

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290916 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.16(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 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ Tyk2

(31) 62/902,218

(32) 2019.09.18

(33) US

(86) PCT/US2020/051341

(87) WO 2021/055651 2021.03.25

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

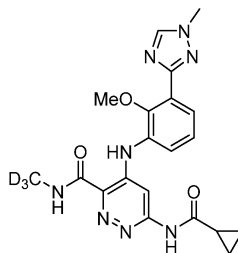
(72) Изобретатель:

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.,
Инь Сяотянь, Зордан Кристофер А.,
Блум Кори, Йетс Ян (US)

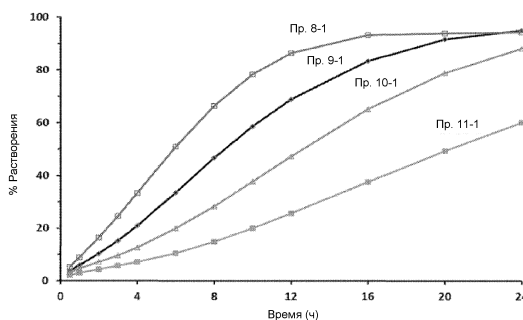
(74) Представитель:

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

(57) Стабильные и биодоступные составы и лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, 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-карбоксамид (формула (I); BMS-986165) в твердой полимерной матрице, предусмотрены для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD) и псориаз.



(I)



A1

202290916

202290916

A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ ТЫК2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лекарственным формам и составам 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-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-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d3)пиридазин-3-карбоксамида, проявляя при этом приемлемую физическую и химическую стабильность, и могут применяться для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD) и псориаз.

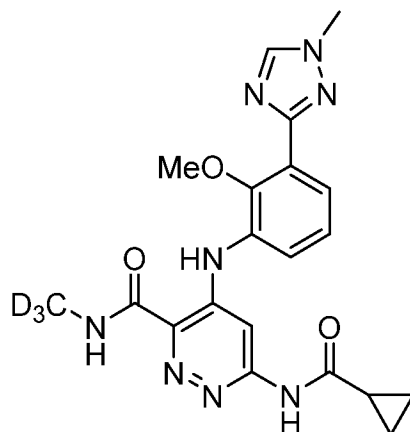
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тирозинкиназа 2 (Тук2) представляет собой член семейства нерецепторных тирозинкиназ Янус-киназ (JAK), и было показано, что она имеет решающее значение в регуляции каскада трансдукции сигналов в направлении от 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 людей (*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 опосредует индуцированное рецептором фосфорилирование членов семейства факторов транскрипции STAT, необходимый сигнал, 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 аутоиммунных и связанных с ними 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)).

Среди людей индивидуумы, у которых экспрессируется неактивный вариант Тук2, защищены от рассеянного склероза и, возможно, других аутоиммунных расстройств (*Couturier, N. et al.*, “Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple

sclerosis susceptibility,” *Brain*, 134:693–703 (2011)). Полногеномные исследования ассоциаций показали, что другие варианты *Tyk2* связаны с аутоиммунными расстройствами, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что еще раз демонстрирует важность влияния *Tyk2* на аутоиммунитет (*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-карбоксамид. BMS-986165, которое исследуется для 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, представляет собой высокоселективный ингибитор *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 амидзамещенные гетероциклические соединения, полезные в качестве модуляторов ответов, опосредуемых 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 полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. 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 полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

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), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки, в кристаллической Форме В, как описано в предварительной заявке на патент США № 62/678451 и PCT/US2019/034534 (опубликованной как WO 2019/232138), содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки, и в кристаллической форме С и в кристаллической форме D, как описано в предварительной заявке на патент США № 62/860439 и PCT/US 2020/036727, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

При разработке подходящих составов и лекарственных форм для BMS-986165 обнаружился ряд проблем, поскольку попытки разработать составы, обеспечивающие биодоступность соединения после перорального введения, а также являющиеся 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, а также обеспечивают 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 лекарственными средствами, повышающими pH желудка (например, такими лекарственными средствами, 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 (GI тракта), таких как толстая кишка, где доступность воды низкая и/или где отсутствуют соли 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-карбоксамид при хранении. Составы и лекарственные формы по настоящему изобретению удовлетворяют эти и другие потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к составам твердого аморфного BMS-986165, которые являются физически и химически стабильными, и которые могут применяться для изготовления пероральных лекарственных форм, обеспечивающих биодоступность BMS-986165. Составы содержат аморфное свободное основание BMS-986165 и один или более полимеров. Составы обеспечивают биодоступность BMS-986165, в том числе при введении пациентам, принимающим агенты, повышающие pH желудка. В таких условиях с повышенным pH желудка лекарственные формы, содержащие составы, описанные в настоящем документе, проявляют биодоступность, сравнимую с биодоступностью, которую обеспечивает капсула с кристаллической солью BMS-986165 HCl или свободное основание BMS-986165 в пероральном растворе. Составы дополнительно демонстрируют превосходную стабильность; например, капсула с солью BMS-986165 HCl требует охлаждения для предотвращения превращения 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 здесь составы также подходят для изготовления лекарственных форм с немедленным высвобождением и модифицированным высвобождением.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены составы и лекарственные формы, содержащие твердую дисперсию аморфного 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). 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 могут быть модифицированы для получения пероральных лекарственных форм BMS-986165 с контролируемым высвобождением.

В вариантах осуществления настоящего изобретения также предложены составы с пролонгированным высвобождением, которые могут быть введены пациенту один раз в день, и которые обеспечивают фармакокинетический профиль для BMS-986165, который сравним или лучше, чем фармакокинетический профиль для BMS-986165, обеспечиваемый

таблеткой с немедленным высвобождением, вводимой 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 таблетированными лекарственными формами BMS-986165 пролонгированного высвобождения, описанными в настоящем документе, можно облегчить пациенту соблюдение режима лечения, а также повысить удобство для пациента и/или лица, осуществляющего уход, поскольку пациенту ежедневно дается только одна таблетка.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1A и 1B представлены дифрактограммы PXRD для 10%, 15% и 20% BMS-986165:HPMCAS-H SDD, как описано в Примере C. На Фиг. 1A - начальная; на Фиг. 1B - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии.

На Фиг. 2A-C представлены SEM-изображения для 10% BMS-986165:HPMCAS-H SDD при 1500-кратном увеличении: на Фиг. 2A - начальное; на Фиг. 2B - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в закрытом состоянии; на Фиг. 2C - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии.

На Фиг. 3A-C представлены SEM-изображения для 15% BMS-986165:HPMCAS-H SDD при 1500-кратном увеличении. На Фиг. 3A - начальное; на Фиг. 3B - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в закрытом состоянии; на Фиг. 3C - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии.

На Фиг. 4A-C представлены SEM-изображения для 20% BMS-986165:HPMCAS-H SDD при 1500-кратном увеличении. На Фиг. 4A - начальное; на Фиг. 4B - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в закрытом состоянии; на Фиг. 4C - после 6 месяцев хранения при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии.

На Фиг. 5 представлены профили растворимости для лекарственных форм, испытанных, как описано в Примере E.

На Фиг. 6 представлены профили растворимости для составов BMS-986165 в форме кристаллического свободного основания с пролонгированным высвобождением.

На Фиг. 7 представлены профили растворимости высушенных распылением дисперсионных составов BMS-986165 с пролонгированным высвобождением.

На Фиг. 8 представлены профили растворимости высушенных распылением дисперсионных составов BMS-986165 с пролонгированным высвобождением с добавлением HPMCAS вне SDD.

На Фиг. 9 представлены профили растворимости высушенных распылением дисперсионных составов BMS-986165 с пролонгированным высвобождением, в которых варьировались вязкость полимера, отношение площади поверхности к объему или оба этих показателя.

На Фиг. 10 представлены профили растворимости высушенных распылением дисперсионных составов BMS-986165 с пролонгированным высвобождением, разработанных для дальнейшего клинического исследования.

На Фиг. 11А представлены 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 индивидуальные кривые зависимости концентрации в плазме от времени для каждой группы лечения (n=4).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Составы и лекарственные формы

В настоящем изобретении предложены пероральные лекарственные формы 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), полученные из дисперсий аморфного BMS-986165. Дисперсии, как правило, содержат аморфный BMS-986165 и один или более полимеров. Дисперсии применяются для изготовления различных лекарственных форм для перорального введения, включая лекарственные формы, обеспечивающие немедленное высвобождение BMS-986165, и лекарственные формы, обеспечивающие пролонгированное высвобождение BMS-986165.

В контексте данного документа термин «аморфный» относится к твердой форме молекулы и/или иона, которая не является кристаллической. Аморфное твердое вещество не демонстрирует характерную рентгеновскую дифрактограмму с четкими максимумами; оно представляет собой термодинамически неравновесное вещество, характеризующееся отсутствием дальнего порядка. 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 лекарственное средство и полимер, где лекарственное средство является некристаллическим. Аморфная дисперсия лекарственного средства может быть получена с помощью различных способов изготовления, таких как сушка распылением, совместное осаждение или экструзия горячего расплава. Высушенная распылением дисперсия (SDD) представляет собой однофазную аморфную молекулярную дисперсию лекарственного средства в полимерной матрице; это аморфное твердое вещество, в котором лекарственное средство на молекулярном уровне «растворено» в твердой матрице. Высушенная распылением дисперсия может быть приготовлена путем растворения лекарственного средства и полимера в органическом растворителе с получением раствора с последующей сушкой раствора распылением. Методики 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 полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. 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 (mDSC), порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), спектроскопии в ближней инфракрасной области (NIR) или любого другого стандартного аналитического способа. Например, путем mDSC оценивали тепловые свойства SDD; для аморфного SDD анализ с помощью mDSC дает единую температуру стеклования. С помощью mDSC также можно обнаружить разделение кристаллической фазы, поскольку кристаллическая фаза будет показывать определенный тепловой сигнал. При PXRD применяют рентгеновские лучи для определения кристаллической формы в твердых порошках, и она может применяться для анализа SDD, например, для подтверждения того, что SDD представляет собой единую аморфную фазу без поддающегося измерению кристаллического вещества.

Кристаллическое свободное основание BMS-986165 проявляет pH-зависимую растворимость с низкой растворимостью при $\text{pH} > 4$. Таким образом, кристаллическое свободное основание BMS-986165 проявляет pH-зависимую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. Для составов с немедленным высвобождением такие свойства, зависящие от pH, могут в результате приводить к снижению биодоступности при приеме агентов, снижающих кислотность, таких как, например, фамотидин или омепразол. В то время как применение BMS-986165 в форме соли HCl для составов с немедленным высвобождением устраняет влияние pH, было обнаружено, что составы, приготовленные с BMS-986165 в форме соли HCl, превращаются в форму свободного основания BMS-986165 во время тестирования стабильности. В то время как применение 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.

В настоящем изобретении предложены аморфные дисперсионные составы 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 введении с агентами, снижающими кислотность, а также при доставке в области желудочно-кишечного тракта, такие как толстая кишка, где доступность воды низкая и/или где отсутствуют соли желчных кислот для повышения растворимости лекарственного средства. 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 *in vivo* концентрацию или биодоступность лекарственного средства, количество полимера, которое может применяться, ограничено требованиями к общей массе пероральной дозированной лекарственной формы. Другими словами, преимущества биодоступности при уменьшении отношения лекарственного средства к полимеру (такого, что массовый %

лекарственного средства ниже, чем массовый % полимера в составе) могут быть компенсированы недостатками, связанными с применением большего количества полимера в пероральной дозированной лекарственной форме. Например, когда желательна доставка конкретной дозы в одной таблетке или капсуле, применение низкого отношения лекарственного средства к полимеру может привести к получению таблетки или капсулы с большой общей массой, которая будет слишком большой для проглатывания. Процент содержания действующего вещества 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 содержания действующего вещества могут быть более склонны к кристаллизации лекарственного средства.

В настоящем изобретении предложены составы и лекарственные формы, содержащие дисперсии аморфного BMS-986165, где составы и лекарственные формы достигают целевых свойств биодоступности и стабильности, а также удовлетворяют физическим требованиям к пероральным лекарственным формам. Например, более высокая растворимость аморфного BMS-986165 в высушенной распылением дисперсии повышает биодоступность лекарственного средства, в том числе при приеме с лекарственными средствами, повышающими pH желудка; аморфные дисперсии BMS-986165, высушенные распылением, также химически и физически стабильны при хранении, и они могут быть приготовлены в целевых дозировках в виде проглатываемых лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена дисперсия, в которой отношение масс.% BMS-986165 (аморфного) к полимеру находится в пределах от около 3% до около 80% BMS-986165 и от около 97% до около 20% полимера. В дополнительных вариантах осуществления предложена дисперсия, в которой отношение масс.% BMS-986165 к полимеру находится в пределах от около 4% до около 50% BMS-986165 и от около 96% до около 50% полимера. В других вариантах осуществления отношение масс.% BMS-986165 находится в пределах от около 5% до около 25% BMS-986165 и от около 95% до около 75% полимера. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложена дисперсия, в которой отношение масс.% BMS-986165 к полимеру составляет около 25% BMS-986165 и около 75% полимера. В других вариантах осуществления отношение масс.% BMS-986165 к полимеру составляет около 15% BMS-986165 и около 85% полимера или около 10% BMS-986165 и около 90% полимера.

Полимерный исходный материал, пригодный для формирования полимерной матрицы дисперсий (например, высушенных распылением дисперсий), как описано в настоящем документе, включает: гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC; также называемую как

гипромеллоза), такую как НРМС Е3; гидроксипропилцеллюлозу (НРС); метилцеллюлозу (МС); гипромеллозы фталат (НРМС-Р); ацетатфталат целлюлозы; гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (НРМСАС; также называемый как гипромеллозы ацетата сукцинат), такой как НРМСАС марок 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 формирования полимерной матрицы, представляет собой НРМСАС, и предпочтительной маркой этого полимера является НРМСАС марки H.

