

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390854** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.25

(22) Дата подачи заявки
2021.09.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) **ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ Тук2, СОДЕРЖАЩИЕ
НАБУХАЮЩИЕ СЕРДЦЕВИНЫ**

(31) **63/080,030**

(32) **2020.09.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/050928**

(87) **WO 2022/061149 2022.03.24**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Кестур Умеш, Бадави Шериф
Ибрагим Фараг, Колер-Кинг Дори,
Сэтер Крейг Аллен, Кайберз Кайл
(US)**

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

(57) Дозированная форма с набухающей сердцевинной содержит 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.

A1

202390854

202390854

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577655EA/085

ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ ТЫК2, СОДЕРЖАЩИЕ НАБУХАЮЩИЕ СЕРДЦЕВИНЫ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дисперсии 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), описанные в настоящем описании, используют в дозированных формах контролируемого высвобождения, содержащих набухающие сердцевинки. Дозированные формы можно вводить пациентам для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD) и псориаз.

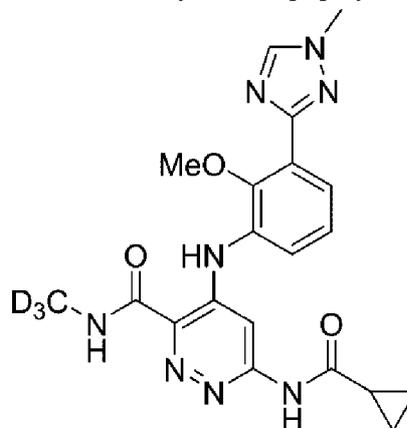
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Тирозинкиназа 2 (Тык2) является представителем семейства Janus-киназ (JAK), включающего нерецепторные тирозинкиназы, и было показано, что она является ключевой для регуляции каскада передачи сигнала 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 человека (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity," *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Тык2 опосредует индуцируемое рецептором фосфорилирование представителей семейства STAT факторов транскрипции, что является необходимым сигналом, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Мыши с дефицитом Тык2 являются устойчивыми в экспериментальных моделях колита, псориаза и рассеянного склероза, демонстрируя важность Тык2-опосредуемой передачи сигнала в аутоиммунных и родственных нарушениях (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, экспрессирующие неактивный вариант Тык2, защищены от рассеянного склероза и, возможно, других аутоиммунных нарушений (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility," *Brain*, 134:693-703 (2011)). Полногеномные исследования ассоциации показали, что другие варианты Тык2 ассоциированы с аутоиммунными нарушениями, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, далее демонстрируя важность Тык2 в аутоиммунитете (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci," *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE

families," *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis," *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

BMS-986165 относится к соединению следующей формулы (I)



Формула (I),

которое представляет собой 6-(циклопропанамидо)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамид. BMS-986165, который исследуется в отношении лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, волчанка, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, воспалительные заболевания кишечника (включая язвенный колит и болезнь Крона) и анкилозирующий спондилит, является высокоселективным ингибитором опосредуемой Tyc2 передачи сигнала. Он селективно связывается с псевдокиназным (JH2) доменом Tyc2 и блокирует рецептор-опосредуемую активацию Tyc2 посредством стабилизации регуляторного домена JH2.

BMS-986165 и другие амид-замещенные гетероциклические соединения, пригодные в качестве модуляторов ответа на IL-12, IL-23 и/или IFN α , способы их получения и способы их применения описаны в патенте США № 9505748 B2, содержание которого включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Другие способы синтеза BMS-986165 описаны в предварительной патентной заявке США № 62/478789 и PCT/US2018/025100 (опубликована в качестве WO 2018/183649), содержание каждой из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Составы и дозированные формы с набухающими сердцевинами описаны, например, в патенте США № 6706283 и патенте США № 9028870.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний у пациента, включающим: пероральное введение один раз в сутки пациенту дозированной формы 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) с набухающей сердцевиной, содержащей высушенную распылительной сушкой дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерном матриксе. Аутоиммунное или

аутовоспалительное заболевание может представлять собой, например, воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит или болезнь Крона) или псориаз (такой как бляшковидный псориаз). Предпочтительно дозированная форма представляет собой двухслойную таблетку.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента, включающим: пероральное введение один раз в сутки пациенту дозированной формы 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) с набухающей сердцевинной, содержащей высушенную распылительной сушкой дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерном матриксе. Воспалительное заболевание кишечника может представлять собой язвенный колит или болезнь Крона. Предпочтительно дозированная форма представляет собой двухслойную таблетку.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения псориаза у пациента, включающим пероральное введение один раз в сутки пациенту дозированной формы 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) с набухающей сердцевинной, содержащей высушенную распылительной сушкой дисперсию аморфного BMS-986165 в полимерном матриксе. Псориаз может представлять собой бляшковидный псориаз. Предпочтительно дозированная форма представляет собой двухслойную таблетку.

Следующие примеры служат только для иллюстрации изобретения и его применения на практике. Примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущность изобретения.

