(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119424434 A
(43)申请公布日 2025.02.14

(21)申请号 202411436266.0
(22)申请日 2020.09.18
(30)优先权数据
62/902,218 2019.09.18 US
(62)分案原申请数据
202080078646.5 2020.09.18
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 S·I·F·巴达维 J·R·布朗
C·Y·崔 C·格森伯格 V·格雷
J·W·琼斯 U·凯斯特
B·S·维格 X·S·尹
C·A·佐丹 C·布鲁姆 I·耶茨
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/501(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)

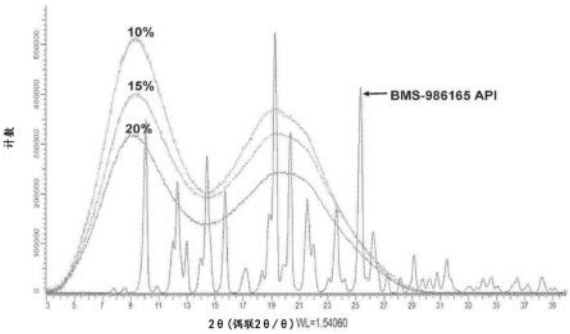
权利要求书1页 说明书27页 附图16页

(54)发明名称

TYK2抑制剂的剂型

(57)摘要

提供了包含固体聚合物基质中的固体无定形6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(式(I);BMS-986165)的分散体(例如,喷雾干燥分散体)的稳定和可生物利用的配制品和剂型以用于治疗自身免疫性和自身炎性疾病如炎性肠病(IBD)和银屑病。



CN 119424434 A

1.一种6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的剂型,所述剂型包含分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体。

2.根据权利要求1所述的剂型,其中所述聚合物基质包含醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

3.根据权利要求1所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体是喷雾干燥分散体。

4.根据权利要求1所述的剂型,所述剂型进一步包含结晶抑制剂。

5.根据权利要求4所述的剂型,其中所述结晶抑制剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量是所述分散体的至少约10%w/w。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量是所述分散体的约15%w/w。

8.根据权利要求1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量不大于所述分散体的约25%w/w。

9.根据权利要求1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散体中无定形BMS-986165与聚合物的比率是约15%w/w无定形BMS-986165与约85%w/w聚合物。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的剂型,其中所述剂型在40℃/75%相对湿度下储存至少三个月后不含结晶BMS-986165。

TYK2抑制剂的剂型

[0001] 本申请是申请号为2020800786465的中国专利申请(申请日:2020年9月18日,发明名称:TYK2抑制剂的剂型)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(Tyk2的高度选择性抑制剂)的剂型和配制品。所述配制品和剂型提供了6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的生物利用度,同时展现了可接受的物理和化学稳定性,并且可用于治疗自身免疫性和自身炎性疾病,如炎性肠病(IBD)和银屑病。

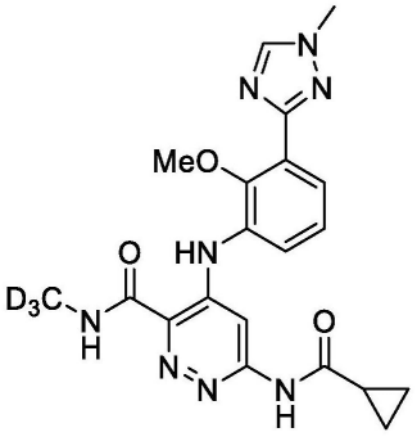
背景技术

[0003] 酪氨酸激酶2(Tyk2)是非受体酪氨酸激酶的Janus激酶(JAK)家族的成员,并且已显示在小鼠(Ishizaki,M.等人.,“Involvement of tyrosine kinase-2in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo”,J.Immunol.,187:181-189(2011);Prchal-Murphy,M.等人,“TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo”,PLoS One,7:e39141(2012))和人类(Minegishi,Y.等人,“Human tyrosine kinase 2deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity”,Immunity,25:745-755(2006))二者中调节IL-12、IL-23和I型干扰素的受体下游的信号转导级联中至关重要。Tyk2介导受体诱导的转录因子STAT家族成员的磷酸化,所述磷酸化是导致STAT蛋白的二聚化和STAT依赖性促炎基因的转录的必需信号。Tyk2缺陷小鼠对结肠炎、银屑病和多发性硬化的实验模型具有抗性,这证明了Tyk2介导的信号传导在自身免疫和相关障碍中的重要性(Ishizaki,M.等人,“Involvement of tyrosine kinase-2in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo”,J.Immunol.,187:181-189(2011);Oyamada,A.等人,“Tyrosine kinase 2plays critical roles in the pathogenic CD4 Tcell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis”,J.Immunol.,183:7539-7546(2009))。

[0004] 在人类中,表达Tyk2的非活性变体的个体受到保护免于多发性硬化和可能的其他自身免疫性障碍(Couturier,N.等人,Tyrosine kinase 2variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility,Brain,134:693-703(2011))。全基因组关联研究显示,Tyk2的其他变体与自身免疫性障碍如克罗恩病、银屑病、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎相关,进一步证明了Tyk2在自身免疫中的重要性(Ellinghaus,D.等人,“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.等人,"Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene,TYK2 in UK SLE families",Rheumatology

(Oxford),46:927-930(2007);Eyre,S.等人,“High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis”,Nat.Genet.,44:1336-1340(2012))。

[0005] BMS-986165是指下式(I)的化合物

[0006] 

式 (I) ,

[0007] 其是6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺。BMS-986165(其正在进行用于治疗自身免疫性和自身炎性疾病如银屑病、银屑病性关节炎、狼疮、狼疮性肾炎、干燥综合征、炎性肠病(包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)和强直性脊柱炎的研究)是一种高度选择性的Tyk2介导的信号转导的抑制剂。它选择性地与Tyk2假激酶(JH2)结构域结合并且通过稳定调节性JH2结构域来阻断受体介导的Tyk2激活。

[0008] BMS-986165以及其他可用作IL-12、IL-23和/或IFNα应答的调节剂的酰胺取代的杂环化合物、它们的制造方法和它们的使用方法公开于美国专利号9,505,748B2中,将其通过引用以其整体特此并入本文。合成BMS-986165的其他方法公开于美国临时专利申请号62/478,789和PCT/US2018/025100(公开为WO 2018/183649)中,将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文。

[0009] BMS-986165已经以结晶形式合成,如结晶形式A(如公开于美国临时专利申请号62/478,789和PCT/US2018/025114(公开为WO 2018/183656),将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文)、结晶形式B(如公开于美国临时专利申请号62/678451和PCT/US2019/034534(公开为WO 2019/232138),将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文)、以及结晶形式C和结晶形式D(如公开于如美国临时专利申请号62/860439和PCT/US2020/036727,将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文)。

[0010] 设计BMS-986165的合适的配制品和剂型呈现出一些挑战,因为设计在口服施用后提供化合物的生物利用度并且在储存时也足够稳定的配制品的努力尚未成功。

[0011] 因此,本领域存在对于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的如下配制品和剂型的需要,所述配制品和剂型提供BMS-986165的足够的生物利用度同时也在储存时提供BMS-986165的足够的稳定性。特别地,存在对于如下配制品和剂型的需要,当BMS-986165与升高胃pH的药物(例如,诸如以下的药物:抗酸剂、H2受体拮抗剂、和/或质子泵抑制剂)共施用时,所述配制品和剂型提供6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-

3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的生物利用度。另外,并且特别地当需要在口服施用后延长释放BMS-986165时,存在对于如下配制品和剂型的需要,所述配制品和剂型提供6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)在水利用度低和/或不存在可增强药物的溶解度的胆汁盐的胃肠道(GI道)区域(如结肠)中的生物利用度。同时,此类配制品和剂型必需在储存时提供6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的足够的稳定性。本发明的配制品和剂型解决了这些和其他需要。

发明内容

[0012] 本发明提供了固体无定形BMS-986165的配制品,其是物理和化学稳定的并且可用于制造提供BMS-986165的生物利用度的口服剂型。所述配制品包含无定形BMS-986165游离碱和一种或多种聚合物。所述配制品提供了BMS-986165的生物利用度,包括当施用至已经服用升高胃pH的药剂的患者时。在这种胃pH升高的条件下,含有本文所述配制品的剂型展现出与由结晶BMS-986165HCl盐胶囊或由口服溶液中的BMS-986165游离碱提供的生物利用度相当的生物利用度。所述配制品进一步展示了优异的稳定性;例如,BMS-986165HCl盐胶囊需要冷藏以防止在储存时盐转化为游离碱形式,而固体无定形BMS-986165配制品和剂型在室温条件下储存时展现出物理稳定性。本文所述的配制品也适用于制造立即释放和修饰释放剂型。

[0013] 因此本发明的某些实施方案提供了包含无定形6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的固体分散体的配制品和剂型。所述配制品和剂型提供了BMS-986165在模拟胃肠道的体内条件的介质中以足够的程度以及足够快的速率的释放和溶出,使得它们适合于用作立即释放配制品和剂型。然后此类立即释放配制品可以被修饰以提供BMS-986165的控制释放口服剂型。

[0014] 本发明的实施方案还提供了可以每天一次给药至患者的延长释放配制品并且提供了与每天两次给药的立即释放片剂提供的BMS-986165的药代动力学曲线相当或更好的BMS-986165药代动力学曲线。如本文所述的延长释放配制品提供了BMS-986165在水利用度低和/或不存在可增强药物的溶解度的胆汁盐的GI道区域(如结肠)中的生物利用度。例如,此类配制品将特别有助于治疗炎性肠病,如溃疡性结肠炎和克罗恩病。使用如本文所述的延长释放BMS-986165片剂配制品可以改善患者的依从性,并且还可以改善患者和/或护理人员的便利性,因为每天仅向患者给药一个片剂。

附图说明

[0015] 图1A和图1B示出了如实施例C中所述的10％、15％和20％ BMS-986165:HPMCAS-HSDD的PXRD衍射图。图1A-开始;图1B-在40℃/75％ RH开放下储存6个月后。

[0016] 图2A-图2C是在1500X放大倍率下的10％ BMS-986165:HPMCAS-H SDD的SEM图像:图2A-开始;图2B-在40℃/75％ RH密闭下储存6个月后;图2C-在40℃/75％ RH开放下储存6个月后。

[0017] 图3A-图3C是在1500X放大倍率下的15％ BMS-986165:HPMCAS-H SDD的SEM图像。图3A-开始;图3B-在40℃/75％ RH密闭下储存6个月后;图3C-在40℃/75％ RH开放下储存6个月后。

[0018] 图4A-图4C是在1500X放大倍率下的20％ BMS-986165:HPMCAS-H SDD的SEM图像。图4A-开始;图4B-在40℃/75％ RH密闭下储存6个月后;图4C-在40℃/75％ RH开放下储存6个月后。