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

Соответственно, дисперсия по настоящему изобретению может быть объединена с одним или более другими вспомогательными веществами. Когда применяется обработка путем гранулирования, вспомогательное вещество может быть добавлено перед гранулированием (и, таким образом, быть внутригранулярным) и/или может быть добавлено после гранулирования (и, таким образом, быть внегранулярным).

Например, дисперсионные составы по настоящему изобретению могут содержать ингибиторы кристаллизации. Ингибиторы кристаллизации, подходящие для описанных здесь составов, включают целлюлозные полимеры, такие как НРМС, НРМСАС и гидроксипропилцеллюлоза (НРС), и виниловые полимеры, такие как PVP. Примеры ингибиторов кристаллизации, подходящих, в частности, для составов с пролонгированным высвобождением, как описано в настоящем документе, включают гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС; также называемую как гипромеллоза), такую как НРМС Е3; гипромеллозы фталат (НРМС-Р); гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (НРМСАС; также называемый как гипромеллозы ацетата сукцинат), такой как НРМСАС марок L, M и H; Eudragit® L100-55; сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон) и поливинилпирролидон (PVP). В предпочтительных вариантах осуществления ингибитор кристаллизации представляет собой НРМСАС. Ингибитор кристаллизации может быть включен в дисперсию или может быть добавлен вне дисперсии.

Другие вспомогательные вещества, которые могут быть включены в дисперсионные составы, описанные здесь, включают вещества, регулирующие высвобождение. Например, полимер, регулирующий высвобождение, может быть смешан с аморфной дисперсией BMS-986165 или нанесен на нее для получения состава с пролонгированным высвобождением. Один тип лекарственной формы с пролонгированным высвобождением представляет собой пероральную лекарственную форму (такую как таблетка), содержащую дисперсию, смешанную с полимером, регулирующим высвобождение (и другими вспомогательными веществами).

Соответственно, в настоящем изобретении также предложен состав 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), при этом состав включает: внутреннюю фазу, содержащую дисперсию (например, высушенную распылением дисперсию) аморфного BMS-986165 в полимерной матрице; и внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение. Состав может быть в форме, подходящей для перорального введения пациенту, включая пилюли, капсулы, таблетки, пленки, сиропы и порошки. Предпочтительно, состав 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 аморфный SDD BMS-986165, смешанный с полимером, регулирующим высвобождение (и другими вспомогательными веществами). Во-первых, может быть неполное высвобождение лекарственного средства из состава с пролонгированным высвобождением из-за полимера, регулирующего высвобождение в составе; такое неполное высвобождение может привести, например, к доставке пациенту недостаточного количества лекарственного средства. Во-вторых, может происходить кристаллизация лекарственного средства: внутри самой высушенной распылением дисперсии (внутренняя фаза); в составе препарата с пролонгированным высвобождением, но вне SDD *per se* (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, регулирующего высвобождение, и вязкость полимерного материала выбрана таким образом, чтобы обеспечить желаемую скорость высвобождения лекарственного средства. Что касается второй проблемы, то для сохранения преимуществ аморфной формы, настоящее изобретение предусматривает, что ингибитор кристаллизации находится в составе с

продолжительным высвобождением, но вне высушенной распылением дисперсии как таковой, для уменьшения или предотвращения кристаллизации лекарственного средства. Благодаря настоящему изобретению в клинику могут быть предоставлены составы, содержащие аморфный BMS-986165 с регулируемой скоростью высвобождения и сохраняющие преимущества аморфной формы.

Полимеры, регулирующие высвобождение, которые могут применяться в составах с продолжительным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают природные полимеры, синтетические биоразлагаемые полимеры и синтетические небiorазлагаемые полимеры, как будет очевидно специалисту в данной области техники в виду настоящего изобретения. Примеры полимеров, регулирующих высвобождение, включают метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, альгинат натрия, хитозан, желатин, трагакант, ксантан и смеси вышеперечисленных. НРМС является предпочтительным полимером, регулирующим высвобождение, для составов с продолжительным высвобождением, описанных здесь. Когда НРМС выбрана в качестве полимера, регулирующего высвобождение, она предпочтительно имеет вязкость в диапазоне от 80 сП до 120000 сП. Вязкость полимера может быть измерена с помощью ряда различных вискозиметров, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления составы дисперсий с продолжительным высвобождением включают один или более ингибиторов кристаллизации. Для составов с продолжительным 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 продолжительным 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 здесь, может включать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества с возможностью изготовления пилюль, капсул, таблеток, пленок, сиропов и порошков, и так далее. Например, в составы могут быть включены известные матричные вещества, наполнители, разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества и/или консерванты. Примеры матричных веществ, 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, сахаристое вещество из кукурузы и трагакант или альгинат натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное. Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, олеат натрия и тому подобное. Примеры консервантов включают сульфиты (антиоксидант), хлорид бензалкония, метилпарабен, пропилпарабен, бензиловый спирт и бензоат натрия. Также могут применяться красящие агенты.

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

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

В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма в виде таблетки по изобретению содержит разрыхлитель (например, кросповидон, кроскармеллозу и так далее) в диапазоне массовых процентов от 3 до 10%, например, 5%. В вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу. При применении процесса гранулирования разрыхлитель может быть внутригранулярным, внегранулярным или и тем, и другим. Например, таблетка может содержать кроскармеллозу 5% масс. (50:50 внутригранулярную:внегранулярную).

В дополнительных вариантах осуществления таблетированная лекарственная форма 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», в контексте данного документа, относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека

и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

Составы и лекарственные формы по 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 100 мг содержит около 3 мг BMS-986165, таблетка 200 мг содержит около 6 мг BMS-986165, и таблетка 400 мг содержит около 12 мг BMS-986165. В вариантах осуществления таблетка с пролонгированным высвобождением 300 мг содержит 15 мг BMS-986165, и такую таблетку можно вводить пациенту один раз в день.

Синтез и производство

BMS-986165 и другие амидзамещенные гетероциклические соединения, полезные в качестве модуляторов ответов, опосредуемых 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 полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. 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 полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Аморфные дисперсии по настоящему изобретению могут быть приготовлены путем экструзии горячего расплава, лиофилизацией или сушкой распылением. В некоторых вариантах осуществления применяются способы сушки распылением.

Как правило, высушенная распылением дисперсия (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, таких как смесь ацетона и воды) для получения раствора или суспензии с последующей сушкой распылением раствора или суспензии. Дальнейшее описание подходящих стадий синтеза SDD в соответствии с настоящим изобретением представлено в разделе «Примеры» настоящего документа. Для получения высушенной распылением дисперсии BMS-986165 в полимерной матрице могут применяться другие способы производства, такие как методики, раскрытые в патенте США № 9,468,604, и они будут очевидны специалисту в данной области в свете настоящего раскрытия.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способ 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 сушки распылением и распыление раствора или суспензии на капли в устройстве для сушки распылением, (3) приведение капель в контакт с сушильным газом, что приводит к отверждению частиц, и (4) сбор частиц.

Описанные в данном документе дисперсии могут быть таблетированы с применением оборудования и способов, доступных в данной области техники. Таблетки могут быть изготовлены, например, путем приготовления порошкообразной смеси, гранулированием или ударным уплотнением, добавлением наполнителя, смазывающего вещества и разрыхлителя и прессованием в таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетки по настоящему изобретению получают способом сухого гранулирования. Способы прямого прессования также могут применяться для получения таблеток, как описано в данном документе.

Несколько технологических параметров могут влиять на свойства лекарственной формы в виде таблеток. Такие параметры включают давление уплотнения, твердую фракцию и целевой предел прочности при растяжении. Давление уплотнения относится к приложенной силе уплотнения, деленной на площадь, к которой приложена сила. Твердая фракция таблетки показывает, какая часть таблетки является твердой, а не пористой. Твердая фракция (которую можно выразить как $\text{твердая фракция} = 1 - \text{пористость}$) может быть рассчитана путем деления кажущейся или объемной плотности таблетки на истинную плотность вещества. Как правило, применение большего давления прессования приводит к более высокому содержанию твердых частиц, и более высокое содержание твердых частиц как правило соответствует более высокой прочности таблетки. Предел прочности 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 истираемость и прочность на растяжение, в то же время обеспечивая желаемые характеристики растворения.

Описание производства составов в виде таблеток, включая составы в виде 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 применяться для производства составов в виде таблеток с пролонгированным высвобождением, содержащих высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, и будут очевидны для специалиста средней квалификации в данной области техники в свете настоящего раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления дисперсию, содержащую заданный массовый процент лекарственного средства, применяют для изготовления таблеток с различной дозировкой. Например, дисперсия, которая представляет собой 15% масс. аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, может применяться для изготовления таблеток, содержащих 1 мг, 3 мг, 6 мг и/или 12 мг BMS-986165. Примерные массы таблеток, соответствующие каждой из этих 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 в виде дисперсии и лекарственные формы, изготовленные из них, могут применяться для обеспечения немедленного высвобождения и/или модифицированного высвобождения BMS-986165 в желудочно-кишечном тракте. Такое высвобождение может быть исследовано с помощью анализов растворения *in vitro*. Такие анализы включают микроцентрифужный тест переноса буфера из желудка в кишечник, который можно применять 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 лекарственное средство 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 целевой 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 лекарственное средство/полимер. Ультрацентрифужный тест также может быть проведен в несколько моментов времени во время микроцентрифужного теста для определения присутствующих частиц растворенного лекарственного средства; ультрацентрифужный тест включает стадию центрифугирования при $300000 \times g$ для удаления любых коллоидных частиц, которые могут присутствовать, оставляя только свободное лекарственное средство и лекарственное средство в мицеллах. Другим тестом на растворение является тест на растворение P_{ion} переноса буфера из желудка в кишечник. Другие тесты растворения, такие как тесты USP и биорелевантные тесты растворения, которые были описаны в литературе, также могут применяться.

В некоторых вариантах осуществления немедленное высвобождение относится к высвобождению, по меньшей мере, около 80% дозы, заявленной на этикетке, в течение

около 60 минут в условиях, имитирующих работу желудка натошак. 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 желательным обеспечить модифицированное высвобождение BMS-986165. Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к лекарственным формам, демонстрирующим контролируемое высвобождение BMS-986165 после перорального введения. Например, лекарственные формы могут высвобождать лекарственное средство в течение периода времени, продолжающегося до около 2-8 часов после перорального введения. В некоторых вариантах осуществления лекарственные формы могут высвобождать лекарственное средство 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 лекарственное средство, и скорость, с которой лекарственное средство 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 дисперсионные составы и лекарственные формы по изобретению демонстрируют около 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 в течение шести месяцев) при температуре 40°C и 75% RH (относительной влажности) в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере. В некоторых вариантах осуществления дисперсионные составы 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 (относительной влажности) в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение, по меньшей мере, одного месяца. В дополнительных вариантах осуществления составы в виде дисперсии 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 40°C/75% относительной влажности 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.

Настоящее изобретение также относится к составам и лекарственным формам, содержащим аморфный BMS-986165, где аморфная форма имеет степень кристаллизации менее, чем около 10%, например, менее, чем около 5% кристаллизации, менее, чем около 2% кристаллизации или менее, чем около 1% кристаллизации, когда составы и лекарственные формы хранятся при температуре 50°C и относительной влажности 75% 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 в виде дисперсии 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 и относительной влажности 60% в открытом (или, альтернативно, в закрытом) контейнере в течение, по меньшей мере, около одного месяца, в течение, по меньшей мере, около трех месяцев или в течение, по меньшей мере, около 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 относятся к дисперсии, содержащей 15% аморфного BMS-986165:85% HPMCAS-H, где аморфный BMS-986165 остается некристаллическим в течение шести месяцев хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% (в открытом контейнере или в закрытом контейнере), как определено с помощью PXRD и/или SEM.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления BMS-986165 в виде дисперсий, представленных в настоящем документе, демонстрирует разложение менее, чем около 5%, разложение менее, чем около 3%, разложение менее, чем около 2% или разложение менее, чем около 1%, когда дисперсии или лекарственные формы, содержащие дисперсии, хранят

при любых условиях, описанных выше, в течение периода времени от, по меньшей мере, около одного месяца до, по меньшей мере, около шести месяцев.

Биодоступность

Для перорально вводимого лекарственного препарата абсорбция лекарственного средства в общем случае 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. Обычный или стандартный состав, содержащий лекарственное средство с плохой растворимостью, скорее всего, не обеспечит достаточной солюбилизации лекарственного средства для всасывания достаточного количества лекарственного средства в кровоток, вследствие чего терапевтические уровни лекарственного средства достигаются в кровотоке и ткани-мишени. Хотя BMS-986165 проявляет плохую растворимость, составы и лекарственные формы по настоящему изобретению обеспечивают желаемые уровни солюбилизации и, следовательно, абсорбции лекарственного средства, а также обеспечивают другие целевые 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 той 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 применением общепринятых способов проведения такого определения.