ПРИМЕРЫ

Состав с набухающей сердцевинной, содержащий BMS-986165 SDD

BMS-986165-01 SDD (15% BMS 986165-01: 85% HPMCAS) использовали в составе и дозированной форме с набухающей сердцевинной. "BMS-986165-01" в этом примере и на протяжении настоящего описания относится, в частности, 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. HPMCAS представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (также упоминаемый как гипромеллозы ацетат сукцинат).

В этом варианте осуществления дозированной формы с набухающей сердцевинной дозированная форма представляет собой двухслойную таблетку, содержащую слой лекарственного средства и слой набухающего агента; причем каждый слой содержит осмоген. Эти два слоя составляют сердцевину, и сердцевина покрыта полупроницаемым покрытием. Лекарственное средство высвобождается через проделанные лазером отверстия на обращенной к слою лекарственного средства двухслойной части. Полупроницаемое покрытие содержит нерастворимый в воде полимер. В таблицах A1-A3 приводятся композиции для составов с набухающей сердцевинной. Кроме того, в состав с набухающей сердцевинной могут быть включены ингибиторы кристаллизации для предупреждения или

снижения кристаллизации BMS-986165.

Скорость высвобождения лекарственного средства из состава с набухающей сердцевинной может быть тонко настроена путем варьирования композиции сердцевинной, композиции покрытия и/или количества покрытия. Например, таблетка с набухающей сердцевинной, дозируемая один раз в сутки, может достигать профиля высвобождения лекарственного средства, который является сходным с профилем высвобождения лекарственного средства, достигаемым дозированием два раза в сутки таблетки немедленного высвобождения.

Таблица А-1. Композиция состава с набухающей сердцевинной и исследованные диапазоны

Компоненты слоя лекарственного средства	Функция	Диапазон (%)
BMS-986165-01 SDD (15% BMS 986165-01: 85% НРМСАС)	Активное вещество	22-33
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (НРМСАС)	Задерживающий полимер	0-15
PolyOx (Молекулярная масса 200000-5000000)	Выводящий полимер	42-57
Хлорид натрия	Осмоген	5-15
Диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,5-1
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,5-1
Компоненты слоя набухающего агента	Функция	Диапазон (%)
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	20-30
PolyOx (Молекулярная масса 5000000)	Выводящий полимер	60-70
Хлорид натрия	Осмоген	5-15
Оксид железа	Краситель	0,2

Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,5-1
Композиция покрытия и количество	Функция	Диапазон (%)
Ацетат целлюлозы	Пленкообразующий полимер	60-80
Полиэтиленгликоль	Усилитель проницаемости	40-20
Концентрация покрытия	-	4-22% массы сердцевины таблетки

Таблица А-2. Слой лекарственного средства и состав слоя набухающего агента для таблетки с набухающей сердцевиной BMS-986165

Ингредиент	Функция	Композиция	
		% смеси	мг/таблетка
Слой лекарственного средства			
<i>Внутригранульный</i>			
BMS-986165-01 SDD (15% BMS 986165-01: 85% HPMCAS)	Активное вещество	25,00	113,3
PolyOx (Sentry PolyOx WSR N750 LEO)	Выводящий полимер	54,00	244,8
HPMCAS-HF	Задерживающий полимер	10,00	45,3
Хлорид натрия (порошок)	Осмоген	10,00	45,3
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,25	1,1
<i>Внегранульный</i>			
Диоксид кремния (Syloid 244 FP)	Вещество, способствующее скольжению	0,50	2,3
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,25	1,1
Общий слой лекарственного средства		100,00	453,3
Слой набухающего агента			
PolyOx (PolyOx WSR Coagulant)	Выводящий полимер	65,00	147,4
Микрокристаллическая	Наполнитель	25,80	58,5

целлюлоза (Avicel PH200)			
Хлорид натрия (порошок)	Осмоген	8,50	19,3
Оксид железа	Краситель	0,20	0,4
Стеарат магния	Смазывающее вещество	0,50	1,1
Итого слой набухающего агента		100,00	226,7
Общая масса сердцевины таблетки (мг)			680,0
Доза таблетки (мг)			17

Таблица А-3. Композиции покрытия

Композиция покрытия (целлюлозы ацетат: полиэтиленгликоль)	Количество покрытия
70:30	4—22 масс.%
80:20	4—22 масс.%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дозированная форма с набухающей сердцевинкой, содержащая 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), диспергированного в полимерном матриксе.

2. Способ лечения аутоиммунного заболевания или аутовоспалительного заболевания у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму дозированной формы с набухающей сердцевинкой по п. 1.

3. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму дозированной формы с набухающей сердцевинкой по п. 1.

4. Способ по п.3, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

5. Способ по п.3, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой болезнь Крона.

6. Способ лечения псориаза у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму дозированной формы с набухающей сердцевинкой по п. 1.

7. Способ по п.6, где псориаз представляет собой бляшковидный псориаз.

8. Способ по любому из пп.2-7, где дозированная форма с набухающей сердцевинкой представляет собой двухслойную таблетку.