[0019] 图5示出了如实施例E所述测试的剂型的溶出曲线。

[0020] 图6示出了BMS-986165结晶游离碱的延长释放配制品的溶出曲线。

[0021] 图7示出了BMS-986165的延长释放喷雾干燥分散体配制品的溶出曲线。

[0022] 图8示出了在SDD外具有添加的HPMCAS的BMS-986165的延长释放喷雾干燥分散体配制品的溶出曲线。

[0023] 图9示出了BMS-986165的延长释放喷雾干燥分散体配制品的溶出曲线,其中聚合物粘度、表面积与体积比率或二者是变化的。

[0024] 图10示出了开发用于进一步临床研究的BMS-986165的延长释放喷雾干燥分散体配制品的溶出曲线。

[0025] 图11A示出了来自在用法莫替丁处理的禁食狗中将BMS-986165SDD片剂与BMS-986165结晶游离碱片剂进行比较的交叉研究的平均血浆浓度与时间曲线。图11B和图11C提供了每个处理组(n＝4)的各个血浆浓度与时间曲线。

具体实施方式

[0026] 在阅读以下具体实施方式时,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应理解,在单独的实施方案的上下文中所述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁的原因,在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以进行组合以形成其子组合。

[0027] 配制品和剂型

[0028] 本发明提供了从无定形BMS-986165的分散体制造的6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的口服剂型。所述分散体通常包含无定形BMS-986165和一种或多种聚合物。所述分散体用于制造用于口服施用的多种剂型,包括提供BMS-986165的立即释放的剂型和提供BMS-986165的延长释放的剂型。

[0029] 如本文所用,“无定形物”是指非结晶的分子和/或离子固体形式。无定形固体不显示具有尖锐最大值的明确X射线衍射图;它是一种没有展现出长程周期性的热力学非平衡材料。与呈结晶形式的BMS-986165相比,无定形BMS-986165以更高能量的状态存在;无定形BMS-986165具有比结晶BMS-986165更高的熵、焓和吉布斯自由能。

[0030] 固体无定形分散体或无定形分散体是指包含药物和聚合物的分散体,其中所述药物是非结晶性的。药物的无定形分散体可以通过各种制造方法制备,如喷雾干燥、共沉淀或热熔挤出。喷雾干燥分散体(SDD)是药物在聚合物基质中的单相无定形分子分散体;它是一种其中药物被分子地“溶解”于固体基质中的无定形固体。喷雾干燥分散体可以通过以下方法来制造:将药物和聚合物溶解于有机溶剂中以产生溶液,然后将溶液喷雾干燥。用于制备

无定形药物在聚合物中的固体分散体的技术公开于例如美国专利号9,095,585和美国专利号9,468,604中,将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文。固体分散体也描述于例如美国专利号8,263,128中。

[0031] 可以通过调制式差示扫描量热法(mDSC)、粉末X射线衍射(PXRD)、近红外光谱(NIR)或任何其他标准分析技术来表征无定形分散体中不存在结晶药物。例如,mDSC评估SDD的热特性;对于无定形SDD,通过mDSC的分析将得到单一的玻璃化转变温度。mDSC还可以检测结晶相分离,因为结晶相会显示出独特的热信号。PXRD使用x射线鉴定固体粉末中的晶体形式,并且可以用于分析SDD,例如以确认SDD是不具有可测量的结晶材料的单一无定形相。

[0032] BMS-986165结晶游离碱展现出pH依赖性溶解度,其在pH>4下具有低溶解度。因此BMS-986165结晶游离碱展现出在GI道中的pH依赖性吸收。对于立即释放配制品,此类pH依赖性特性可以导致当与酸还原剂(例如像法莫替丁或奥美拉唑)一起给药时生物利用度降低。虽然将BMS-986165的HCl盐形式用于立即释放配制品减轻了pH影响,但是在稳定性测试期间观察到用BMS-986165的HCl盐形式制成的配制品会转化为BMS-986165的游离碱形式。虽然使用BMS-986165的更高能量、无定形游离碱形式有助于解决上述挑战,但是配制无定形BMS-986165还面临其他挑战,包括确保在储存期间无定形形式的物理稳定性,以及在GI道中的溶出期间维持化合物的过饱和度。

[0033] 本发明提供了这样的无定形BMS-986165分散体配制品,其相对于BMS-986165的结晶游离碱形式具有改善的溶解度和生物利用度以及可接受的物理和化学稳定性。例如,与呈结晶形式的BMS-986165相比,在聚合物基质中的无定形BMS-986165的喷雾干燥分散体具有更高的动力学溶解度。无定形BMS-986165在喷雾干燥分散体中的较高溶解度有利于在与酸还原剂一起给药时维持生物利用度,并且还有利于递送至水利用度低和/或不存在可增强药物的溶解度的胆汁盐的GI道区域(如结肠)。另外,一旦药物溶解,分散体中的聚合物限制BMS-986165的沉淀,并且从而有助于在BMS-986165的无定形形式溶解后维持过饱和溶液。喷雾干燥分散体中的无定形BMS-986165还展现出物理稳定性-例如,所述化合物在储存时维持无定形形式并且展现出很少或没有结晶。

[0034] 虽然将药物分散在聚合物中可以提高体内药物浓度或生物利用度,但是可以使用的聚合物的量受到口服剂型的总质量要求的限制。换言之,降低药物与聚合物的比率(使得药物的wt%低于配制品中聚合物的wt%)的生物利用度益处可能被与在口服剂型中使用更多的聚合物相关的缺点所抵消。例如,当需要在单个片剂或胶囊中递送特定剂量时,使用低药物与聚合物比率可能会导致片剂或胶囊的总质量太大而无法吞咽。药物负载的百分比必须足够高,使得可以制造可接受尺寸的口服剂型,以获得所需的剂量强度。然而同时,具有相对高百分比药物负载的剂型可能更易于药物结晶。

[0035] 本发明提供了包含无定形BMS-986165分散体的配制品和剂型,其中所述配制品和剂型实现了生物利用度和稳定性的期望特性,同时还满足口服剂型的物理要求。例如,无定形BMS-986165在喷雾干燥分散体中的较高溶解度提高了药物的生物利用度,包括当与升高胃pH值的药物一起给药时;无定形BMS-986165喷雾干燥分散体在储存时也是化学和物理稳定的,并且它们可以以所需剂量被配制成可吞咽的剂型。

[0036] 本发明的某些实施方案提供了一种分散体,其中BMS-986165(无定形)与聚合物的

w/w％在从约3％至约80％的BMS-986165和从约97％至约20％聚合物的范围内。进一步的实施方案提供了一种分散体,其中BMS-986165与聚合物的w/w％在从约4％至约50％的BMS-986165和从约96％至约50％聚合物的范围内。在仍进一步的实施方案中,BMS-986165的w/w％在从约5％至约25％ BMS-986165和从约95％至约75％聚合物的范围内。因此,一些实施方案提供了一种分散体,其中BMS-986165与聚合物的w/w％是约25％BMS-986165和约75％聚合物。在其他实施方案中,BMS-986165与聚合物的w/w％是约15％BMS-986165和约85％聚合物,或约10％ BMS-986165和约90％聚合物。

[0037] 适合于形成如本文所述的分散体(例如,喷雾干燥分散体)的聚合物基质的聚合物起始材料包括:羟丙基甲基纤维素(HPMC;也称为羟丙甲纤维素),如HPMC E3;羟丙基纤维素(HPC);甲基纤维素(MC);羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMC-P);醋酸纤维素邻苯二甲酸酯;醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS;也称为羟丙甲醋酸纤维素琥珀酸酯),如L、M和H级的HPMCAS;Eudragit®L100-55;乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮);聚乙烯吡咯烷酮(PVP);基于聚甲基丙烯酸酯的共聚物;和基于聚乙烯基己内酰胺的共聚物。优选地,选择形成聚合物基质的聚合物是HPMCAS,并且HPMCAS H级是此聚合物的优选等级。

[0038] 在某些实施方案中,喷雾干燥用于产生分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165,以制造6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的配制品。然后配制品可以用于立即释放配制品和剂型或可以用于制造修饰释放或控制释放配制品和剂型。

[0039] 因此,根据本发明的分散体可以与一种或多种其他赋形剂组合。当使用制粒加工时,赋形剂可以在制粒之前添加(并且因此是颗粒内的)和/或可以在制粒之后添加(并且因此是颗粒外的)。

[0040] 例如,本发明的分散体配制品可以包含结晶抑制剂。适用于如本文所述的配制品的结晶抑制剂包括纤维素聚合物(如HPMC、HPMCAS和羟丙基纤维素(HPC))和乙烯基聚合物(如PVP)。特别适合于如本文所述的延长释放配制品的结晶抑制剂包括羟丙基甲基纤维素(HPMC;也称为羟丙甲纤维素),如HPMC E3;羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMC-P);醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS;也称为羟丙甲醋酸纤维素琥珀酸酯),如L、M和H级的HPMCAS;Eudragit®L100-55;乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物(共聚维酮);和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在优选的实施方案中,所述结晶抑制剂是HPMCAS。结晶抑制剂可以包括在分散体中或可以在分散体外添加。

[0041] 可以包括在本文所述的分散体配制品中的其他赋形剂包括控制释放的材料。例如,可以将控制释放的聚合物与BMS-986165的无定形分散体混合或包被在其上以产生延长释放配制品。一种类型的延长释放剂型是含有与控制释放的聚合物(和其他赋形剂)混合的分散体的口服剂型(如片剂)。

[0042] 因此,本发明还提供了一种用于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的延长释放的配制品,所述配制品包含:含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的分散体(例如,喷雾干燥分散体)的内相;和含有控制释放的聚合物的外相。配制品可以呈适合于口服施用至患者的形式,包括丸剂、胶囊剂、片剂、薄膜剂、糖浆剂和散剂。优选地,所述配制品呈片剂的形式。

[0043] 尽管如上所述的无定形药物相对于结晶药物的优点,但是在设计含有与控制释放的聚合物(和其他赋形剂)混合的无定形BMS-986165SDD的延长释放配制品方面存在至少两个重大挑战。首先,由于配制品中的控制释放的聚合物,药物可能从延长释放配制品中释放不完全;例如,这种不完全释放可能导致向患者递送不足量的药物。其次,药物可能发生结晶:在喷雾干燥分散体自身内(内相);在延长释放配制品内但是在SDD本身之外(外相);和/或在从延长释放配制品释放后。本发明通过提供延长释放配制品解决了第一个挑战,其中选择合适的聚合物材料作为控制释放的聚合物并且选择聚合物材料的粘度以提供所需的药物释放速率。对于第二个挑战,为了维持无定形形式的益处,本发明提供了在延长释放配制品中但是在喷雾干燥分散体本身之外的结晶抑制剂以减少或防止药物结晶。通过本发明,可以向临床提供具有可调释放速率并且维持无定形形式的益处的含有无定形BMS-986165的配制品。

[0044] 可用于本文所述的延长释放配制品中的控制释放的聚合物包括天然聚合物、合成的可生物降解的聚合物和合成的不可生物降解的聚合物,如根据本公开文本对于本领域普通技术人员将是容易清楚的。控制释放的聚合物的例子包括甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、海藻酸钠、壳聚糖、明胶、黄蓍胶、黄原胶及前述的混合物。HPMC是用于本文所述的延长释放配制品的优选控制释放的聚合物。当HPMC被选为控制释放的聚合物时,它优选具有从80cP至120000cP范围的粘度。聚合物粘度可以用本领域已知的许多不同的粘度计测量。