Например, испытание *in vivo*, такое как перекрестное исследование, может применяться для определения того, обеспечивает ли лекарственная форма повышенную относительную биодоступность по сравнению с контролем. В перекрестном исследовании *in vivo* «тестируемую композицию» вводят половине группы испытуемых объектов (животных или людей), и после соответствующего периода отмывания (например, одна неделя) тем же субъектам вводят «контрольную композицию», которая содержит эквивалентное количество лекарственного средства, содержащегося в «тестируемой композиции». Другой половине группы сначала вводят контрольную композицию, а затем тестируемую композицию. Относительную биодоступность измеряют как концентрацию в крови (в сыворотке или плазме) в зависимости от площади под кривой (AUC), определенной для тестируемой композиции, деленную на AUC в крови, обеспечиваемой контрольной композицией. Предпочтительно, это соотношение тест/контроль определяют для каждого субъекта, и затем отношения усредняют по всем субъектам исследования. Определения

AUC могут быть выполнены 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 методикой 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, составляет, по меньшей мере, в 1,25 раза больше, чем AUC, обеспечиваемая 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 применением теста «Растворение» *in vitro* в качестве показателя биодоступности *in vivo*. Например, тест «Растворение» в желудочно-кишечной среде может применяться для имитации условий *in vivo* в желудочно-кишечном тракте и может применяться для оценки количества свободного лекарственного средства, обеспечиваемого данным составом или лекарственной формой. Могут применяться другие тесты растворимости, такие как тест, описанный в Примере E.

В некоторых вариантах осуществления на биодоступность BMS-986165, обеспечиваемую лекарственными формами, описанными в настоящем документе, существенно не влияют лекарственные препараты, повышающие pH желудка, такие как антациды, антагонисты H₂-рецепторов и ингибиторы протонной помпы. Например, в то время как введение ингибитора протонной помпы (или другого агента, повышающего pH желудка) может влиять на pH желудка, растворимость аморфного BMS-986165 в виде дисперсий, описанных в настоящем документе, менее подвержена влиянию pH 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 другой агент, повышающий pH). Соответственно, некоторые варианты осуществления изобретения обеспечивают пероральную лекарственную форму, содержащую аморфный BMS-986165, диспергированную в полимерной матрице, при этом биодоступность BMS-986165 из пероральной лекарственной формы 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 агента, повышающего pH желудка (например, ингибитора протонной помпы). Одновременное введение в этом контексте относится к субъекту, получающему как агент, повышающий pH желудка (например, ингибитор протонной помпы), так и лекарственную форму диспергированного аморфного BMS-986165. Агент (например, ингибитор протонной помпы) и лекарственная форма BMS-986165 могут быть введены в один и тот же день или за период, например, 3 дней друг от друга. Например, агент (например, ингибитор протонной помпы) может быть введен в течение 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 для введения агента, повышающего pH желудка (например, ингибитора протонной помпы) и лекарственной формы в виде твердой дисперсии BMS-986165.

Влияние агента, повышающего pH желудка, или агента, снижающего кислотность (например, ингибитора протонной помпы) на биодоступность, можно оценить в исследовании, в котором лекарственная форма BMS-986165 вводится первой группе испытуемых объектов (животным или человеку), которым также не вводят агент, повышающий pH, в то время как ту же дозированную форму BMS-986165 вводят второй группе испытуемых, где субъектам из этой второй группы одновременно вводят агент, повышающий pH; после соответствующего периода отмывания первой группе затем вводят лекарственную форму BMS-986165 вместе с агентом, повышающим pH, тогда как второй группе вводят лекарственную форму BMS-986165 без одновременного введения агента, повышающего pH. Таким образом, каждый субъект будет иметь два значения AUC (одно значение AUC, полученное при приеме агента, повышающего pH или снижающего кислотность, другое значение AUC, полученное при отсутствии приема агента), и эти 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 среднее соотношение, полученное таким способом, находится в диапазоне 0,75-1,25.

В настоящем изобретении также предложены 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

быть введена пациенту один раз в день, чтобы обеспечить фармакокинетический профиль лекарственного средства, сравнимый с фармакокинетическим профилем лекарственного средства, обеспечиваемого таблеткой с немедленным высвобождением, которую вводят два раза в день.

Способы лечения

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

Лекарственные формы могут быть введены 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 300 мг представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую 15 мг лекарственного средства, которую вводят 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 псориаз) у пациента включают: введение пациенту состава 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 (BMS-986165), включающего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице, и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение.

Изобретение также относится к способам лечения воспалительного заболевания кишечника или псориаза у пациента, включающим: введение пациенту один раз в день состава 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 (BMS-986165),

включающего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение. Воспалительное заболевание кишечника может представлять собой язвенный колит или болезнь Крона. Псориаз может представлять собой бляшковидный псориаз. 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 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), включающего (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение. Воспалительное заболевание кишечника может представлять собой язвенный колит или болезнь Крона. Псориаз может представлять собой бляшковидный псориаз. Состав предпочтительно находится в форме таблетки.

Следующие примеры служат только для иллюстрации изобретения и его практического применения. Примеры не следует рассматривать как ограничения объема или сущности 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 добавляли к смеси ацетона и воды в подходящей емкости для таблеток и смешивали с получением раствора. Раствор высушивали распылением в атмосфере азота (азот обеспечивает инертную атмосферу во время производства). Полученную высушенную распылением смесь дополнительно высушивали для получения высушенной распылением дисперсии (SDD), которая может быть наполнена и упакована.

Для получения дисперсионных составов и лекарственных форм с пролонгированным высвобождением SDD, безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и HPMCAS смешивали вместе, и смешанную комбинацию просеивали. Просеянную комбинацию и стеарат магния смешивали, и полученный продукт подвергали сухому гранулированию (процесс ударного/роликового уплотнения) с последующей калибровкой. Этот продукт смешивали с дополнительным стеаратом магния с последующим таблетированием с получением таблетки 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-карбоксамида.

Пример В

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

Таблица В-1. Композиции высушенного распылением раствора и SDD

Компонент	Степень очистки	Композиция высушенного распылением раствора (масс.%)	Композиция SDD (мг/г)
BMS-986165	Фармацевтическая	0,95	150
HPMCAS-H	NF (Национальный формуляр)	5,36	850
Ацетон	NF	79,64	0 (летучий; не присутствует в конечной лекарственной форме)
Очищенная вода	NF	14,05	0 (летучий; не присутствует в конечной лекарственной форме)
Азот	NF	0	0 (применяется для создания инертной атмосферы во время производственного процесса)

В приведенной ниже Таблице В-2 представлен обзор способа изготовления высушенной распылением дисперсии аморфного BMS-986165:HPMCAS-H (15% масс.:85% масс.) с применением лабораторной распылительной сушилки с производительностью сушильного газа 150 кг/час.

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

	Действие	Детали	Условия
1.	Добавление растворителя	Ацетон Очищенная вода	Добавить смесь 85/15 ацетон/вода в соответствующий сосуд для приготовления раствора и сопутствующие компоненты. Начать смешивание.
2.	Добавление полимера	HPMCAS-H	Добавить HPMCAS-H в сосуд для приготовления раствора при перемешивании. Смешать раствор в соответствии с параметрами в Таблице В3 ниже.

3.	Добавление активного вещества	BMS-986165	Добавить BMS-986165 в сосуд для приготовления раствора при перемешивании.
4.	Нагревание емкости	Нагревательное устройство	Нагреть растворитель до 45°C при перемешивании с использованием сосуда с рубашкой. Соблюдать параметры времени смешивания, указанные в Таблице В3 ниже.
5.	Высушивание распылением	- Лабораторная распылительная сушилка с расходом сушильного газа 150 кг/час и удлинителем 6 футов - Газодиспергатор DPH - Центрирующее устройство для сопла - Форсунка: SK 78-16 (Pencil Point) - Сбор продукта: циклон с наружным диаметром (O.D.) 6 дюймов - Фильтр подачи раствора: размер фильтра 230 мкм с применением корпуса фильтра Mott - Изолированные линии от емкости с раствором до сопла	Применять смесь 85/15 ацетон/вода для пуска и отключения распылительной сушилки. Распылительная сушка при определенных условиях, указанных в Таблице В4 ниже.
6.	Вторичная сушка	Конвекционная полочная сушилка	Выполнить вторичную сушку при определенных условиях, указанных в Таблице В5 ниже.

В то время как в Таблице В-2 описано добавление полимера в сосуд для приготовления раствора перед добавлением активного вещества (BMS-986165), активное вещество (BMS-986165) может быть добавлено в сосуд для приготовления раствора перед добавлением полимера.

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

Таблица В-3. Приготовление раствора для распыления

	Минимальное время смешивания	Целевая температура раствора	Комментарии и/или замечания
HPMCAS-H	30 минут, после добавления последнего компонента	15–27°C	Раствор может быть мутным из-за полимера, но не должен содержать нерастворенных твердых веществ.

BMS-986165	2 часа, после достижения целевой 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 веществ.
------------	---	--	--

Таблица В-4. Условия распылительной сушки

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

Целевой уровень остаточного ацетона в SDD составлял менее 0,5% масс. Уровни ацетона ниже LOQ (предел количественного определения) были достигнуты в испытательной партии 15% BMS-986165:85% HPMCAS-H SDD после сушки при 40°C/15% относительной влажности в течение 20,5 часов. Кроме того, было проведено исследование остаточного ацетона по сравнению с сушкой на двух отдельных опытных партиях. В Таблице В-5 ниже изложены условия вторичной сушки.

Таблица В-5. Условия вторичной сушки

Условие	Значение
Толщина 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

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

Пример С**Стабильность составов BMS-986165 SDD**

Партии 25% масс. BMS-986165 SDD с HPMCAS-H оценивали на физическую и химическую стабильность. HPMCAS SDD был химически стабилен 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 состоянии при 50°C/75% относительной влажности и после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии. Показатели растворения в микроцентрифужном тесте не изменились. Не наблюдалось никаких признаков физической нестабильности при хранении дисперсионного состава при 40°C/75% относительной влажности в закрытом состоянии или при 25°C/60% относительной влажности в открытом состоянии до 6 месяцев.

Было проведено дополнительное тестирование для определения уровня загрузки API (активного фармацевтического ингредиента) в HPMCAS-H, который обеспечил бы химическую и физическую стабильность, но при этом обеспечил целевой профиль растворения. Тест «Растворение» с переносом pH с применением УФ-зонда Pion (от pH 2 или pH 6 до pH 6,5) показал, 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. BMS-986165 в HPMCAS-H, показало, что все SDD были химически стабильны (Таблица С). Уровни примесей для каждой SDD соответствовали уровням примесей поступающих API, что указывает на то, что способ распылительной сушки не вызывал деградации; кроме того, уровни примесей не увеличивались при хранении. Не было никаких доказательств кристаллизации с помощью PXRD в любом SDD после хранения в течение до 6 месяцев

при 40°C/75% относительной влажности в открытом состоянии (Фиг. 1А и Фиг. 1В). Данные DSC показали незначительные изменения, аналогичные тем, которые наблюдались в 25% масс. BMS-986165 SDD после воздействия условий 50°C/75% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности, но не было закономерности при загрузке API, и результаты учитывались для отражения эффекта «старения» или «отжига», а не образования кристаллов. Изображения, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM), подтвердили наличие однофазной гомогенной дисперсии (Фиг. 2А-С, Фиг. 3А-С, Фиг. 4А-С).

Эксперименты на приборе TAM (контроль активности при различных температурах) с применением SDD с содержанием BMS-986165 10%, 15%, 20% и 25% (включая PXRD на образцах после TAM) подтвердили, что риск для физической стабильности был низким для HPMCAS-H SDD, содержащих 20% масс. BMS-986165 или ниже. Показатели растворения в тесте на микроцентрифуге не изменились при хранении.

Более низкое содержание API в SDD, улучшая стабильность, снижает производительность процесса распылительной сушки; это снижение производительности, однако, может быть компенсировано увеличением концентрации твердых веществ в распыляемом растворе до предела 8% масс. HPMCAS в ацетоне/воде (этот предел помогает обеспечить устойчивость процесса). Концентрация твердых веществ также ограничивается растворимостью BMS-986165 в ацетоне/воде. Чтобы получить приемлемую производительность при целевой концентрации раствора для распыления 1% API и обеспечить достаточное содержание API в SDD, такое, чтобы содержание SDD в таблетке по-прежнему позволяла принимать таблетки размера, подходящего для проглатывания, было выбрано содержание API 15% масс.

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

	Условие стабильности	BMS-986165	
Время удерживания (мин)		11,65	Суммарное содержание примесей >LOQ
Относительное время удерживания		1,00	
API, стандарт		99,48	
10% BMS-986165:HPMCAS-H	Исходное	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом состоянии, 5°C	99,49	0,51
	6 месяцев в открытом состоянии, 25°C/60%RH	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом	99,45	0,55

	состоянии, 40°C/75% RH		
	6 месяцев в открытом состоянии, 40°C/75% RH	99,47	0,53
15% BMS-986165:HPMCAS-H	Исходное	99,51	0,49
	6 месяцев в закрытом состоянии, 5°C	99,53	0,47
	6 месяцев в открытом состоянии, 25°C/60% RH	99,45	0,55
	6 месяцев в закрытом состоянии, 40°C/75% RH	99,52	0,48
	6 месяцев в открытом состоянии, 40°C/75% RH	99,40	0,60
20% BMS-986165:HPMCAS-H	Исходное	99,55	0,45
	6 месяцев в закрытом состоянии, 5°C	99,49	0,51
	6 месяцев в открытом состоянии, 25°C/60% RH	99,50	0,50
	6 месяцев в закрытом состоянии, 40°C/75% RH	99,47	0,53
	6 месяцев в открытом состоянии, 40°C/75% RH	99,51	0,49

Пример D**Таблетки BMS-986165 SDD**

Следующий состав применяли для изготовления таблеток, содержащих BMS-986165 SDD.

