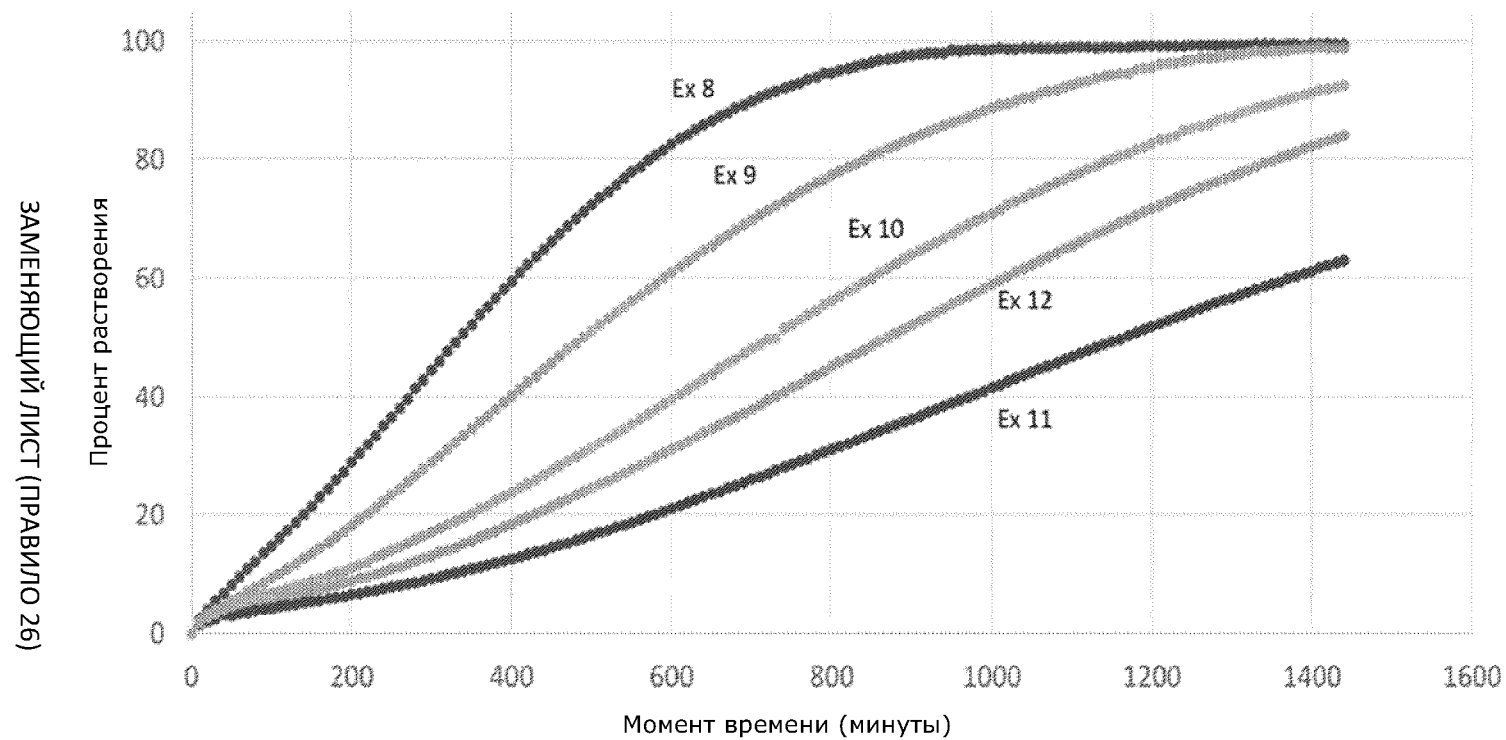


ФИГ. 7

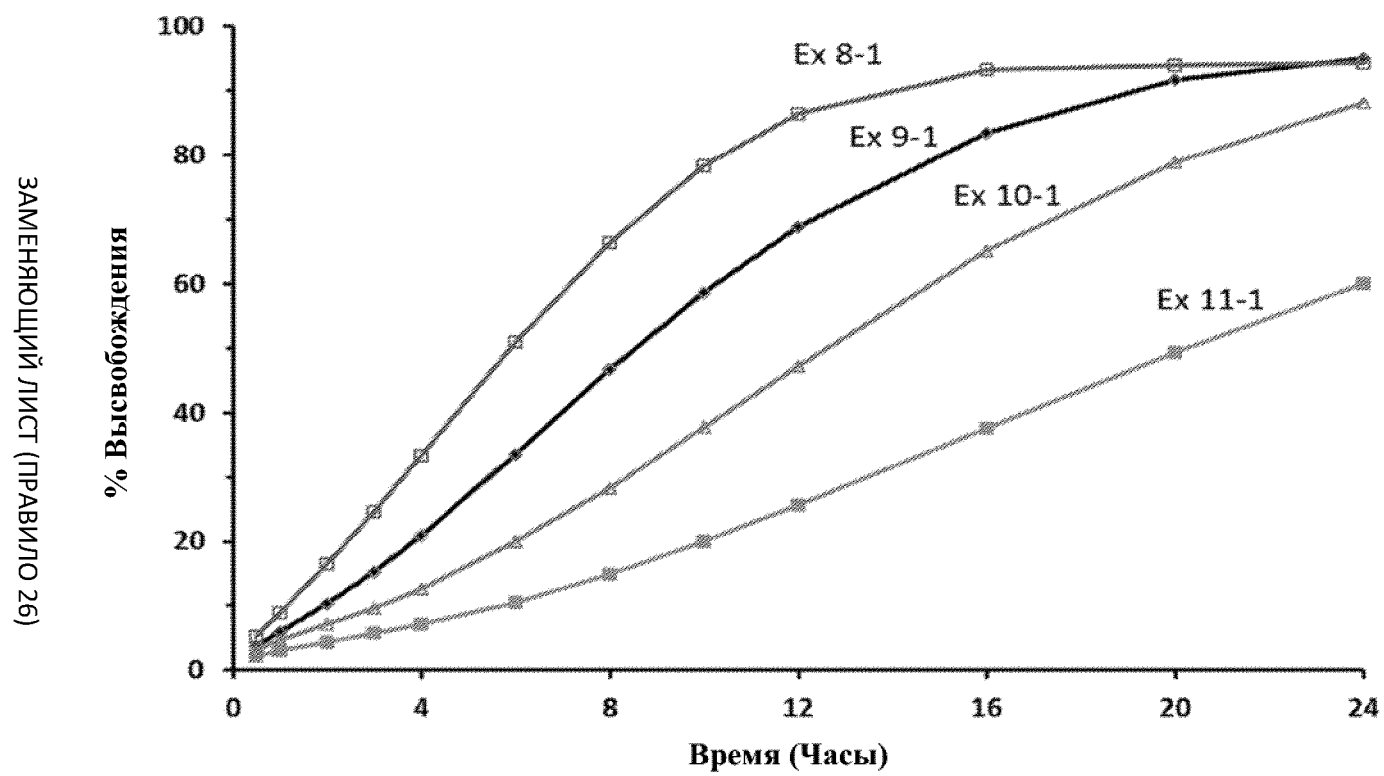
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