[0045] 在某些实施方案中,所述延长释放分散体配制品包含一种或多种结晶抑制剂。对于具有内相和外相的延长释放配制品,在所述配制品中所述结晶抑制剂可以在内相中和/或在外相中提供。上文讨论了合适的结晶抑制剂。

[0046] 如本文所述的6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的立即释放和延长释放配制品的任一种可以包含药学上可接受的赋形剂以制造丸剂、胶囊剂、片剂、薄膜剂、糖浆剂和散剂等。例如,常规的基质材料、填充剂、稀释剂、结合剂、润滑剂和/或防腐剂可以包含在配制品中。基质材料、填充剂或稀释剂的例子包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纤维素、二磷酸钙、磷酸二钙和淀粉。结合剂的例子包括甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素、明胶、淀粉、树胶(如瓜耳豆胶天然和合成树胶如阿拉伯胶)、天然糖(如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味剂和黄蓍胶或海藻酸钠、聚乙二醇等。润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、油酸钠等。防腐剂的例子包括亚硫酸盐(抗氧化剂)、苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲醇和苯甲酸钠。也可以使用着色剂。

[0047] 在某些实施方案中,本发明的分散体被制成包含重量百分比范围为10%-50%(如10%w/w、15%w/w、20%w/w或25%w/w)的分散体的片剂。在一些实施方案中,按重量计至少15%的片剂是分散体。在某些实施方案中,按重量计20%的片剂是分散体。

[0048] 在进一步的实施方案中,片剂包含总重量百分比范围为配制品的50%-80%的一种或多种填充剂,例如乳糖和/或晶纤维素。在一些实施方案中,填充剂的总量是至少60%w/w,并且在进一步的实施方案中至少70%w/w的配制品。在特定的实施方案中,所述分散体配制品包含总共是配制品的至少70%w/w的乳糖和微晶纤维素。在进一步的实施方案中,微晶纤维素:乳糖填充剂的比率是50:50;在其他实施方案中,微晶纤维素:乳糖填充剂的比率

是70:30。

[0049] 在某些实施方案中,本发明的片剂剂型包含重量百分比范围为3%-10%(例如像5%)的崩解剂(例如交聚维酮、交联羧甲基纤维素等)。在实施方案中,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素。当使用制粒方法时,崩解剂可以定位于颗粒内、颗粒外或二者。例如,片剂可以含有交联羧甲基纤维素5%w/w(50:50颗粒内:颗粒外)。

[0050] 在另外的实施方案中,片剂剂型包含重量百分比范围为0.25%-2.0%(例如像0.25%、0.5%或0.75%)的润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0051] 如本文采用的短语"药学上可接受的"是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类或动物的组织接触,而不产生过多毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0052] 根据本发明的配制品和剂型可以含有从约1mg至约100mg的BMS-986165、或约1mg至约40mg的BMS-986165,例如3mg、6mg、12mg、15mg或36mg的BMS-986165。在实施方案中,所述配制品和剂型含有从12mg至36mg的BMS-986165。在实施方案中,100mg片剂含有约3mg BMS-986165,200mg片剂含有约6mg BMS-986165,并且400mg片剂含有约12mg BMS-986165。在实施方案中,300mg延长释放片剂含有15mg的BMS-986165,并且此类片剂可以每天一次施用至患者。

[0053] 合成与制造

[0054] BMS-986165以及其他可用作IL-12、IL-23和/或IFNα应答的调节剂的酰胺取代的杂环化合物、它们的制造方法和它们的使用方法公开于美国专利号9,505,748B2中,将其通过引用以其整体特此并入本文。合成BMS-986165的其他方法公开于美国临时专利申请号62/478,789和PCT/US2018/025100(公开为WO 2018/183649)中,将其各自的内容通过引用以其整体特此并入本文。

[0055] 本发明的无定形分散体可以通过热熔挤出、冻干或喷雾干燥来制备。在某些实施方案中,使用喷雾干燥程序。

[0056] 通常,分子地溶解于固体聚合物基质中的固体无定形BMS-986165的喷雾干燥分散体(SDD)可以通过以下方法制备:将BMS-986165和聚合物(如HPMCAS)溶解于有机溶剂(或溶剂的混合物,如丙酮和水的混合物)中以产生溶液或悬浮液,然后喷雾干燥所述溶液或悬浮液。根据本发明的合适的SDD合成步骤的进一步描述在本文的实施例部分中阐述。其他制造技术(如公开于美国专利号9,468,604中的技术)可用于产生BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体,并且根据本公开文本这对于本领域普通技术人员将是容易清楚的。

[0057] 因此,在一些实施方案中,制造固体分散体的方法包括:(1)添加至少所述药物和聚合物以形成溶液或悬浮液,(2)将所述溶液或悬浮液导入喷雾干燥设备并且将所述溶液或悬浮液在喷雾干燥设备中雾化成液滴,(3)使所述液滴与干燥气体接触,导致颗粒固化,以及(4)收集所述颗粒。

[0058] 可以使用本领域可用的设备和程序将本文所述的分散体压片。片剂可以例如通过以下方法来制造:制备粉末混合物,制粒或重压(slugging),添加填充剂、润滑剂和崩解剂,并且压制成片剂。在某些实施方案中,本发明的片剂通过干法制粒方法制造。也可以使用直接压制方法来形成如本文所述的片剂。

[0059] 若干个制造参数会影响片剂剂型的特性。此类参数包括压实压力、固相分数和目

标拉伸强度。压实压力是指施加的压实力除以施加力的面积。片剂的固相分数指示有多少片剂是固相而不是多孔的。固相分数(其可以表示为固相分数＝1-孔隙率)可以通过将片剂的表观或包围密度除以材料的真实密度来计算。通常,施加更大的压实压力导致更高的固相分数,并且较高的固相分数通常对应于较高的片剂强度。片剂断裂强度是指引起片剂裂缝或断裂所需的力。片剂的拉伸强度是由片剂的断裂强度和片剂的尺寸计算的。根据本发明的片剂剂型展现出合适的脆性和拉伸强度,同时仍然提供所需的溶出特性。

[0060] 含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体的片剂配制品(包括延长释放片剂配制品)的制造的描述阐述于本文实施例部分中。其他合成技术(如公开于美国专利号9,713,594中)可用于产生含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体的延长释放片剂配制品,并且根据本公开文本对于本领域普通技术人员将是容易清楚的。

[0061] 在一些实施方案中,含有给定百分比w/w的药物的分散体用于制造各种剂量强度的片剂。例如,15％w/w的无定形BMS-986165在聚合物基质中的分散体可以用于制造含有1mg、3mg、6mg和/或12mg的BMS-986165的片剂。对应于1mg、3mg、6mg和12mg BMS-986165的这些剂量强度中的每一种的示例性片剂重量分别是:50mg、100mg、200mg和400mg。

[0062] 溶出度

[0063] 由其制造的分散体配制品和剂型可以用于提供BMS-986165在胃肠道中的立即释放和/或修饰释放。可以使用体外溶出度测定来检查这种释放。此类测定包括胃至肠缓冲转移微量离心测试,其可以用于测量通过含有无定形BMS-986165的分散体相对于药物的结晶形式的饱和溶解度提供的药物浓度增强。在微量离心测试中,将药物注入含有具有一定pH(反映禁食的胃的pH)的介质的微量离心管中。在暴露于胃介质30分钟后,将样品转移到反映肠道pH的更高pH介质中。然后在所需的一个或多个时间点(例如,在第一次在胃介质中给药后90分钟)测量药物浓度。测量的药物可以由游离药物、胶束中的药物和/或以药物/聚合物胶体悬浮在溶液中的药物组成。在微量离心测试期间,也可以在多个时间点进行超速离心测试以确定存在的溶解药物物质;超速离心测试涉及以300,000x g的离心步骤以去除可能存在的任何胶体物质,仅留下游离药物和胶束中的药物。另一个溶出度测试是胃至肠缓冲转移Pion溶出度测试。也可以使用其他溶出度测试,如文献中已经描述的USP方法测试和生物相关溶出度测试。

[0064] 在某些实施方案中,立即释放是指在模拟禁食胃的条件下在约60分钟内释放至少约80％的标签声称剂量。在一些实施方案中,在模拟禁食胃的条件下,在约30分钟内释放至少约80％的标签声称剂量;在进一步的实施方案中,在模拟禁食胃的条件下,在约15分钟(例如,约5分钟、约10分钟)内释放至少约80％的标签声称剂量。在进一步的实施方案中,此类释放是在模拟胃pH升高条件的条件下实现的。

[0065] 在一些实施方案中,可能需要提供BMS-986165的修饰释放。因此,本发明的某些实施方案提供了在口服施用后展现出BMS-986165的控制释放的剂型。例如,剂型可以在口服施用后延长至约2-8小时的时间段期间释放药物。在一些实施方案中,剂型可以在口服施用后释放药物长达约24小时。此类剂型提供的释放速率可以随时间相对均匀或恒定,或可以随时间变化。在另外的实施方案中,所述剂型提供了药物的延迟释放(例如,肠溶释放)。药物释放的条件和药物从此类修饰释放剂型释放的速率可以在溶出度测试(如上述和实施例

中所述的那些测试)中评估。

[0066] 稳定性

[0067] 本发明的配制品和剂型提供了在加工期间和储存时无定形BMS-986165的物理和化学稳定性。例如,在某些实施方案中,所述配制品和剂型在40℃/75% RH(相对湿度)下在开放(或可替代地在密闭)容器中储存至少约一个月(例如三个月、或六个月)后,本发明的分散体配制品和剂型展现出总BMS-986165的约10%或更少的结晶。在某些实施方案中,当在40℃/75% RH(相对湿度)下,在开放(或可替代地在密闭)容器中储存至少约一个月时,本发明的分散体配制品和剂型展现出BMS-986165的小于约10%结晶,例如像小于约5%结晶、小于约2%结晶或小于约1%结晶。在进一步的实施方案中,当在40℃/75%RH下在开放(或可替代地在密闭)容器中储存至少约三个月或在一些实施方案中至少约六个月时,所述分散体配制品和剂型展现出BMS-986165的小于约10%结晶,例如像小于约5%结晶、小于约2%结晶或小于约1%结晶。本发明还提供了包含无定形BMS-986165的配制品和剂型,其中当所述配制品和剂型在50℃/75% RH下,在开放(或可替代地在密闭)容器中储存至少约一个月、至少约三个月或至少约六个月时,所述无定形形式展现出小于约10%结晶,例如像小于约5%结晶、小于约2%结晶或小于约1%结晶。在另外的实施方案中,当在25℃/60% RH(相对湿度)下在开放(或可替代地在密闭)容器中储存至少约一个月、至少约三个月或至少约六个月时,本发明的分散体配制品和剂型展现出BMS-986165的小于约10%结晶,例如像小于约5%结晶、小于约2%结晶或小于约1%结晶。可以通过本领域已知的和本文描述的技术(例如,PXRD等)评估结晶百分比。