Таблица D. Композиция таблеток 3 мг и 12 мг

Ингредиент	% масс.	Таблетка 3 мг (мг на таблетку)	Таблетка 12 мг (мг на таблетку)
<i>Внутригранулярный</i>			
15:85 BMS-986165-01: HPMCAS-H SDD	20,00 ^(a)	20,00 ^(a)	80 ^(a)
Микrokристаллическая целлюлоза	51,25 ^(b)	51,25 ^(b)	205 ^(b)
Лактоза безводная	22,00	22,00	88
Кроскармеллоза	2,50	2,50	10

натрия			
Диоксид кремния	1,00	1,00	4
Стеарат магния	0,25	0,25	1
<i>Внегранулярный</i>			
Кроскармеллоза натрия	2,50	2,50	10
Стеарат магния	0,50	0,50	2
Масса таблетки		100 мг	400 мг
Размер таблетки		Круг 6,35 мм	Круг 10 мм
<i>Пленочное покрытие</i>			
Покрытие А на основе поливинилового спирта	4% от массы таблетки	4,00	–
Покрытие В на основе поливинилового спирта	3% от массы таблетки	–	12

(a) Предполагая, что SDD представляет собой 100% заявленного содержания

(b) Сумма скорректирована для компенсации количества SDD

Таблетки изготавливали, применяя роллерный компактор Alexanderwerk WP120. Таблетирование осуществляли с применением пресса Korsch XL, и покрытие пленкой проводили с помощью устройства для нанесения покрытий Compulab Coater фирмы Thomas.

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

Таблетки для дозы 6 мг также получали с применением массы для прессования 200 мг. Для дозы 6 мг целевая твердость таблетки 14 SCU (единиц боковой силы разрушения) обеспечивала соответствующую хрупкость (испытание на сброс 500) и приемлемое время распадаемости < 4 минут.

Пример Е

Растворение таблеток BMS-986165 SDD и капсул с солью BMS-986165 HCl (дозировка 12 мг) в биорелевантной среде

Растворение таблеток, содержащих 15:85 BMS-986165:HPMCAS-H SDD и полученных способом прямого прессования, сравнивали с растворением капсул, содержащих солевую форму BMS-986165 HCl (дозировка 12 мг для обеих лекарственных форм). Растворение исследовали в биорелевантной среде имитации кишечного сока натошак (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 представлял собой: pH 6,5; осмоляльность 270 ± 10 м осмоль; таурохолат натрия 3 мМ; лецитин 0,75 мМ; KH_2PO_4 3,9

г; KCl 7,7 г; NaOH qs (в достаточном количестве) pH 6,5; деионизированная вода qs 1 литр. Тест «Растворение» проводили в 250 мл среды с помощью прибора с лопастью-мешалкой при температуре 37°C и скорости вращения 75 об/мин. Были протестированы шесть образцов для каждой лекарственной формы. На Фиг. 5 представлены результаты (средние значения (n=6)).

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

Растворение таблеток, содержащих 15:85 BMS-986165:HPMCAS-H SDD и полученных способом грануляции, сравнивали с растворением капсул, содержащих солевую форму BMS-986165 HCl (содержание 12 мг для обеих лекарственных форм), с применением среды и условий, описанных выше (n=6). Результаты, представленные в Таблице Е ниже, показывают, что скорость растворения гранулированных таблеток, содержащих аморфный BMS-986165 в твердой дисперсии, выше, чем скорость растворения капсул, содержащих солевую форму BMS-986165 HCl.

Таблица Е

Время в минутах	% растворения 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

Тестирование пролонгированного высвобождения кристаллического свободного основания (содержание 15 мг)

Были протестированы таблетки из Примера 1, Примера 2 и Примера 3, содержащие составы с пролонгированным высвобождением, указанные в Таблице F ниже. Параметры теста «Растворение» были следующими: кристаллические составы свободного основания BMS-

986165 (Примеры 1, 2 или 3) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), размер отверстий 20 меш, 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица F

Вещество	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Кристаллический BMS-986165 API	5%	5%	5%
Methocel K100LV	30%	-	-
Methocel E4M	-	30%	-
Methocel 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 HPMC.

Пример G

Пролонгированное высвобождение SDD составов BMS-986165

После тестирования пролонгированного высвобождения кристаллического свободного основания были разработаны составы пролонгированного высвобождения, представленные в Таблице G ниже.

Таблица G

Компонент	Функция	Исследуемый диапазон (%)
BMS-986165-01 SDD (15% BMS-986165-01: 85% HPMCAS)	Активный фармацевтический ингредиент	11–50%
Гипромеллоза (HPMC) (Диапазон вязкости 80-120000 сП)	Полимер, регулирующий высвобождение	20–30%

Лактоза безводная	Наполнитель	10–60%
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	10–25%
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0%

«BMS-986165-01», применяемый в этом 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. «BMS-986165-01 SDD», применяемый в этом Примере и во всем настоящем описании, относится к твердому аморфному BMS-986165-01, молекулярно диспергированному в твердой матрице HPMCAS; BMS-986165-01 присутствует в SDD в количестве 15% масс. от SDD, и HPMCAS присутствует в SDD в количестве 85% масс. от SDD.

Пример Н

Состав и профили растворимости для составов SDD с пролонгированным высвобождением (содержание 15 мг)

Были протестированы таблетки Примера 4, Примера 5 и Примера 6, имеющие составы, указанные в Таблице Н ниже. Параметры теста «Растворение» были следующими: составы BMS-986165 SDD (Примеры 4, 5 или 6) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), размер отверстий 20 меш, 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица Н

Вещество	Пример 4	Пример 5	Пример 6
API	33,34%	33,34%	33,34%
Methocel K100LV	20,00%	-	-
Methocel K100M	-	-	30,00%
Methocel 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 применении 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 лекарственного средства через 24 часа. Этот тест продемонстрировал, что частичная или полная кристаллизация лекарственного средства внутри или из состава SDD может привести к уменьшению преимуществ применения состава SDD, например, за счет уменьшения преимущества биодоступности.

Пример I

Пролонгированное высвобождение SDD составов BMS-986165 с добавлением HPMCAS вне SDD

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

Таблица I

Компонент	Функция	Исследуемый диапазон (%)
BMS-986165-01 SDD (15% BMS-986165-01: 85% HPMCAS)	Активный фармацевтический ингредиент	11–50%
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS)	Ингибитор кристаллизации	до 16%
Гипромеллоза (HPMC) (Диапазон вязкости 80-120000 сП)	Полимер, регулирующий высвобождение	15–30%
Лактоза безводная	Наполнитель	10–20%
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	10–20%
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,0%

Пример J

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

Были испытаны таблетки Примера 7, имеющие состав, указанный в Таблице J ниже. Параметры теста «Растворение» представляли собой следующие: состав BMS-986165 SDD (Пример 7) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), размер отверстий 20 меш, 1000 мл при 100 об/мин.

Таблица J

Вещество	Пример 7
API	33,34%
Methocel 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 части SDD (во внешней фазе) состава, дополнительно увеличило общее высвобождение лекарственного средства через 24 часа до 79% (Пример 7, как показано на Фиг. 8) по сравнению с тем, когда в состав не входил дополнительный HPMCAS (Пример 4). Этот тест показал, 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, приведенные в Таблице К ниже, были разработаны для изучения факторов, имеющих отношение к разработке регулируемого состава BMS-986165 с пролонгированным высвобождением. Что касается вязкости полимера, регулирующего высвобождение (в данном случае НРМС): диапазон вязкости изучали либо с применением одного полимера, либо путем 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

		Пр. 8	Пр. 9		Пр. 10	Пр. 11		Пр. 12
Ингредиент	%масс.	мг/таб.	мг/таб.	%масс.	мг/таб.	мг/таб.	%масс.	мг/таб.

Внутригранулярный (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
Methocel K100LV	25,00	50	150	-	-	-	5,00	20,00
Methocel 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	
Внегранулярный	-			-			-	
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			15,000			8000	
Прибл. соотношение площади поверхности к объему (in⁻¹)		27	16,4		27	16,4		

На Фиг. 9 показаны профили растворимости при изменении вязкости, отношения площади поверхности к объему или оба эти показателя. Параметры теста «Растворение» представляли собой следующие: растворение составов в фосфатном буфере pH 6,8 с 1% бриджа (brj) USP II в сосуде с грузилом для капсул, 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 для некоторых составов было достигнуто полное высвобождение лекарственного средства.

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 растворимости для этих составов. Параметры теста «Растворение» представляли собой следующие: составы BMS-986165 SDD (Примеры 8-1, 9-1, 10-1, 11-1) в калий-фосфатном буфере (pH 6,8), 1% бриджа, сосуд с грузилом для капсул, 1000 мл при 75 об/мин. Любая комбинация вязкости и дозы, указанная для этих четырех составов, может применяться 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

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

Таблица L-2

		Пр. 10-1	Пр. 11-1
Ингредиент	% масс.	мг/таб.	мг/таб.
Внутригранулярный (IG)			
BMS-986165 SDD	40,00	80,00	240,00
HPMCAS	10,00	20,00	60,00
Methocel K100LV	0,50	1,00	3,00
Methocel K15M	24,50	49,00	147,00
Лактоза безводная	12,00	24,00	72,00
Микрокристаллическая целлюлоза	12,00	24,00	72,00
Стеарат магния	0,50	1,00	3,00
Всего IG	99,50		

Внегранулярный	-		
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-H (15% масс.:85% масс.) - в количестве 40,00% (масс.);
 HPMCAS - в количестве 10,00% (масс.);
 гипромеллоза K100 LV Premium CR - в количестве 0,50% (масс.);
 гипромеллоза K15M Premium CR - в количестве 24,50% (масс.);
 лактоза безводная - в количестве 12,00% (масс.);
 микрокристаллическая целлюлоза - в количестве 12,00% (масс.); и
 стеарат магния - в количестве 1,00% (масс.).

Пример 14

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

Могут применяться другие комбинации количеств гипромеллозы K100 LV и гипромеллозы K15M, а также могут применяться другие премиальные версии этих компонентов гипромеллозы, которые не относятся к классу CR.

Пример N

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

В этом исследовании сравнивали фармакокинетический профиль таблеток, содержащих BMS-986165-01 SDD (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 самца собаки в каждой группе). В обеих группах собак не кормили и предварительно давали фамотидин, повышающий pH желудка. Обе лекарственные формы в виде таблеток тестировали в дозе 4 мг (эквивалентная доза для человека 12 мг (HED)). Результаты представлены в Таблице N-1 и на Фиг. 11A-C.

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)		Биодоступность (%)		CV (%)
		Ср.	Ст. откл.	Ср.	Ст. откл.		Ср.	Ст. откл.	Ср.	Ст. откл.	
Таблетки SDD, натошак, фамотидин	4	161,83	110,04	5,39	3,65	1,5	907,99	203,12	100,00	н/о	22,37
Таблетки, свободное основание, натошак, фамотидин	4	57,35	12,52	2,50	0,00	1,5	462,01	145,78	50,88	16,06	31,55

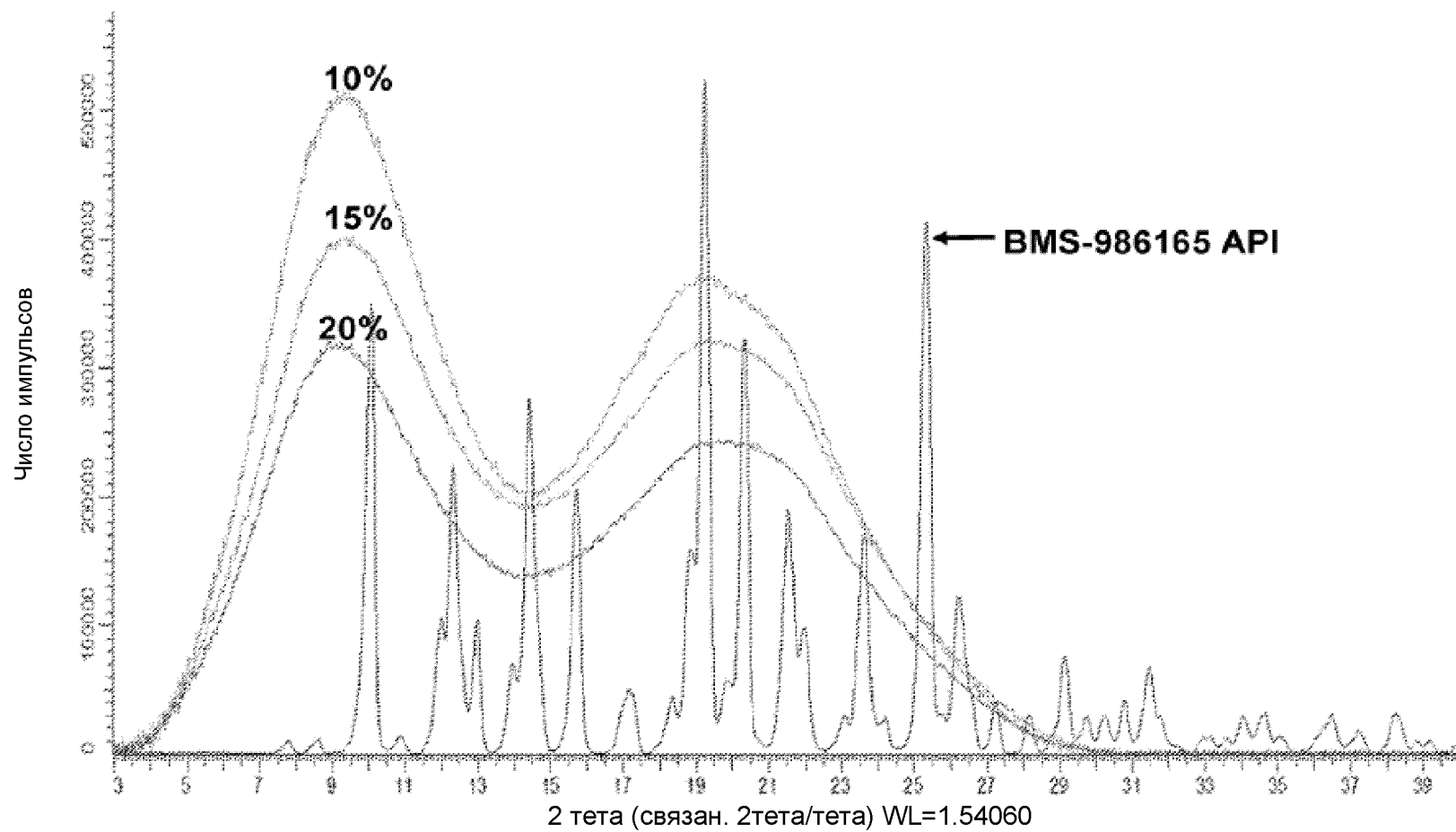
Как показано в Таблице N-1, в условиях повышенного pH желудка таблетки, содержащие BMS-986165 в форме кристаллического свободного основания, демонстрируют более низкую C_{max} и такую же медиану T_{max} по сравнению с таблетками, содержащими аморфное свободное основание BMS-986165 в твердой дисперсии. Площадь под кривой (AUC), рассчитанная от 0 до 24 часов, также была ниже для таблеток, содержащих кристаллическое свободное основание, по сравнению с таблетками с SDD; это различие в AUC было статистически значимым (p<0,05). Вариабельность для обеих лекарственных форм была в пределах вариабельности, обычно наблюдаемой в фармакокинетических исследованиях на собаках.