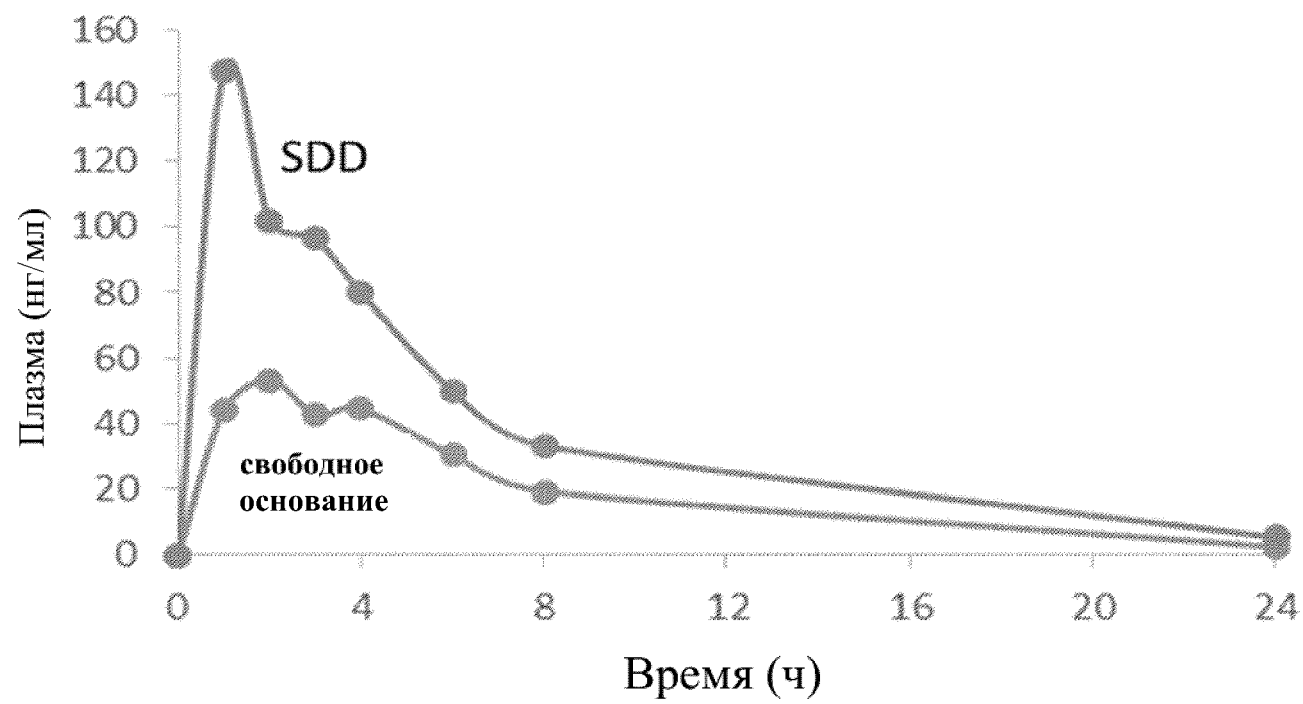
ФИГ. 8



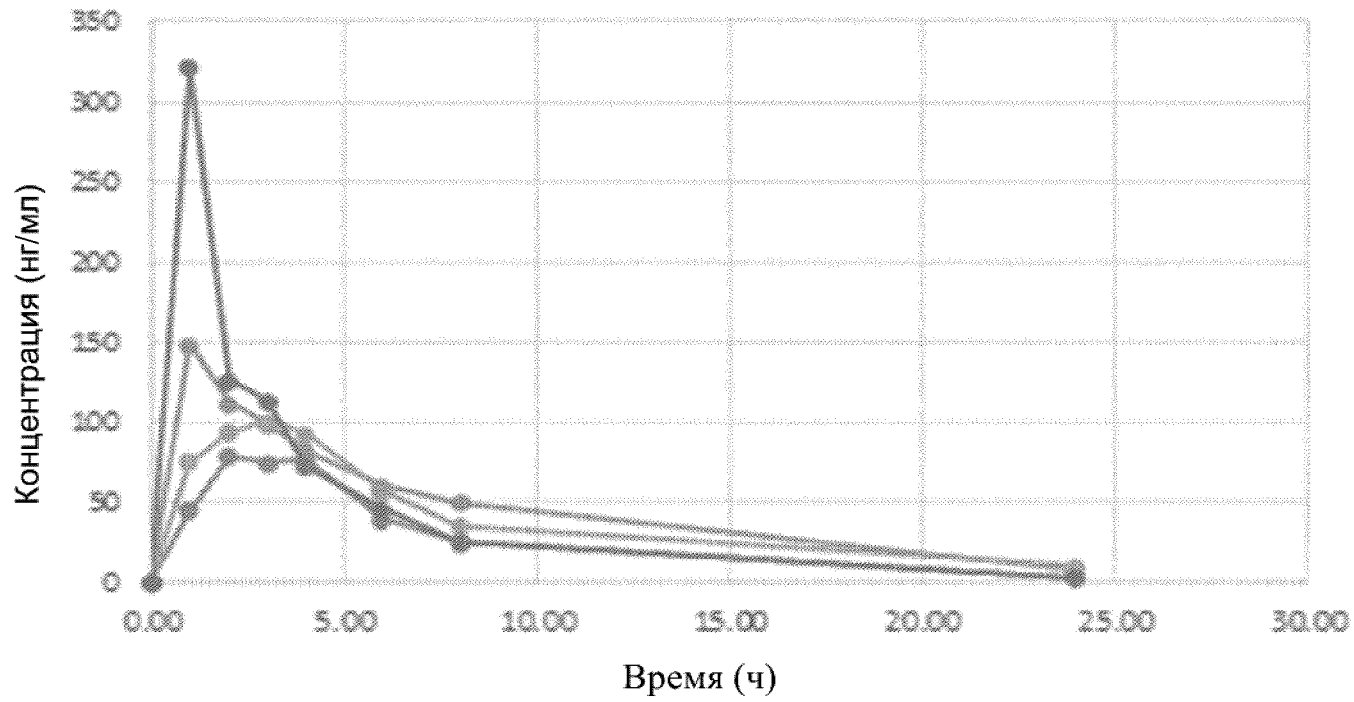
ФИГ. 9



ФИГ. 10

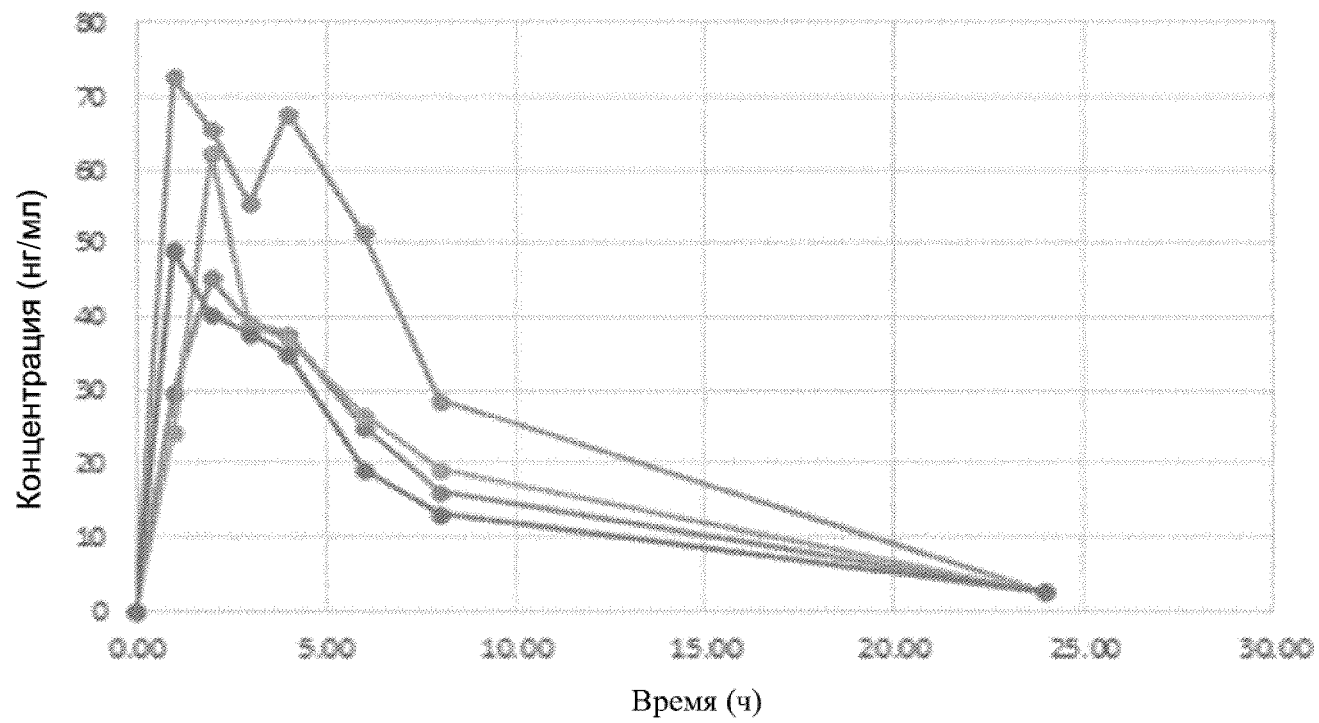


ФИГ. 11А



ФИГ. 11В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)



ФИГ. 11С

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)