[0068] 例如,本发明的某些实施方案提供了一种包含15%无定形BMS-986165:85% HPMCAS-H的分散体,其中所述无定形BMS-986165在40℃和75%相对湿度(在开放容器中或在密闭容器中)下储存六个月后仍保持非结晶,如通过PXRD和/或SEM确定的。

[0069] 此外,在某些实施方案中,当本文提供的分散体或含有所述分散体的剂型在上述任何条件下储存至少约一个月至至少约六个月的时间段时,所述分散体中的BMS-986165展现出小于约5%降解、小于约3%降解、小于约2%降解或小于约1%降解。

[0070] 生物利用度

[0071] 对于口服施用的药物产品,药物吸收通常取决于药物物质从药物产品中释放的速率和程度、药物物质在胃肠道生理条件下的溶出或溶解以及药物跨胃肠膜的渗透性。含有展现出较差溶解度的药物的常规或标准配制品可能将无法实现药物的充分溶解以使足够的药物吸收到血流中,从而在血流和靶组织中达到药物的治疗水平。尽管BMS-986165展现出较差的溶解度,但是本发明的配制品和剂型实现了所需的溶解水平并且因此实现了药物的吸收,同时还提供了其他所需的属性(例如,储存时的稳定性、剂型的可吞咽性等)。

[0072] 在一些实施方案中,相对于以含有药物的结晶配制品的剂型施用相同剂量的BMS-986165,施用包含BMS-986165的固体无定形分散体的剂型导致BMS-986165的改善的生物利用度。可以使用常规方法在动物或人体中体内测试药物的相对生物利用度以进行这种确定。

[0073] 例如,体内测试(如交叉研究)可以用于确定与对照相比剂型是否提供增强的相对生物利用度。在体内交叉研究中,将“测试组合物”给药至测试受试者(动物或人)组中的一半受试者,并且在适当的清除期(例如,一周)后,用包含与“测试组合物”中含有的等效量的

药物的“对照组合物”向相同的受试者给药。将所述组的另一半首先用对照组合物给药,然后用测试组合物给药。相对生物利用度测量为测试组合物确定的血液(血清或血浆)中的浓度与时间关系的曲线下面积(AUC)除以对照组合物提供的血液中的AUC。优选地,为确定每个受试者的这种测试/对照比率,并且然后对在研究中所有受试者的比率取平均值。AUC的确定可以通过沿纵坐标(y轴)的药物的血清或血浆浓度针对沿横坐标(x轴)的时间作图来进行。AUC的确定是熟知的程序,并且描述于例如Welling,“Pharmacokinetics Processes and Mathematics,”ACS Monograph 185(1986)中。

[0074] 在一些实施方案中,测试组合物(例如,包含如本文所述的BMS-986165的无定形分散体的剂型)相对于如上所述的对照组合物的相对生物利用度是至少1.25(测试组合物提供的AUC是对照组合物提供的AUC的至少1.25倍)。在进一步的实施方案中,测试组合物相对于含有药物的结晶形式的对照组合物的相对生物利用度是至少2.0。

[0075] 两种配制品或剂型的生物利用度也可以使用体外溶出度测试作为体内生物利用度的替代进行比较。例如,胃至肠介质转移溶出度测试可以用于模拟GI道的体内条件,并且可用于估计给定配制品或剂型提供的游离药物的量。可以使用其他溶出度测试,如实施例E中描述的测试。

[0076] 在某些实施方案中,由本文所述的剂型提供的BMS-986165的生物利用度不受升高胃pH的药物(如抗酸剂、H2受体拮抗剂和质子泵抑制剂)的显著影响。例如,虽然质子泵抑制剂(或其他胃pH升高剂)的施用可以影响胃pH,但是与游离碱结晶BMS-986165相比,无定形BMS-986165在本文所述的分散体中的溶解度较不易受pH影响。因此,施用包含无定形BMS-986165分散体的剂型可以为同时施用质子泵抑制剂(或其他pH升高剂)的患者提供BMS-986165的生物利用度。因此,本发明的某些实施方案提供了一种包含分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的口服剂型,其中当胃pH升高剂(例如质子泵抑制剂)与所述剂型同时施用时,来自口服剂型的BMS-986165的生物利用度变化不大于25%、不大于20%、不大于15%或不大于10%。本文中的同时施用是指受试者接受胃pH升高剂(例如质子泵抑制剂)和分散的无定形BMS-986165的剂型二者。药剂(例如质子泵抑制剂)和BMS-986165剂型可以在同一天或例如彼此相隔3天内施用。例如,可以在施用BMS-986165剂型的3天、2天或1天内或同一天施用所述药剂(例如质子泵抑制剂)。同时施用包括胃pH升高剂(例如质子泵抑制剂)和BMS-986165固体分散体剂型的所有此类施用时间。

[0077] 胃pH升高剂或酸还原剂(例如质子泵抑制剂)对生物利用度的影响可以通过这样一项研究评估,其中将BMS-986165剂型施用至还未施用pH升高剂的第一组测试受试者(动物或人),同时将相同的BMS-986165剂型施用至第二组测试受试者,其中在该第二组的受试者同时施用pH升高剂;在适当的清除期之后,然后第一组施用BMS-986165剂型以及pH升高剂,而第二组施用BMS-986165剂型而不同时施用pH升高剂。因此每个受试者将具有两个AUC值(一个AUC在服用pH升高剂或酸还原剂时获得,另一个AUC在不服用所述药剂时获得),并且可以对每个受试者的这些AUC值进行比较。例如,可以获得每个受试者的AUC比率,并且然后可以对研究中所有受试者的比率取平均值。在某些实施方案中,通过此类方法获得的平均比率在0.75-1.25的范围内。

[0078] 本发明还提供了延长释放配制品和剂型,其中在递送与所述延长释放配制品或剂型中相同总量的药物的日子里,单次施用可以提供与由多次施用的立即释放配制品或剂型

提供的生物利用度相似的生物利用度。例如,可以每天一次向患者施用含有特定剂量的BMS-986165的延长释放片剂,以提供与每天两次施用的立即释放片剂提供的药物的药代动力学曲线相当的药物的药代动力学曲线。

[0079] 治疗方法

[0080] 可以使用本文所述的剂型或配制品治疗的自身免疫性或自身炎性疾病包括银屑病(例如,斑块状银屑病)、银屑病性关节炎、狼疮、狼疮性肾炎、干燥综合征、炎性肠病(包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)和强直性脊柱炎。

[0081] 所述剂型可以口服施用。优选地,所述剂型是片剂。所述片剂可以含有从约1mg至约100mg的药物(BMS-986165),或约1mg至约40mg的药物,例如6mg、12mg、15mg或36mg。例如,在某些实施方案中,300mg片剂是含有15mg药物的延长释放剂型并且每天一次施用以用于治疗银屑病。

[0082] 本发明进一步提供了无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体在制备用于治疗自身免疫性或自身炎性疾病(如炎性肠病(包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)和银屑病)的药物中的用途。

[0083] 在某些实施方案中,所述治疗患者的自身免疫性或自身炎性疾病(例如炎性肠病(包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)和银屑病)的方法包括:向患者施用用于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的延长释放的配制品,所述配制品包含(i)含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体的内相和(ii)含有控制释放的聚合物的外相。

[0084] 本发明还提供了治疗患者的炎性肠病或银屑病的方法,所述方法包括:向患者每天一次施用用于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的延长释放的配制品,所述配制品包含(i)含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体的内相和(ii)含有控制释放的聚合物的外相。所述炎性肠病可以是溃疡性结肠炎或克罗恩病。所述银屑病可以是斑块状银屑病。所述配制品优选呈片剂形式。

[0085] 本发明进一步提供了治疗患者的炎性肠病或银屑病的方法,所述方法包括:向患者每天一次口服施用用于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的延长释放的配制品,所述配制品包含(i)含有无定形BMS-986165在聚合物基质中的喷雾干燥分散体的内相和(ii)含有控制释放的聚合物的外相。所述炎性肠病可以是溃疡性结肠炎或克罗恩病。所述银屑病可以是斑块状银屑病。所述配制品优选呈片剂形式。

[0086] 以下实施例仅用于说明本发明及其实践。所述实施例不应被解释为对本发明的范围或精神的限制。

[0087] 实施例

[0088] 实施例A

[0089] 在合适的罐中将6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺药物物质和HPMCAS添加至丙酮和水的混合物中并且混合以产生溶液。将溶液在氮气气氛(在制造期间氮气提供惰性气氛)下喷雾干燥。将所得的喷雾干燥混合物进一步干燥以提供喷雾干燥分散体(SDD),其可以被填充和包

装。

[0090] 为了制造具有延长释放特征的分散体配制品和剂型,将SDD、无水乳糖、微晶纤维素和HPMCAS掺混在一起,并且筛选掺混组合。将筛选的组合物和硬脂酸镁掺混,并且使所得物经受干法制粒(重压/辊压方法),然后进行研磨。将此进一步的结果与另外的硬脂酸镁掺混,然后压片以产生用于6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的延长释放的片剂。

[0091] 实施例B

[0092] 用于产生分子地分散在固体HPMCAS-H基质中的固体无定形BMS-986165(15%w/w:85%w/w)的喷雾干燥分散体的喷雾干燥溶液的组成示于下表B-1中。

[0093] 表B-1.喷雾溶液和SDD的组成

[0094]

组分	等级	喷雾溶液组成(wt%)	SDD 组成(mg/g)
BMS-986165	药物	0.95	150
HPMCAS-H	NF(美国药典)	5.36	850
丙酮	NF	79.64	0(挥发性;不存在于最终剂型中)
纯化水	NF	14.05	0(挥发性;不存在于最终剂型中)
氮气	NF	0	0(用于在制造方法期间提供惰性气氛)

[0095] 下表B-2示出了使用具有150-kg/hr干燥气体容量的实验室规模喷雾干燥器,制造无定形BMS-986165:HPMCAS-H(15%w/w:85%w/w)的喷雾干燥分散体的方法概述。

[0096] 表B-2.BMS-986165:HPMCAS-H SDD的制造

[0097]

	行动	细节	注意事项
1.	溶剂添加	丙酮 纯化水	将85/15丙酮/水添加至适当的溶液制备容器和相关部件中。 开始搅动。
2.	聚合物添加	HPMCAS-H	使用搅动将HPMCAS-H添加至溶液制备容器中。 根据下表B3中的参数将溶液混合。
3.	活性物添加	BMS-986165	使用搅动将BMS-986165添加至溶液制备容器中。
4	加热容器	加热器	使用夹套容器在搅动的同时将溶剂加热至45ºC。遵循下表B3中所示的混合时间参数。
5.	喷雾干燥	• 具有150-kg/hr干燥气体流速容量和6英尺扩展的实验室规模的喷雾干燥器 • DPH气体分散机 • 喷嘴定心装置 • 压力喷嘴：SK 78-16(铅笔尖) • 产物收集：6英寸外径(O.D.)气旋 • 溶液进料过滤器：使用Mott过滤器壳的230 μm过滤器尺寸 • 将溶液罐与喷嘴隔离的管线	使用85/15丙酮/水启动和关闭喷雾干燥器。 在下表B4所示的特定条件下进行喷雾干燥。
6.	二次干燥	对流盘式干燥器	在下表B5所示的特定条件下进行二次干燥。