Эти результаты показывают, что таблетки, содержащие BMS-986165 в форме кристаллического свободного основания, демонстрируют около 50% биодоступности по сравнению с BMS-986165-01 SDD при дозе 4 мг (12 мг HED) в условиях повышенного pH желудка.

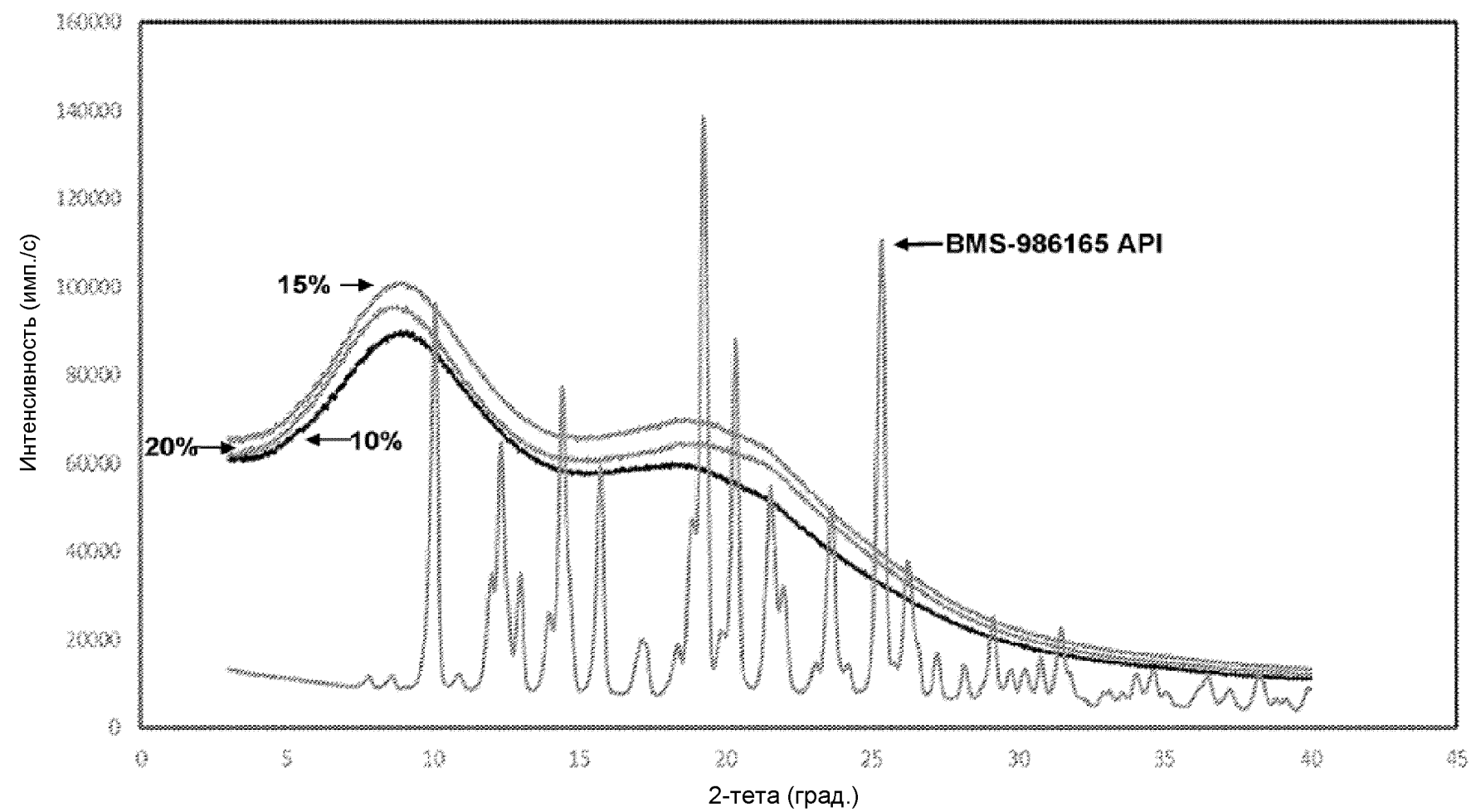
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма 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), при этом лекарственная форма включает: (i) внутреннюю фазу, содержащую высушенную распылением дисперсию BMS-986165 в полимерной матрице; и (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение.
2. Лекарственная форма по п. 1, где полимер, регулирующий высвобождение, выбран из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, альгината натрия, хитозана, желатина, трагаканта, ксантана и их смесей.
3. Лекарственная форма 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), при этом лекарственная форма включает: (i) внутреннюю фазу, содержащую дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерной матрице; (ii) внешнюю фазу, содержащую полимер, регулирующий высвобождение; и (iii) ингибитор кристаллизации, который находится во внешней фазе.
4. Лекарственная форма по п. 3, где полимер, регулирующий высвобождение, выбран из метилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлозы, альгината натрия, хитозана, желатина, трагаканта, ксантана и их смесей.
5. Лекарственная форма по п. 3, где ингибитор кристаллизации выбран из поливинилпирролидона (PVP), PVP винилацетата, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, сополимеров на основе полиметакрилата, сополимеров на основе поливинилкапролактама, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцината и их смесей.
6. Лекарственная форма по п. 3, где полимерная матрица представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMCAS), и полимер, регулирующий высвобождение, представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

7. Лекарственная форма по п. 3, где ингибитор кристаллизации представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMCAS).
8. Лекарственная форма по п. 3, которая представляет собой пероральную лекарственную форму.
9. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аутовоспалительного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту лекарственной формы по любому из п.п. 1-7.
10. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аутовоспалительного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту пероральной лекарственной формы по п. 8.
11. Способ по п. 9, где субъектом является человек.
12. Способ по п. 10, где субъектом является человек.
13. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта, при этом способ включает введение субъекту один раз в сутки лекарственной формы по любому из п.п. 1-8.
14. Способ по п. 13, где лекарственная форма представляет собой таблетку, содержащую от 12 до 36 мг BMS-986165.
15. Способ по п. 13, где лекарственная форма представляет собой таблетку, содержащую 15 мг BMS-986165.
16. Способ по п. 13, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.
17. Способ по п. 13, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона.