[0098] 虽然表B-2提供了在添加活性物(BMS-986165)之前将聚合物添加到溶液制备容器中,但是可以在添加聚合物之前将活性物(BMS-986165)添加到溶液制备容器中。

[0099] 下表B-3列出了15％ BMS-986165:85％ HPMCAS-H SDD的溶液制备条件。用于在具有150-kg/hr干燥气体流速容量的实验室规模的喷雾干燥器上制造BMS-986165:HPMCAS-H SDD的喷雾干燥条件分为四组:(A)预热、(B)升温、(C)进料溶液加工和(D)关闭。下表B-4提供了四组条件的相应的目标和目标范围的总结。

[0100] 表B-3.喷雾溶液制备

[0101]

	最短混合时间	所需溶液温度	注释和/或注意事项
HPMCAS-H	添加最后的组分后30分钟	15ºC-27ºC	由于聚合物，溶液可能变混浊，但是应不含未溶解的固体。
BMS-986165	达到所需溶液温度后2小时	添加时15ºC-27ºC 加热后45ºC(40ºC-50ºC)	由于聚合物，溶液可能变混浊，但是加热后应不含未溶解的固体。

[0102] 表B-4.喷雾干燥条件

[0103]

		系统气体流量(g/min)	干燥器入口温度(ºC)	干燥器出口温度(ºC)	进料压力(psig)	进料速度(g/min)
预热	目标	2000	110			
	目标范围	1850-2150	90-130			

[0104]

升温	**目标**	2000	110	45	160	136
	目标范围	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146
溶液	**目标**	2000	110	45	160	145
	目标范围	1850-2150	90-130	40-50	100-260	125-155
关闭	**目标**	2000	110	45	160	136
	目标范围	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146

[0105] SDD中残余的丙酮的目标水平低于0.5wt％。在40℃/15％ RH下干燥20.5小时后，在15％BMS-986165:85％ HPMCAS-H SDD的开发批次中达到了低于LOQ(定量限)的丙酮水平。另外,对两个单独的开发批次进行了残余丙酮与干燥的研究。下表B-5示出了二次干燥条件。

[0106] 表B-5.二次干燥条件

[0107]

条件	**值**
床深	< 2.5 cm
温度 相对湿度 干燥时间	40℃ ± 5℃ 15% ± 10% 4至20小时

[0108] 喷雾溶液和SDD的优选储存条件示于下表B-6中。

[0109] 表B-6.储存条件

[0110]

项目	**条件**
喷雾溶液	在高达50℃的温度下长达两周
SDD	**二次干燥前：** 在受控的室温下在不锈钢中至多两周
	二次干燥后： 在控制的室温下与干燥剂一起储存

[0111] 实施例C

[0112] BMS-986165SDD配制品的稳定性

[0113] 评估了许多具有HPMCAS-H的25％w/w BMS-986165SDD的物理和化学稳定性。HPMCASSDD在所有条件下都是化学稳定的,但是粉末X射线衍射(PXRD)和调制式差示扫描量热法(mDSC)数据指示在50℃/75％ RH下开放储存1个月和在40℃/75％ RH开放下储存3个月后的结晶。微量离心测试中的溶出度性能没有改变。当将分散体配制品在40℃/75％ RH密闭或25℃/60％ RH开放条件下储存长达6个月时,没有物理不稳定性的证据。

[0114] 进行了另外的测试以确定HPMCAS-H中的API负载水平,所述水平将提供化学和物理稳定性,同时仍提供期望的溶出曲线。使用Pion UV探针(pH 2或pH 6至pH 6.5)进行的pH转移溶出度测试显示,随着API负载的减少,胃相中的释放/维持与肠相中的维持通常均得到改善。

[0115] 对HPMCAS-H中含有10％、15％或20％w/w BMS-986165的SDD进行的六个月的稳定

性研究显示,所有SDD均是化学稳定的(表C)。每种SDD的杂质水平与进入的API杂质水平相匹配,这指示喷雾干燥方法不会引起降解;此外,在储存时杂质水平没有增加。在40℃/75% RH开放下储存长达6个月后,在任何SDD中均没有通过PXRD显示结晶的证据(图1A和图1B)。DSC数据表明,在暴露于50℃/75% RH或40℃/75% RH后,与在25%w/wBMS-986165SDD中观察到的轻微变化相似,但是没有随API负载的趋势,并且考虑了结果反映"老化"或"退火"效应而不是晶体形成。扫描电子显微镜(SEM)图像证实存在单相均匀分散体(图2A-图2C、图3A-图3C、图4A-图4C)。

[0116] 使用BMS-986165负载为10%、15%、20%和25%的SDD进行TAM(热活性监测器)实验(包括对TAM后样品的PXRD)确认,含有20%w/w BMS-986165或更低的HPMCAS-HSDD的物理稳定性风险较低。储存时微量离心测试中的溶出度性能没有改变。

[0117] 在SDD中较低的API负载(同时提高稳定性)降低了喷雾干燥方法的通量;然而,这种减少的通量可以通过将喷雾溶液的固体浓度提高到在丙酮/水中8%w/w HPMCAS的限量(此限量有助于确保方法的稳健性)来抵消。固体浓度也受到BMS-986165在丙酮/水中的溶解度的限制。为了获得在1% API的目标喷雾溶液浓度下可接受的通量,并且确保SDD中足够的API负载使得SDD在片剂中的负载仍将允许片剂尺寸适合吞咽,选择了15%w/w的API负载。

[0118] 表C.储存6个月后BMS-986165:HPMCAS-H SDD的相关物质

[0119]

	稳定条件	BMS-986165	
保留时间（min）		11.65	总杂质 >LOQ
相对保留时间		1.00	
API标准		99.48	0.52
10% BMS-986165：HPMCAS-H	初始	99.51	0.49
	6个月密闭，5ºC	99.49	0.51
	6个月开放，25ºC/60% RH	99.51	0.49
	6个月密闭，40ºC/75% RH	99.45	0.55
	6个月开放，40ºC/75% RH	99.47	0.53
15% BMS-986165：HPMCAS-H	初始	99.51	0.49
	6个月密闭，5ºC	99.53	0.47
	6个月开放，25ºC/60% RH	99.45	0.55
	6个月密闭，40ºC/75% RH	99.52	0.48
	6个月开放，40ºC/75% RH	99.40	0.60
20% BMS-986165：HPMCAS-H	初始	99.55	0.45
	6个月密闭，5ºC	99.49	0.51
	6个月开放，25ºC/60% RH	99.50	0.50
	6个月密闭，40ºC/75% RH	99.47	0.53
	6个月开放，40ºC/75% RH	99.51	0.49

[0120] 实施例D

[0121] BMS-986165SDD片剂

[0122] 以下配制品用于制备包含BMS-986165SDD的片剂。

[0123] 表D.3mg和12mg片剂的组成

[0124]

成分	% w/w	3 mg片剂 (mg/片)	12 mg片剂 (mg/片)
颗粒内			
15 : 85 BMS-986165-01 : HPMCAS-H SDD	20.00[(a)]	20.00[(a)]	80[(a)]
微晶纤维素	51.25[(b)]	51.25[(b)]	205[(b)]
无水乳糖	22.00	22.00	88
交联羧甲基纤维素钠	2.50	2.50	10
二氧化硅	1.00	1.00	4
硬脂酸镁	0.25	0.25	1
颗粒外			
交联羧甲基纤维素钠	2.50	2.50	10
硬脂酸镁	0.50	0.50	2
片剂重量		100 mg	400 mg
片剂尺寸		6.35 mm圆形	10 mm圆形
薄膜包衣			
基于聚(乙烯醇)的包衣A	4%片重	4.00	–
基于聚(乙烯醇)的包衣B	3%片重	–	12

[0125] (a)假设SDD是100％标签声称

[0126] (b)用于补偿SDD量而调整的量

[0127] 使用Alexanderwerk WP120辊压制造片剂。使用Korsch XL压片机进行压片,并且使用Thomas Compulab包衣机进行薄膜包衣。

[0128] 片剂展现出所需的溶出/崩解曲线、适当的硬度和强度、储存时的稳定性和吞咽可接受的尺寸。

[0129] 还使用200mg压片重量制备了6mg剂量的片剂。对于6mg剂量,14SCU的片剂硬度目标提供了适当的脆性(500落锤测试)和<4分钟的可接受的崩解时间。

[0130] 实施例E

[0131] BMS-986165SDD片剂的生物相关溶出度和BMS-986165HCl盐胶囊的生物相关溶出度(12mg强度)

[0132] 将包含15:85BMS-986165:HPMCAS-H SDD并且通过直接压制方法制造的片剂的溶出度与包含BMS-986165HCl盐形式的胶囊的溶出度进行比较(两种剂型均是12mg强度)在生物相关的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中检查溶出度。Galia等人,Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting in vivo Performance of Class I and IIDrugs,Pharm Res.15:698-705(1998)。此类介质的配方是:pH 6.5;重量摩尔渗透压浓度270±10mosmol;牛磺胆酸钠3mM;卵磷脂0.75mM;KH_2PO_4 3.9克;KCl 7.7克;适量NaOH pH 6.5;适量去离子水1升。在37℃的温度和75rpm的转速下使用桨在250mL的介质中进行溶出度测试。低于每种剂型测试了六个单位。图5提供了结果(平均值(n=6))。

[0133] 如图5所示,当如上所述测试剂型时,与HCl盐胶囊的溶出速率相比SDD片剂的溶出速率更快。对于含有在固体分散体中的无定形BMS-986165的SDD,5分钟时观察到95％溶出度,并且10分钟时观察到97％溶出度。对于含有BMS-986165HCl盐形式的胶囊,5分钟时观察

到5％溶出度;10分钟时观察到25％溶出度;15分钟时观察到39％溶出度;并且20分钟时观察到45％溶出度。

[0134] 使用上述介质和条件(n＝6),将包含15:85BMS-986165:HPMCAS-H SDD的片剂并且通过制粒方法制造的片剂的溶出度与包含BMS-986165HCl盐形式的胶囊的溶出度进行比较(两种剂型均是12mg强度)。下表E中提供的结果显示,与含有BMS-986165HCl盐形式的胶囊的溶出速率相比,包含在固体分散体中的无定形BMS-986165的制粒的片剂的溶出速率更快。

[0135] 表E.

[0136]

时间(以分钟为单位)	溶解% 平均值(Min - Max)[RSD%] n = 6	
	片剂(制粒的)	胶囊剂
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]

[0137] 实施例F

[0138] 结晶游离碱延长释放测试(15mg强度)

[0139] 测试了下表F列出的具有延长释放配制品的实施例1、实施例2和实施例3片剂。溶出度测试参数如下:在磷酸钾缓冲液(pH 6.8)中的BMS-986165结晶游离碱配制品(实施例1、2或3),20目篮,1000mL,在100rpm下。

[0140] 表F.

[0141]

材料	实施例1	实施例2	实施例3
结晶BMS-986165 API	5 %	5 %	5 %
Methocel K100LV	30 %	-	-
Methocel E4M	-	30%	-
Methocel K4M	-		30%
无水乳糖	32 %	32 %	32 %
微晶纤维素	32 %	32 %	32 %
硬脂酸镁	1 %	1 %	1 %
片剂重量	300 mg	300 mg	300 mg

[0142] 如图6所示,实施例3配制品具有最高的释放,24小时后为67％,以及由于HPMC聚合物的相对高粘度而释放缓慢。

[0143] 实施例G

[0144] BMS-986165的延长释放SDD配制品

[0145] 在结晶游离碱延长释放测试之后,开发了下表G中示出的延长释放配制品。

[0146] 表G.

[0147]

组分	功能	研究范围(%)
BMS-986165-01 SDD (15% BMS-986165-01 : 85% HPMCAS)	活性	11–50%
羟丙甲纤维素(HPMC) (粘度范围80-120000 cP)	控制释放的聚合物	20–30%
无水乳糖	填充剂	10–60 %
微晶纤维素	填充剂	10–25%
硬脂酸镁	润滑剂	1.0%

[0148] 如此实施例和本公开文本全文中使用的“BMS-986165-01”明确地指呈游离碱形式的6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺。如此实施例和本公开文本全文中使用的“BMS-986165-01SDD”是指分子地分散在固体HPMCAS基质中的固体无定形BMS-986165-01;BMS-986165-01以按SDD的重量计15%的量存在于SDD中,并且HPMCAS以按SDD的重量计85%的量存在于SDD中。

[0149] 实施例H

[0150] 延长释放SDD配制品(15mg强度)的配制和溶出曲线

[0151] 测试了下表H列出的具有配制品的实施例4、实施例5和实施例6片剂。溶出度测试参数如下:在磷酸钾缓冲液(pH 6.8)中的BMS-986165SDD配制品(实施例4、5或6),20目篮,1000mL,在100rpm下。

[0152] 表H.

[0153]

材料	实施例4	实施例5	实施例6
API	33.34 %	33.34 %	33.34 %
Methocel K100LV	20.00 %	-	-
Methocel K100M	-	-	30.00%
Methocel K4M	-	20.00	-
无水乳糖	45.66 %	22.83 %	35.66 %
微晶纤维素	-	22.83 %	-
硬脂酸镁	1.00 %	1.00 %	1.00 %
片剂重量	300 mg	300 mg	300 mg

[0154] 与结晶API(实施例1为67%)相比,通过采用含有无定形BMS-986165API的SDD配制品,在24小时的总药物释放得到改善(实施例4为72%,如图7所示)。然而,24小时后药物释放不完全。此测试证明,药物在SDD配制品内或从其中部分或完全结晶可能导致使用SDD配制品的优点失效,例如通过降低生物利用度优点。

[0155] 实施例I

[0156] 在SDD之外添加HPMCAS的BMS-986165的延长释放SDD配制品

[0157] 在上述SDD配制品测试后,开发了下表I中所示的延长释放配制品。

[0158] 表I.

[0159]

组分	功能	研究范围(%)
BMS-986165-01 SDD (15% BMS-986165-01 : 85% HPMCAS)	活性	11–50%
醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)	结晶抑制剂	至多16%
羟丙甲纤维素(HPMC) (粘度范围80-120000 cP)	控制释放的聚合物	15–30%
无水乳糖	填充剂	10–20 %
微晶纤维素	填充剂	10–20%
硬脂酸镁	润滑剂	1.0%

[0160] 实施例J

[0161] 在SDD之外添加HPMCAS的延长释放SDD片剂配制品的配制和溶出曲线

[0162] 测试了下表J列出的具有配制品的实施例7片剂。溶出度测试参数如下:在磷酸钾缓冲液(pH 6.8)中的BMS-986165SDD配制品(实施例7),20目篮,1000mL,在100rpm下。

[0163] 表J.

[0164]

材料	实施例7
API	33.34 %
Methocel K100LV	20.00 %
HPMCAS	15.66 %
无水乳糖	15.00 %
微晶纤维素	15.00 %
硬脂酸镁	1.00 %
片剂重量	300 mg

[0165] 与没有另外的HPMCAS作为配制品的一部分时(实施例4)相比,将HPMCAS添加到配制品中-但是在SDD部分之外(在配制品的外相中)-在24小时的总药物释放进一步增加至79%(实施例7,如图8所示)。此测试证明,另外的HPMCAS减少了产物/系统中的结晶,从而增加BMS-986165的释放。

[0166] 实施例K

[0167] 开发了下表K中所示的具有延长释放配制品的实施例8、实施例9、实施例10、实施例11和实施例12片剂,以便研究与设计BMS-986165的可调延长释放配制品相关的因素。关于控制释放的聚合物(在这种情况下是HPMC)的粘度:通过使用单一聚合物或将不同粘度的

聚合物混合研究粘度范围。通过改变片剂重量(剂量)(从而也改变了表面积与体积比率)研究了表面积/体积比率和剂量。可以进行不同的变化以实现相同的表面积与体积比率。

[0168] 表K.

[0169]

		实施例8	实 施例9		实施例10	实施例11		实施例12
成分	% w/w	mg/片	mg/片	% w/w	mg/片	mg/片	% w/w	mg/片
颗粒内(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
无水乳糖	12.00	24.0	72.0	12.00	24.0	72.0	12.00	48.00
微晶纤维素	12.00	24.0	72.0	12.00	24.0	72.0	12.00	48.00
硬脂酸镁	0.50	1.0	3.0	0.50	1.0	3.0	0.50	2.00
总IG	99.50			99.50			99.50	
颗粒外	-			-			-	
硬脂酸镁	0.50	1.0	3.0	0.50	1.0	3.0	0.50	2.00
总计	100.00	200	600	100.00	200	600	100.00	400.00
HPMC粘度(cP)	100			15,000			8000	
大约表面积与体积比率(in^{-1})		**27**	**16.4**		**27**	**16.4**		

[0170] 图9示出了改变粘度、表面积与体积比率或二者的溶出曲线。溶出度测试参数如下:在具有1%brij USPII和笼式沉降蓝的pH 6.8磷酸盐缓冲液中溶解配制品,1000mL,在75rpm下。如图9所示,经由一系列释放曲线证明了可调释放(粘度和表面积/体积),某些配制品实现了完全的药物释放。

[0171] 实施例L

[0172] 开发了下表L-1和表L-2示出的具有延长释放配制品的实施例8-1、实施例9-1、实施例10-1和实施例11-1片剂用于进一步的临床研究。图10示出了这些配制品的溶出曲线。溶出度测试参数如下:在磷酸钾缓冲液(pH 6.8)中的BMS-986165SDD配制品(实施例8-1、9-1、10-1、11-1),1%brij,笼式沉降蓝,1000mL,在75rpm下。这四种配制品中列出的粘度和剂量的任何组合都可以用于另外的临床研究。合适的药物剂量范围包括12mg(200mg片剂重量)至36mg(600mg片剂重量)的范围。

[0173] 表L-1.

[0174]

		实施例8-1	实施例9-1
成分	% w/w	mg/片	mg/片
颗粒内(IG)			
BMS-986165 SDD	40.00	80.0	240.0
HPMCAS	10.00	20.0	60.0

[0175]

Methocel K100LV	24.50	49.0	147.0
Methocel K15M	0.50	1.0	3.0
无水乳糖	12.00	24.0	72.0
微晶纤维素	12.00	24.0	72.0
硬脂酸镁	0.50	1.0	3.0
总IG	99.50		
颗粒外	-		
硬脂酸镁	0.50	1.0	3.0
总计	**100.00**	**200**	**600**

[0176] 表L-2.

[0177]

		实施例10-1	实施例11-1
成分	% w/w	mg/片	mg/片
颗粒内(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
无水乳糖	12.00	24.00	72.00
微晶纤维素	12.00	24.00	72.00
硬脂酸镁	0.50	1.00	3.00
总IG	99.50		
颗粒外	-		
硬脂酸镁	0.50	1.00	3.00
总计	**100.00**	**200**	**600**

[0178] 实施例M

[0179] 制造了具有用于BMS-986165的延长释放的以下配制品的实施例13和实施例14片剂。

[0180] 实施例13

[0181] 无定形BMS-986165-01:HPMCAS-H(15％w/w:85％w/w)的喷雾干燥分散体以40.00％

[0182] (w/w)的量存在;

[0183] HPMCAS以10.00％(w/w)的量存在;

[0184] 羟丙甲纤维素K100 LV Premium CR以0.50％(w/w)的量存在;

[0185] 羟丙甲纤维素K15M Premium CR以24.50％(w/w)的量存在;

[0186] 无水乳糖以12.00％(w/w)的量存在;

[0187] 微晶纤维素以12.00％(w/w)的量存在;以及

[0188] 硬脂酸镁以1.00％(w/w)的量存在。

[0189] 实施例14

[0190] 无定形BMS-986165-01:HPMCAS-H(15％w/w:85％w/w)的喷雾干燥分散体以40.00％

[0191] (w/w)的量存在;

[0192] HPMCAS以10.00％(w/w)的量存在;

[0193] 羟丙甲纤维素K100 LV Premium CR以24.50％(w/w)的量存在;

[0194] 羟丙甲纤维素K15M Premium CR以0.50％(w/w)的量存在;

[0195] 无水乳糖以12.00％(w/w)的量存在;

[0196] 微晶纤维素以12.00％(w/w)的量存在;以及

[0197] 硬脂酸镁以1.00％(w/w)的量存在。

[0198] 可以使用羟丙甲纤维素K100 LV和羟丙甲纤维素K15M的量的其他组合,并且可以使用非CR级的这些羟丙甲纤维素组分的其他优质版本。

[0199] 实施例N

[0200] 包含BMS-986165SDD的片剂和包含BMS-986165游离碱(结晶)的片剂在法莫替丁处理的狗中的生物利用度

[0201] 此研究将包含BMS-986165-01SDD(15％ BMS 986165-01:85％ HPMCAS)的片剂在用法莫替丁处理的狗中的药代动力学曲线与包含BMS 986165结晶游离碱的片剂在用法莫替丁处理的狗中的药代动力学曲线进行了比较。所述研究是一项交叉研究,具有两个处理组(每组4只雄性狗)。对于这两个组,均将狗禁食并且用法莫替丁预处理,所述预处理升高胃pH。两种片剂剂型均以4mg强度(12mg人体等效剂量(HED))进行测试。

[0202] 表N-1和图11A-图11C提供了结果。

[0203] 表N-1.药代动力学参数

[0204]

	剂量(mg)	Cmax(ng/mL)		Cmin(ng/mL)		Tmax(h)(中值)	AUC_{0-24h}(ng·h/mL)		BA(%)		CV(%)
		平均值	标准偏差	平均值	标准偏差		平均值	标准偏差	平均值	标准偏差	
SDD片剂,禁食,法莫替丁	4	161.83	110.04	5.39	3.65	1.5	907.99	203.12	100.00	n/a	22.37
游离碱片剂,禁食,法莫替丁	4	57.35	12.52	2.50	0.00	1.5	462.01	145.78	50.88	16.06	31.55