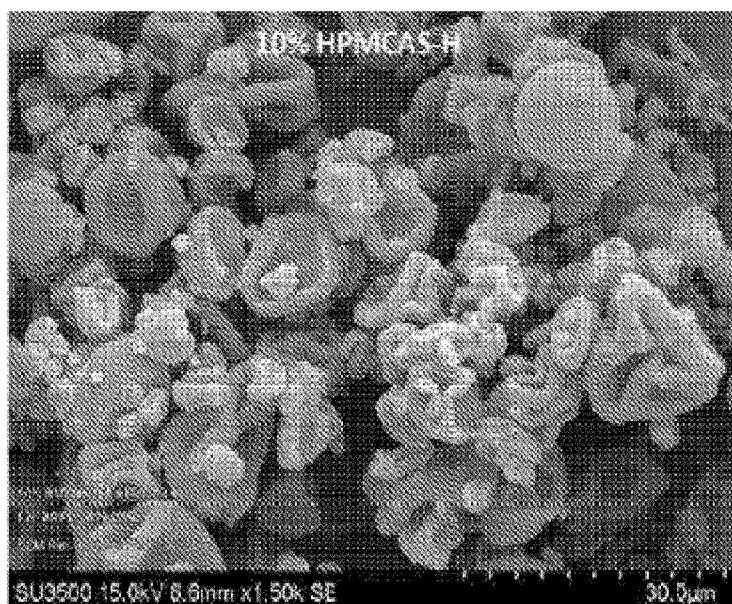


Фиг. 1А

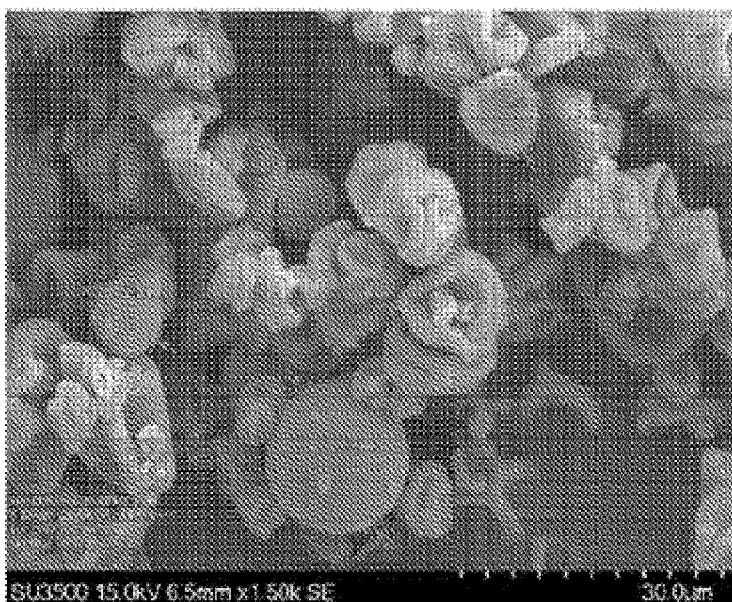


Фиг. 1В

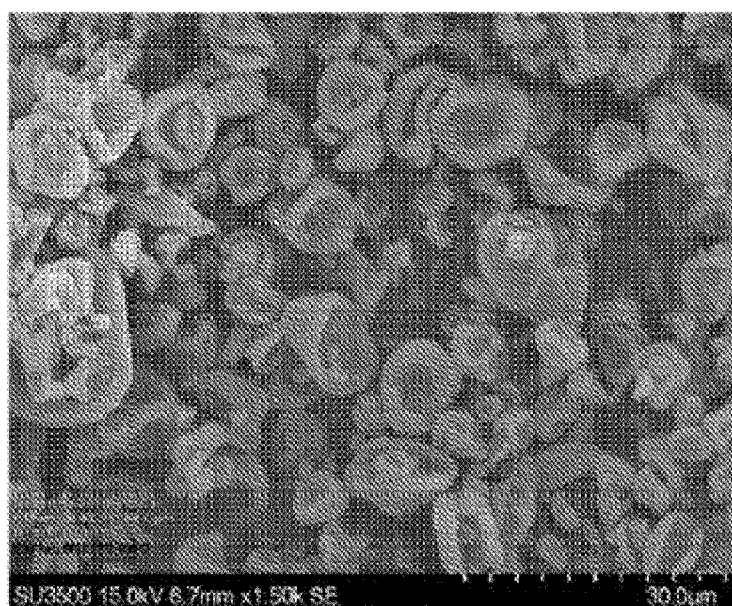
Фиг. 2А

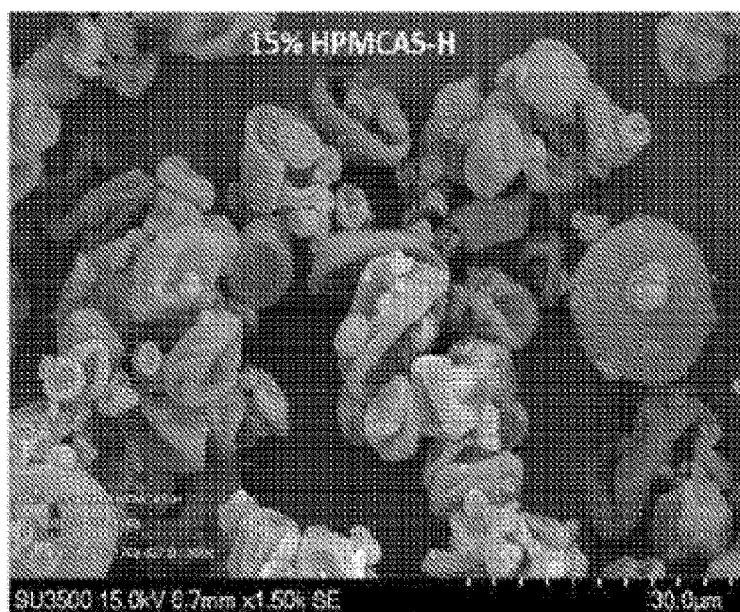


Фиг. 2В

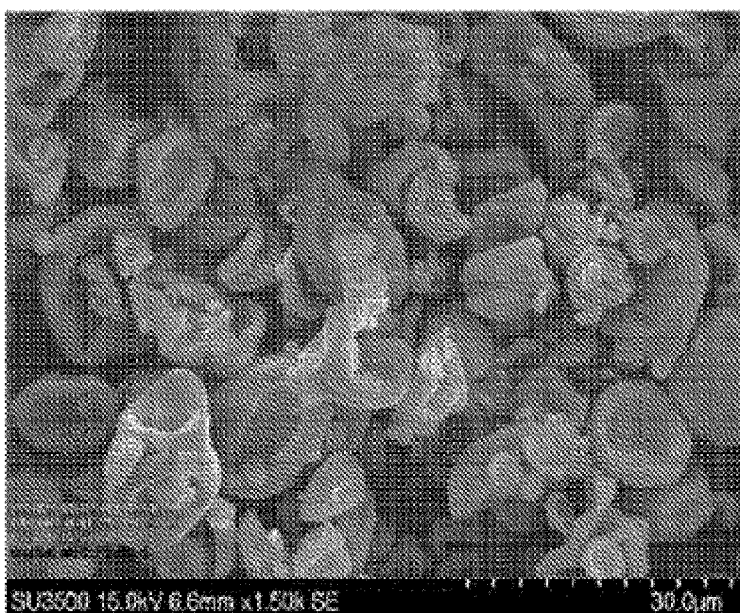


Фиг. 2С

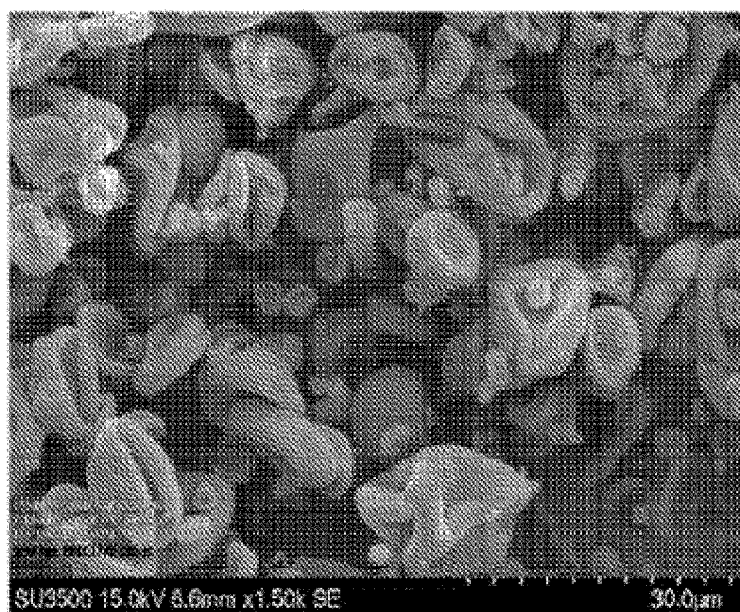