[0205] 如表N-1中所示,在升高的胃pH条件下,与包含在固体分散体中的无定形游离碱

BMS-986165的片剂相比,包含呈结晶游离碱形式的BMS-986165的片剂展现出较低的C_{max}和相同的中值T_{max}。与SDD片剂相比,结晶游离碱片剂从0到24小时计算的曲线下面积(AUC)也较低;AUC的这种差异是统计上显著的($p<0.05$)。两种剂型的可变性在狗药代动力学研究中通常观察到的可变性范围内。

[0206] 这些结果证明,在升高的胃pH条件下在4mg剂量(12mg HED)下,相对于BMS-986165-01SDD,结晶游离碱BMS-986165片剂展现出约50%的生物利用度。

[0207] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

[0208] 1.一种6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的剂型,所述剂型包含分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体。

[0209] 2.根据项1所述的剂型,其中所述聚合物基质包含醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0210] 3.根据项1所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体是喷雾干燥分散体。

[0211] 4.根据项1所述的剂型,所述剂型进一步包含结晶抑制剂。

[0212] 5.根据项4所述的剂型,其中所述结晶抑制剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0213] 6.根据项1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量是所述分散体的至少约10%w/w。

[0214] 7.根据项1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量是所述分散体的约15%w/w。

[0215] 8.根据项1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散在聚合物基质中的无定形BMS-986165的分散体包含一定量的无定形BMS-986165,所述量不大于所述分散体的约25%w/w。

[0216] 9.根据项1-5中任一项所述的剂型,其中所述分散体中无定形BMS-986165与聚合物的比率是约15%w/w无定形BMS-986165与约85%w/w聚合物。

[0217] 10.根据项1-9中任一项所述的剂型,其中所述剂型在40℃/75%相对湿度下储存至少三个月后不含结晶BMS-986165。

[0218] 11.根据项1-9中任一项所述的剂型,其中所述剂型在40℃/75%相对湿度下储存至少六个月后不含结晶BMS-986165。

[0219] 12.根据项1-11中任一项所述的剂型,其中当将所述剂型在40℃/75%相对湿度下储存至少六个月时,所述剂型中的无定形BMS-986165展现出小于5%的降解。

[0220] 13.根据项1-12中任一项所述的剂型,其中将所述剂型置于具有从约1至约2的pH的介质后约30分钟,在所述剂型内的至少约80%的所述无定形BMS-986165被释放。

[0221] 14.根据项1-13中任一项所述的剂型,其中将所述剂型置于具有从约6至约7的pH的介质后约30分钟,在所述剂型内的至少约80%的所述无定形BMS-986165被释放。

[0222] 15.根据项1-14中任一项所述的剂型,其中所述剂型是含有约12mg的无定形BMS-986165的片剂。

[0223] 16.根据项15所述的剂型,其中所述片剂具有不大于约400mg的片剂重量。

[0224] 17.根据项15和16中任一项所述的剂型,其中与包含约12mg的结晶6-(环丙烷酰胺

基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺的可替代剂型相比,所述剂型展现出改善的生物利用度。

[0225] 18.一种剂型,所述剂型包含分散在聚合物基质中的无定形6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)、微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素、硬脂酸镁和二氧化硅。

[0226] 19.根据项18所述的剂型,其中所述剂型包含:分散在聚合物基质中的20%w/w的所述无定形BMS-986165,其中分散在聚合物基质中的所述无定形BMS-986165是15%w/w无定形BMS-986165:85%聚合物;51.25%w/w微晶纤维素;22%w/w无水乳糖;5%w/w交联羧甲基纤维素钠;0.75%硬脂酸镁;和1%w/w二氧化硅。

[0227] 20.根据项19所述的剂型,其中所述剂型是通过包括制粒的方法制造的,并且其中所述5%w/w交联羧甲基纤维素钠是1:1颗粒内:颗粒外,并且其中所述0.75%硬脂酸镁是1:2颗粒内:颗粒外。

[0228] 21.根据项18-19中任一项所述的剂型,其中所述剂型是通过包括直接压制的方法制造的。

[0229] 22.根据项18-21中任一项所述的剂型,其中所述剂型包含约1mg至约12mg的无定形BMS-986165。

[0230] 23.根据项18-22中任一项所述的剂型,其中所述剂型是用于口服施用的片剂。

[0231] 24.根据项18-23中任一项所述的剂型,其中当所述剂型和包含结晶BMS-986165的可替代剂型包含相同量的BMS-986165时,与所述可替代剂型相比,所述剂型展现出改善的生物利用度。

[0232] 25.根据项24所述的剂型,其中所述改善的生物利用度是通过交叉动物研究确定的。

[0233] 26.根据项24所述的剂型,其中使用桨和75rpm的转速在37℃的温度下在生物相关禁食状态模拟肠液(FaSSIF)(pH 6.5)的体外溶出度测试中,通过将来自所述剂型的溶解的BMS-986165百分比与来自所述可替代剂型的溶解的BMS-986165百分比进行比较来确定所述改善的生物利用度。

[0234] 27.一种口服剂型,所述口服剂型包含分散在聚合物基质中的无定形6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165),其中当所述口服剂型与质子泵抑制剂同时施用至受试者时来自所述口服剂型的BMS-986165的生物利用度与当所述口服剂型不与质子泵抑制剂同时施用至所述受试者时来自所述口服剂型的BMS-986165的生物利用度相差不大于25%,其中来自所述口服剂型的BMS-986165的生物利用度是通过血浆浓度与时间曲线的曲线下面积测量的。

[0235] 28.一种治疗受试者的自身免疫性疾病或自身炎性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据项1-26中任一项所述的剂型。

[0236] 29.一种治疗受试者的自身免疫性疾病或自身炎性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据项27所述的口服剂型。

[0237] 30.根据项28所述的方法,其中所述受试者是人类受试者。

[0238] 31.根据项29所述的方法,其中所述受试者是人类受试者。

[0239] 32.根据项27所述的口服剂型,其中所述受试者是人类受试者。

[0240] 33.在聚合物基质中的无定形6-(环丙烷酰胺基)-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(BMS-986165)的喷雾干燥分散体在制备用于治疗自身免疫性或自身炎性疾病的药物中的用途。