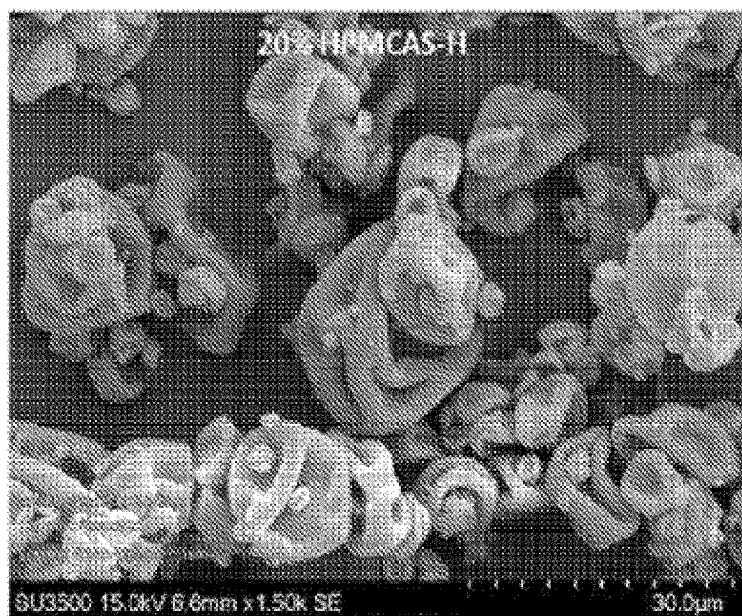
Фиг. 3А



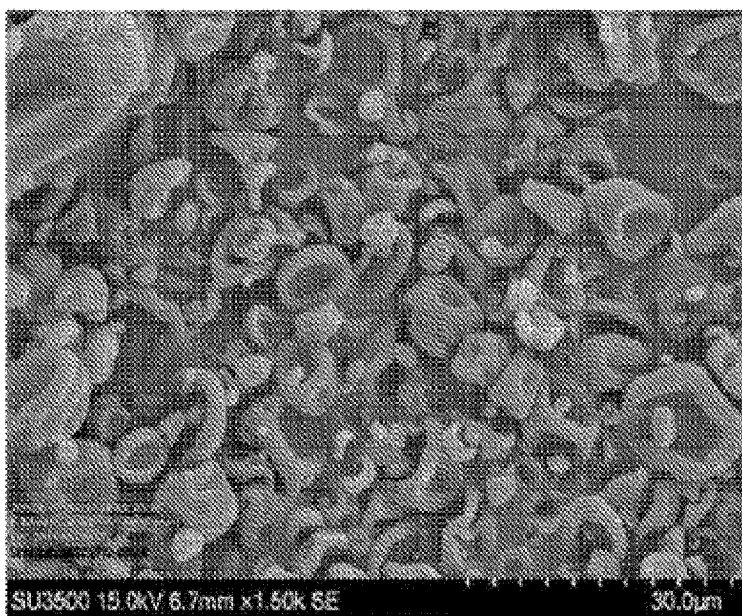
Фиг. 3В



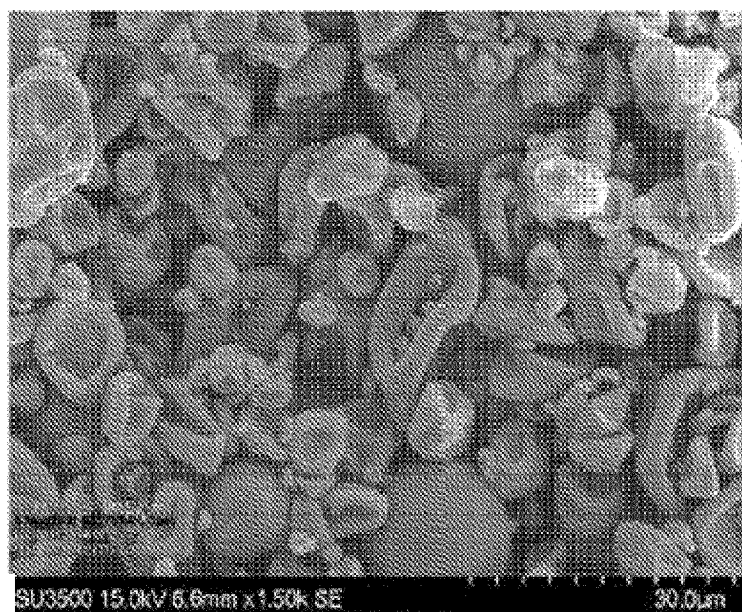
Фиг. 3С



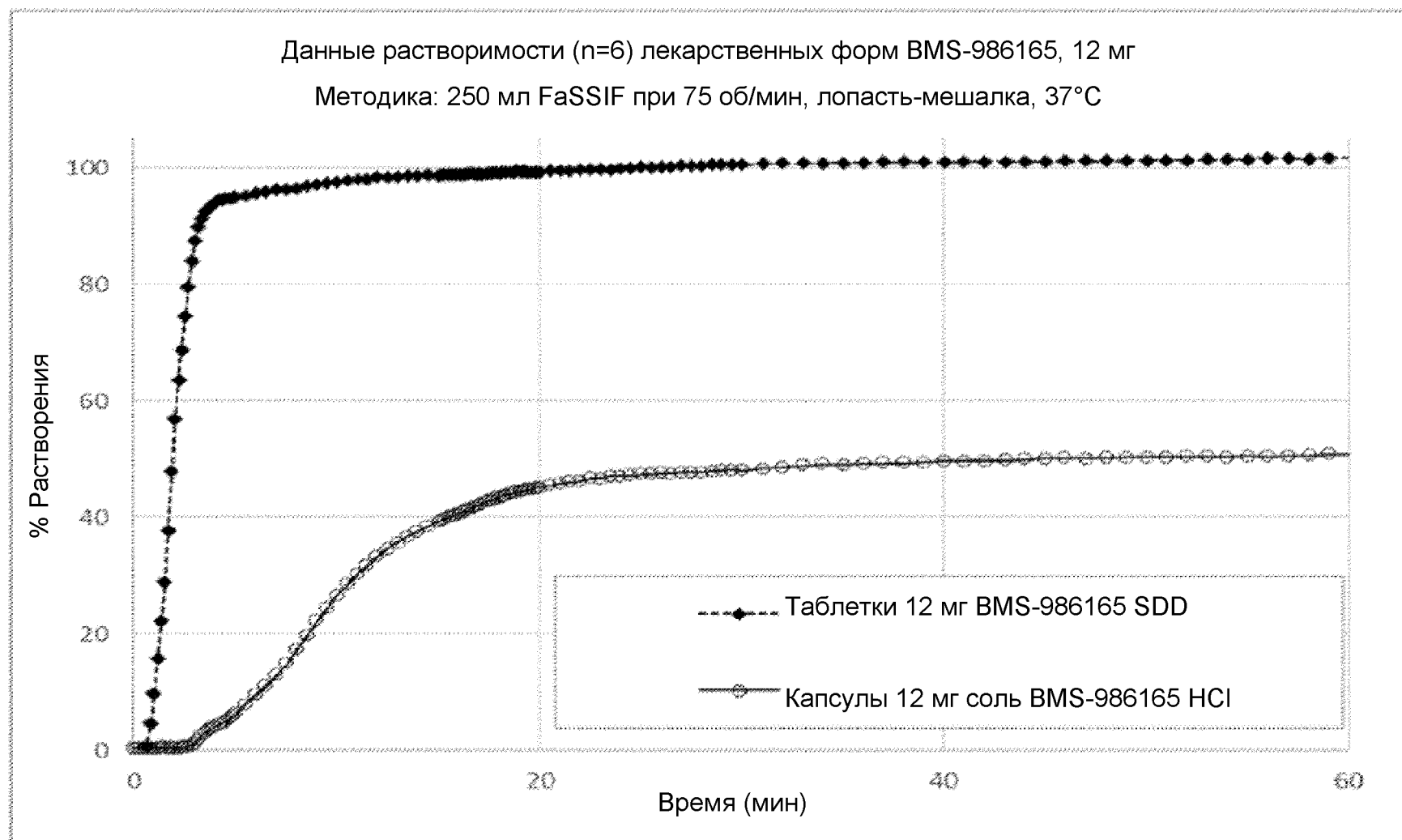
Фиг. 4А



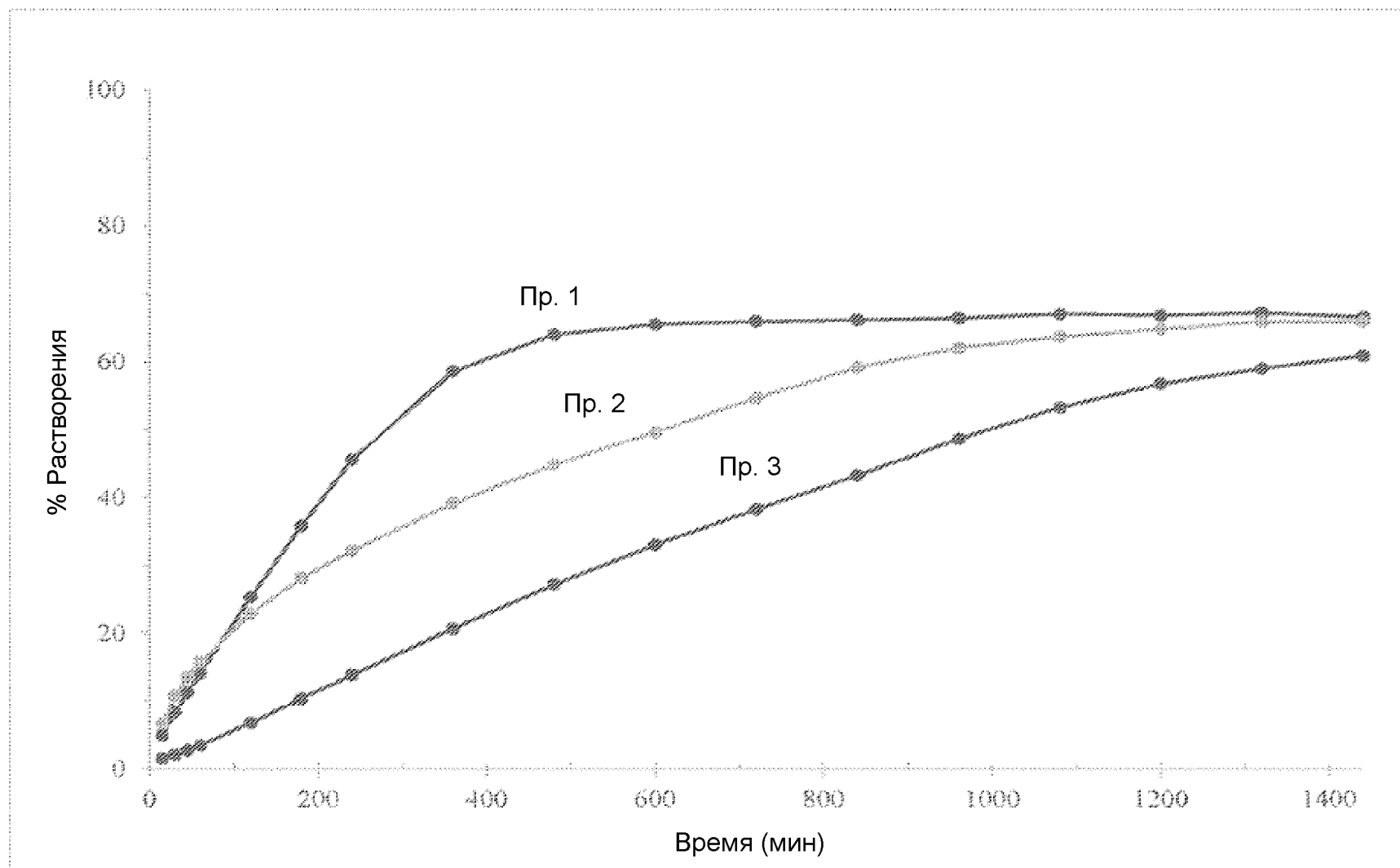
Фиг. 4В

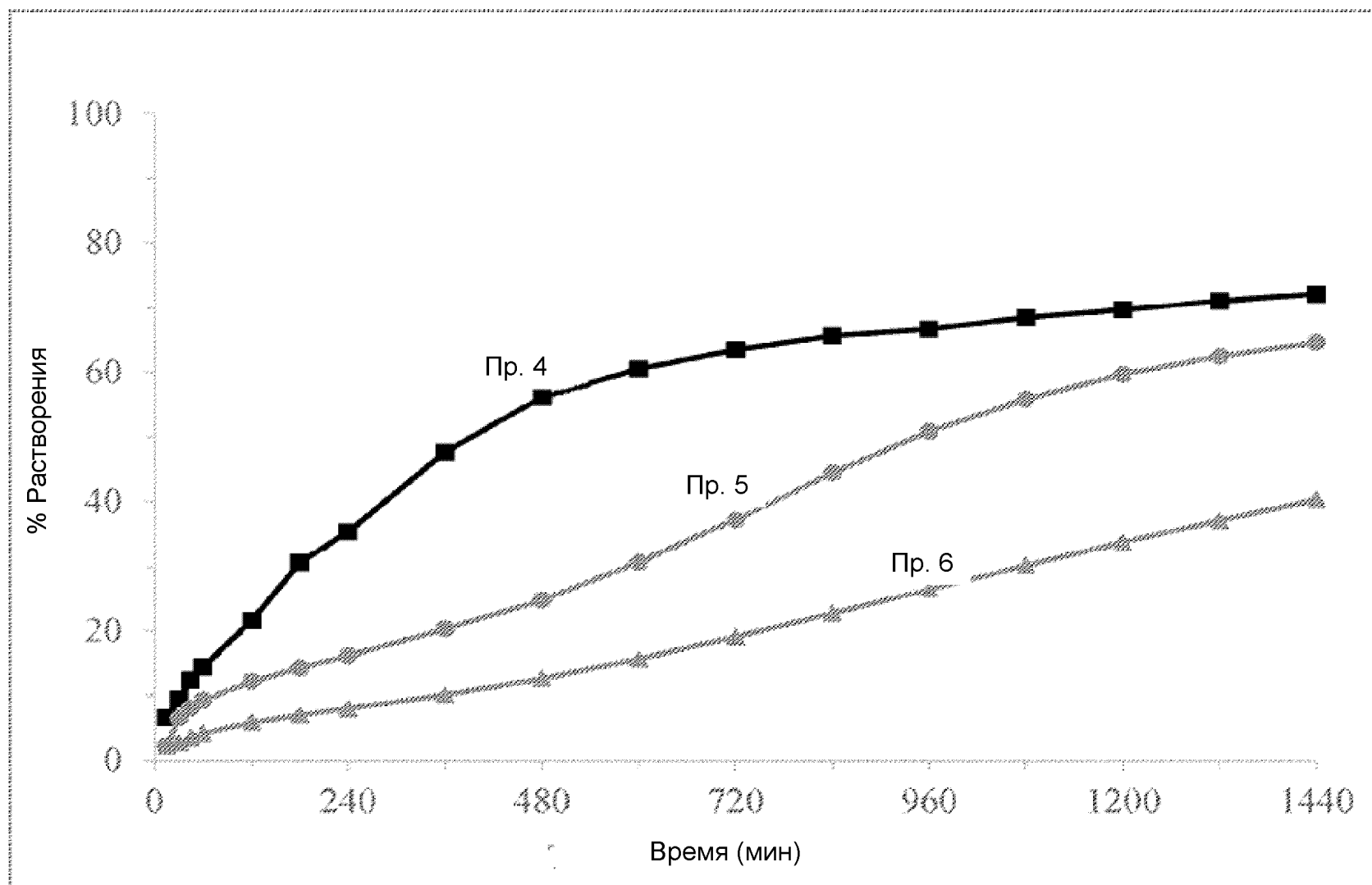


Фиг. 4С

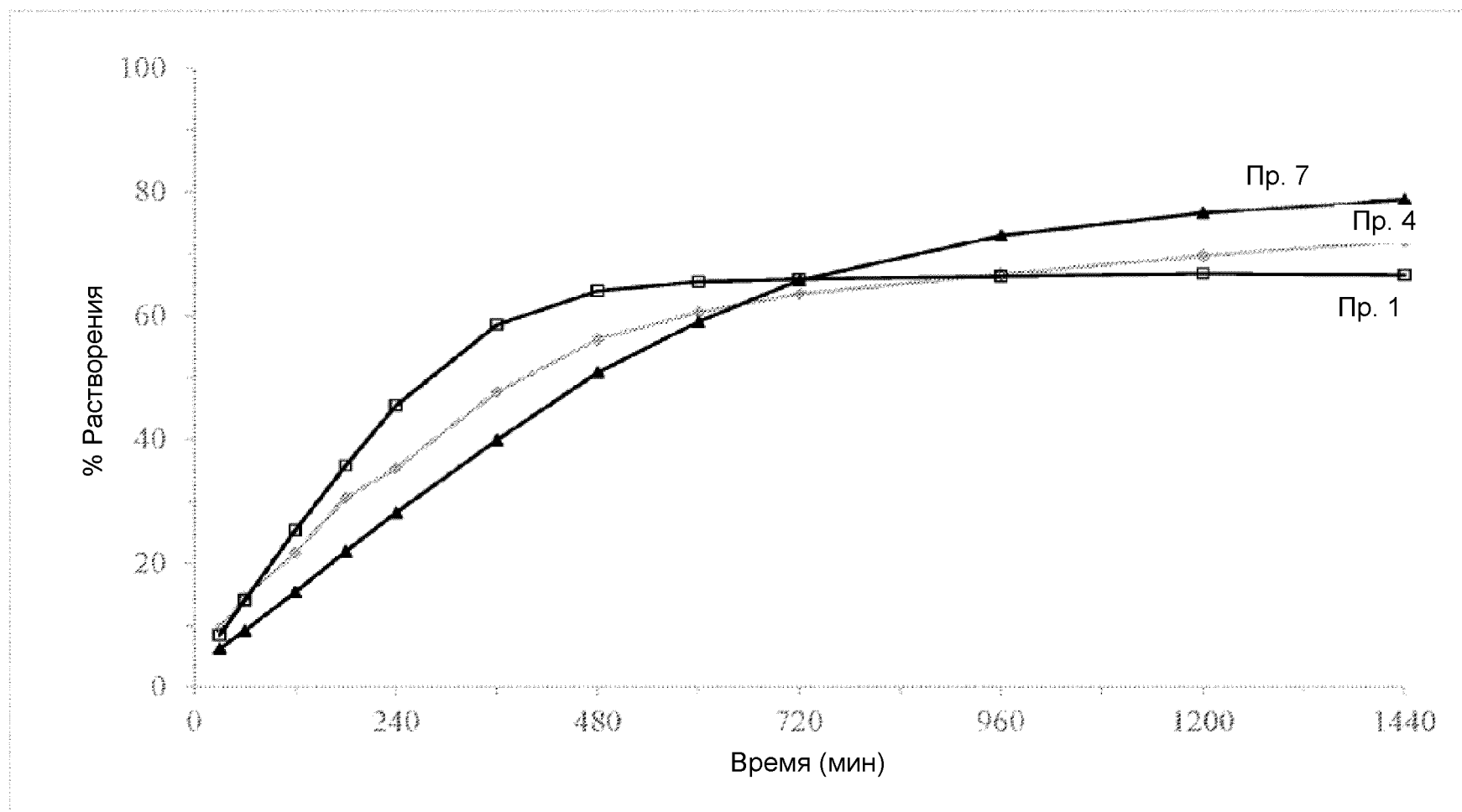


Фиг. 5

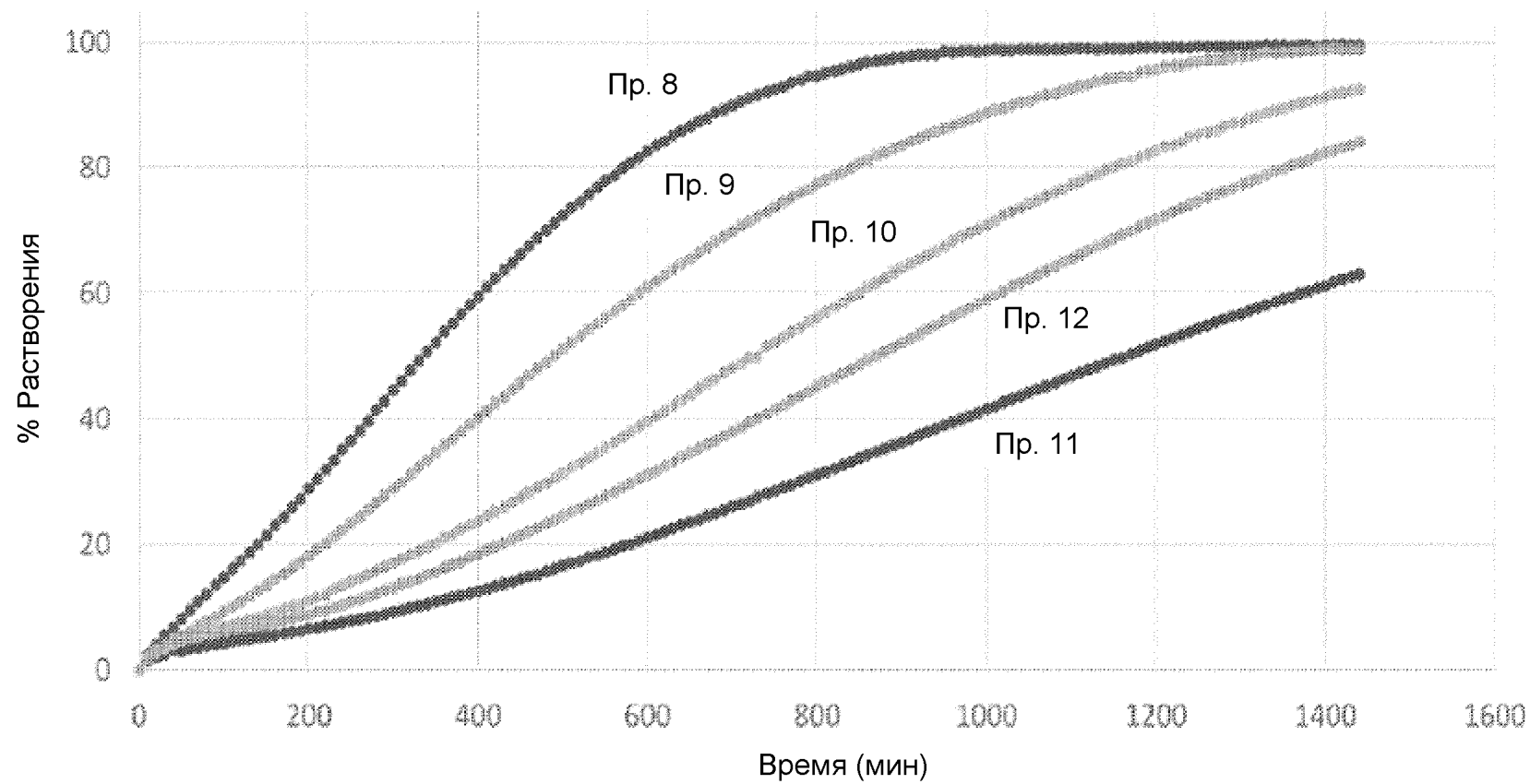
**Фиг. 6**



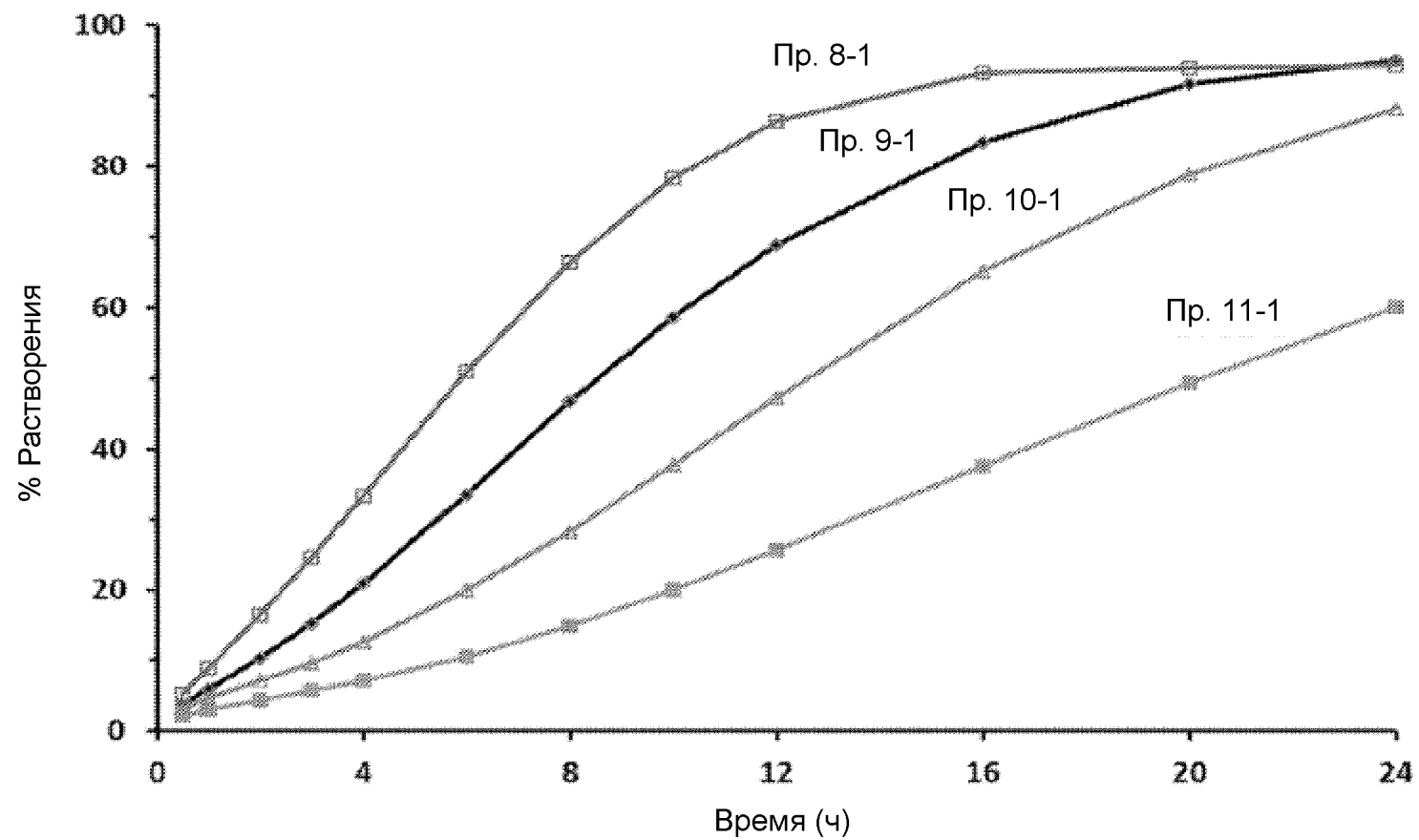
Фиг. 7



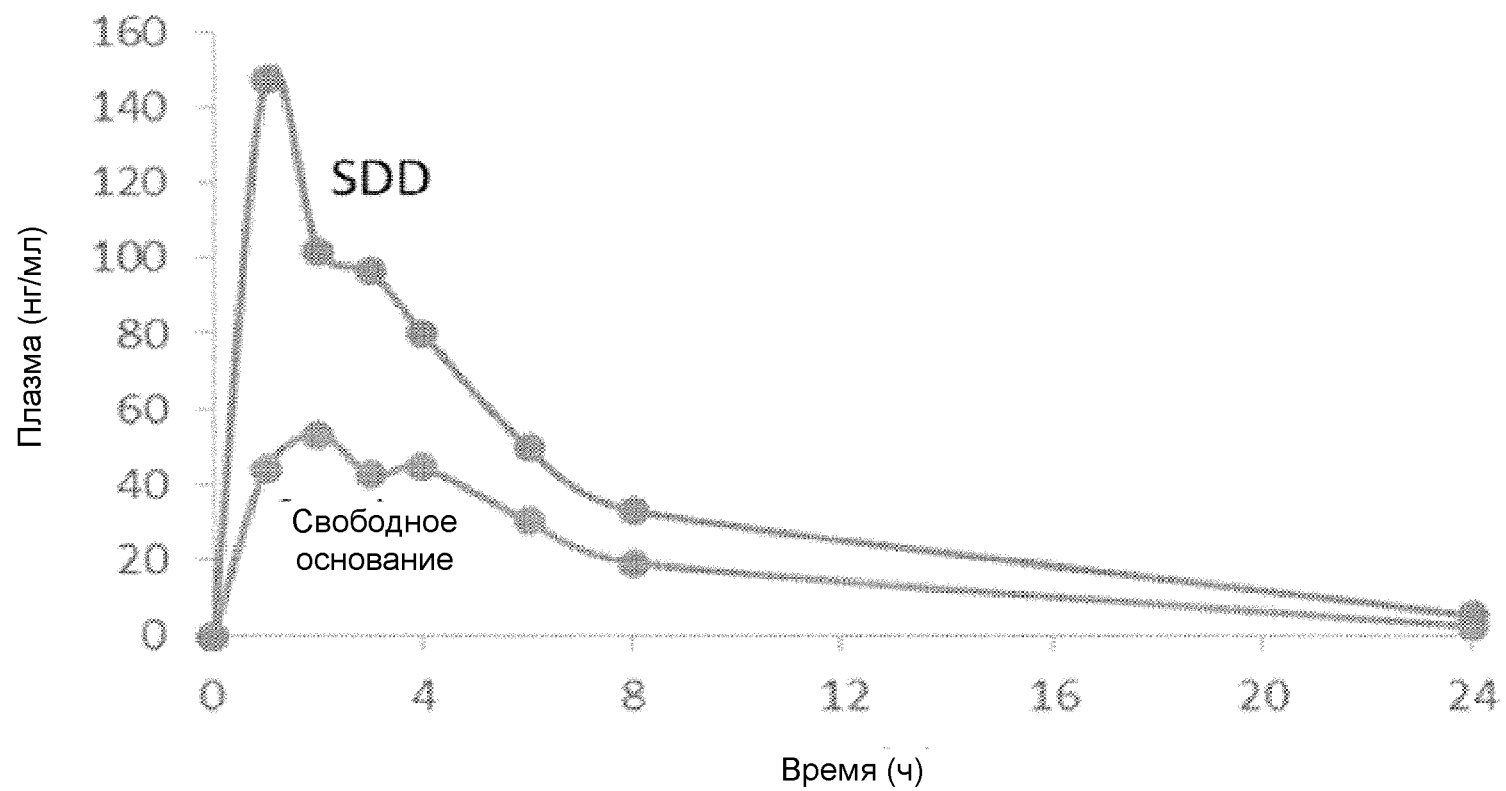
Фиг. 8



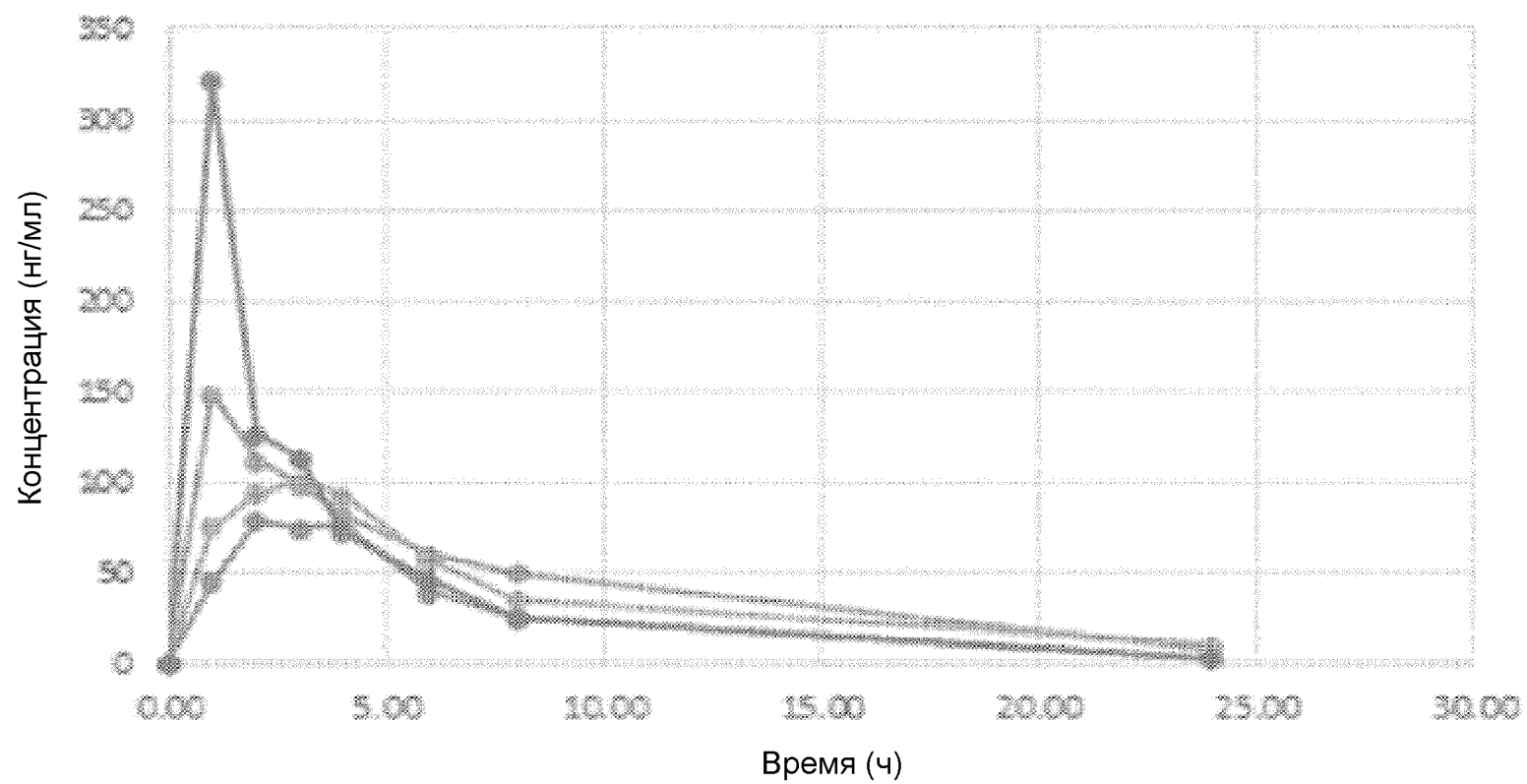
Фиг. 9



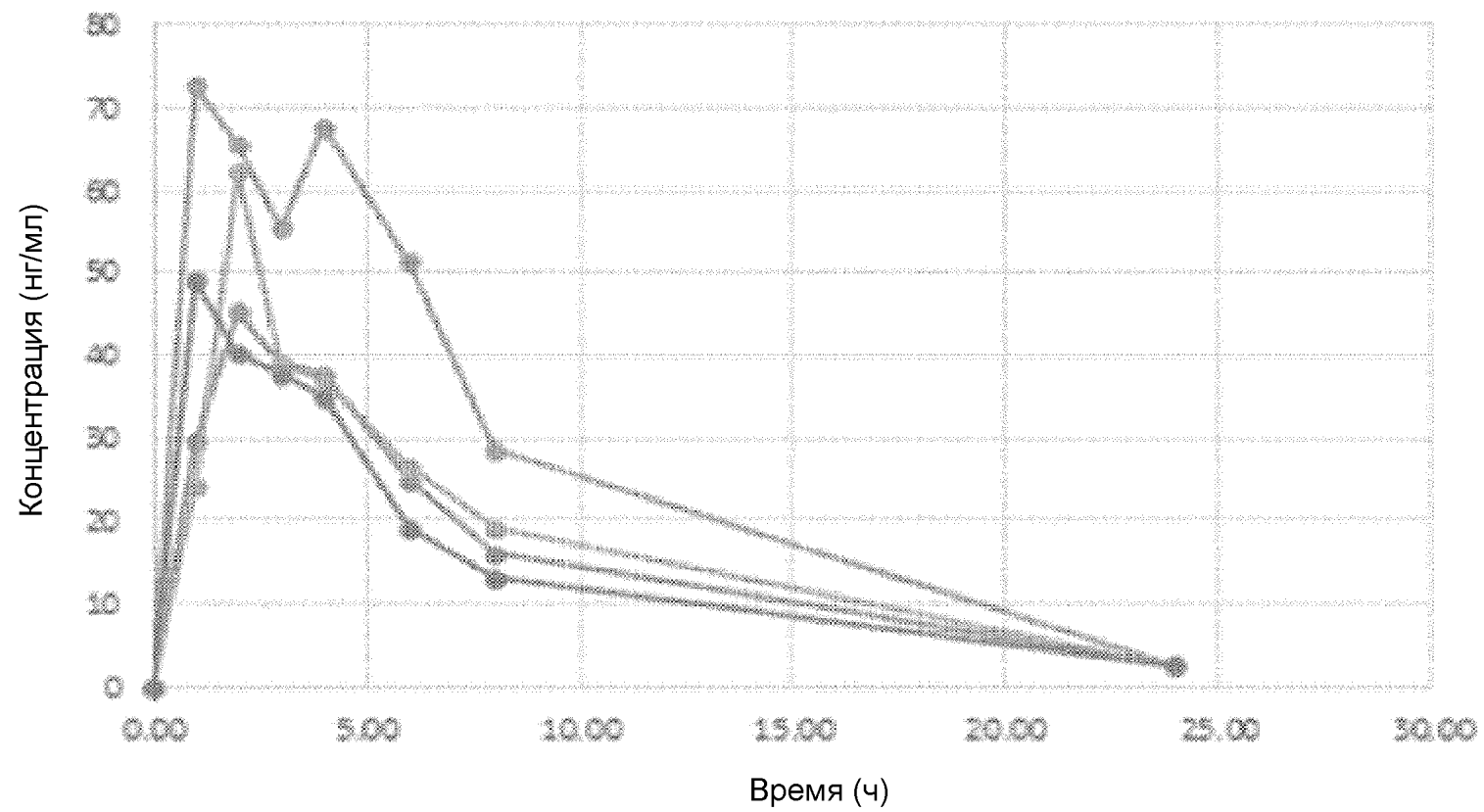
Фиг. 10



Фиг. 11А



Фиг. 11В



Фиг. 11С