[0241] 34.根据项33所述的用途,其中制备用于炎性肠病的药物。

[0242] 35.根据项34所述的用途,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎。

[0243] 36.根据项34所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩病。

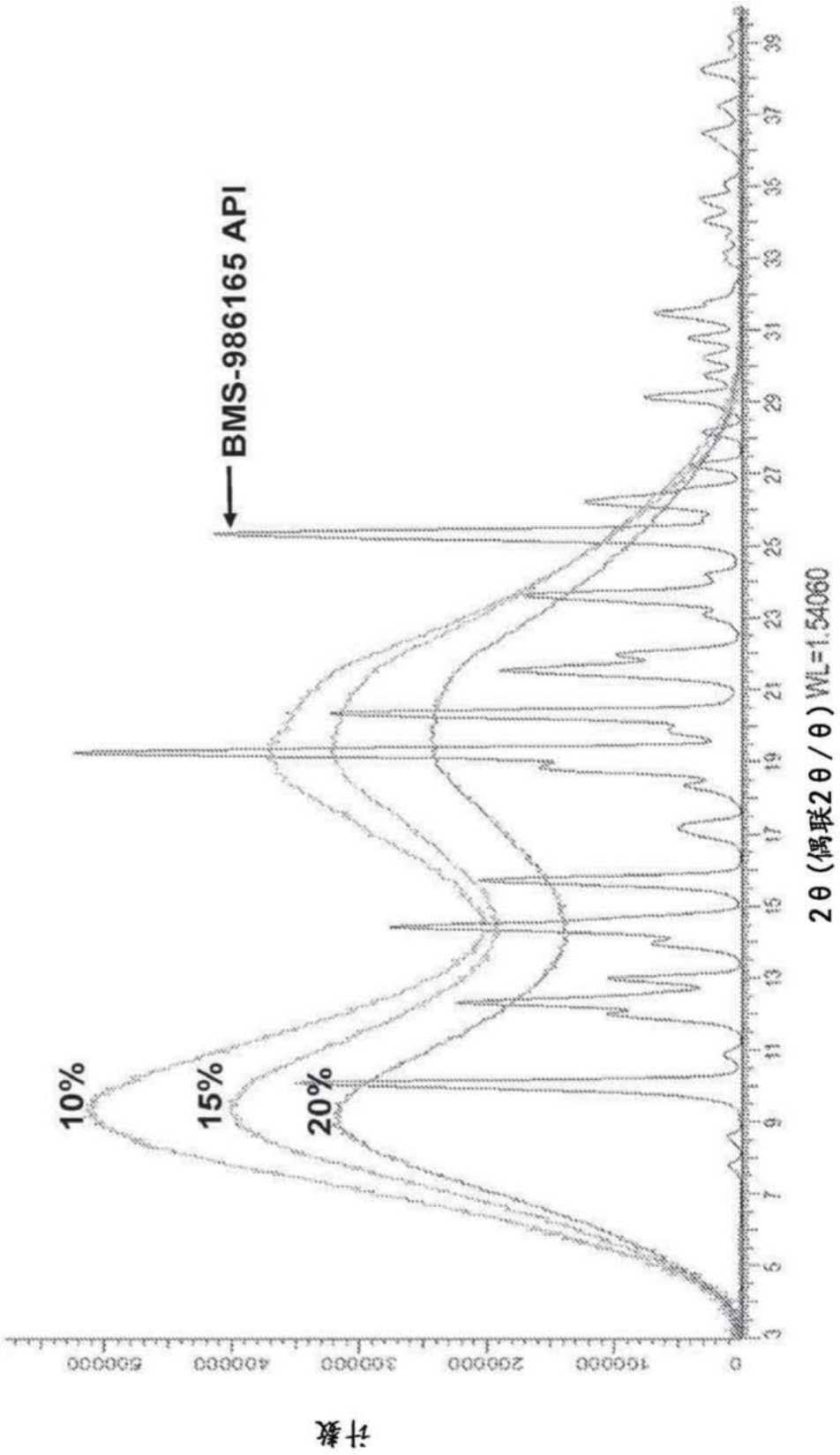


图1A

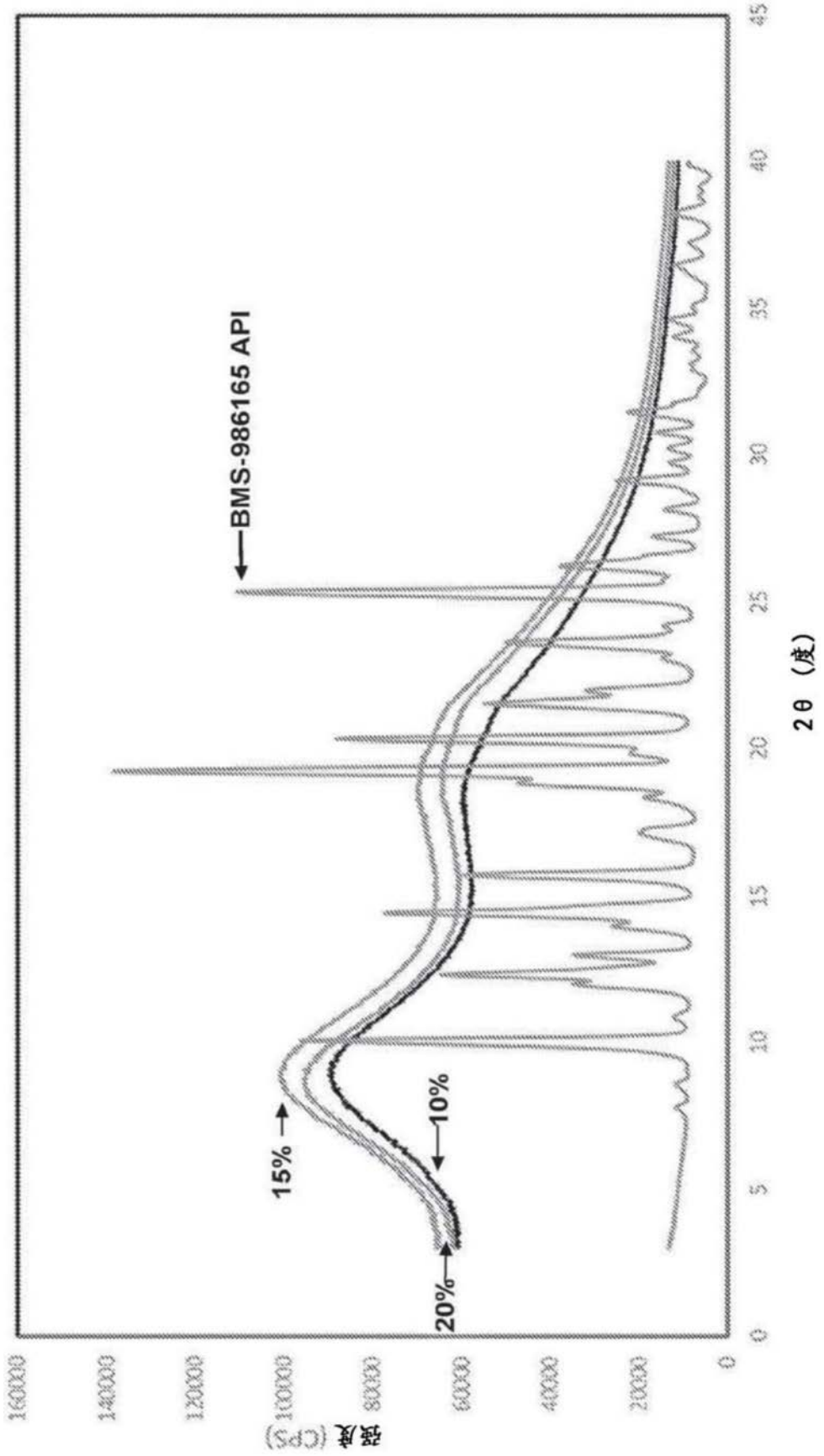

BMS-986165 API
15%
10%
20%
强度 (CPS)
2θ (度)
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图1B

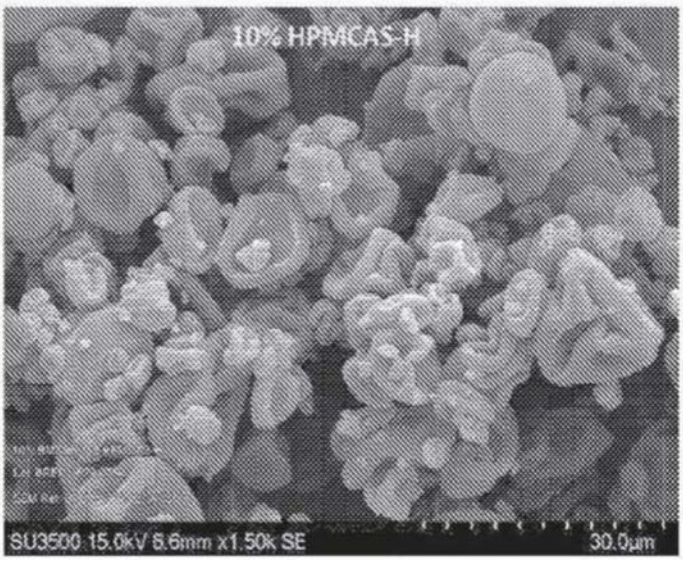

10% HPMCAS-H
SU3500 15.0kV 6.6mm x1.50k SE
30.0μm

图2A

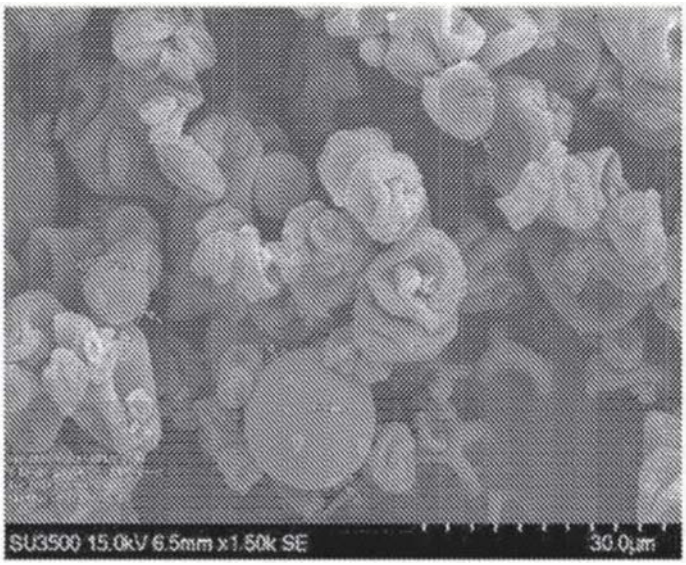

SU3500 15.0kV 6.5mm x1.50k SE
30.0μm

图2B

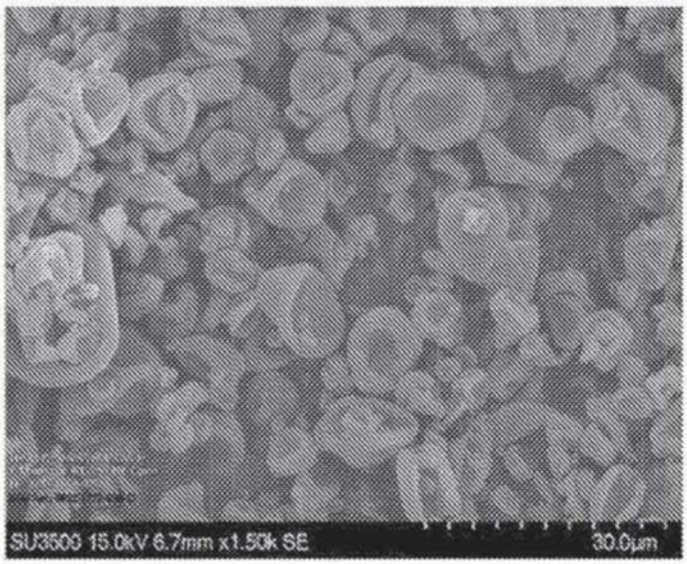

SU3500 15.0kV 6.7mm x1.50k SE
30.0μm

图2C

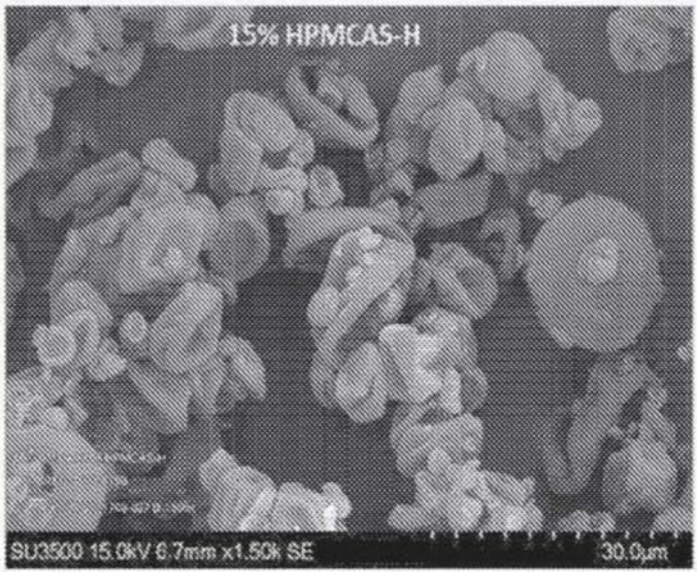

15% HPMCAS-H
SU3500 15.0kV 6.7mm x1.50k SE
30.0μm

图3A

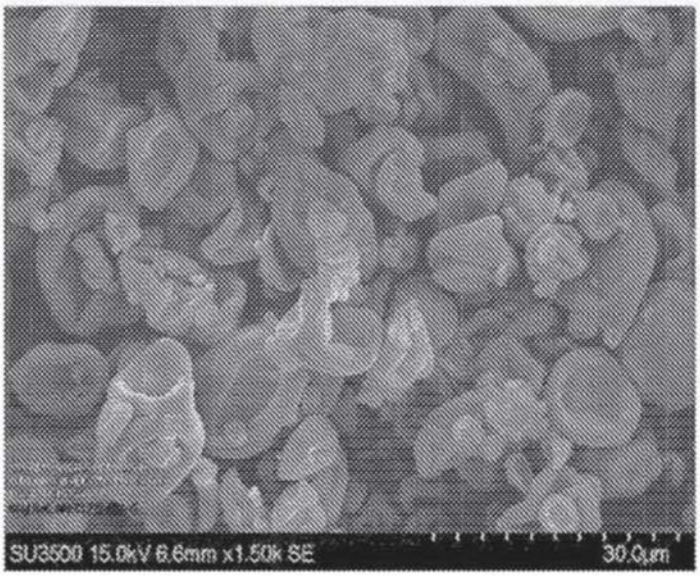

SU3500 15.0kV 6.6mm x1.50k SE
30.0μm

图3B

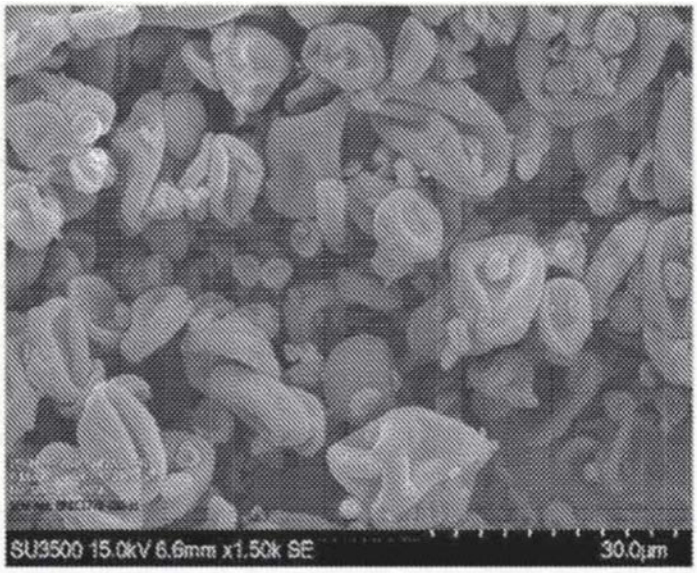

SU3500 15.0kV 6.6mm x1.50k SE
30.0μm

图3C

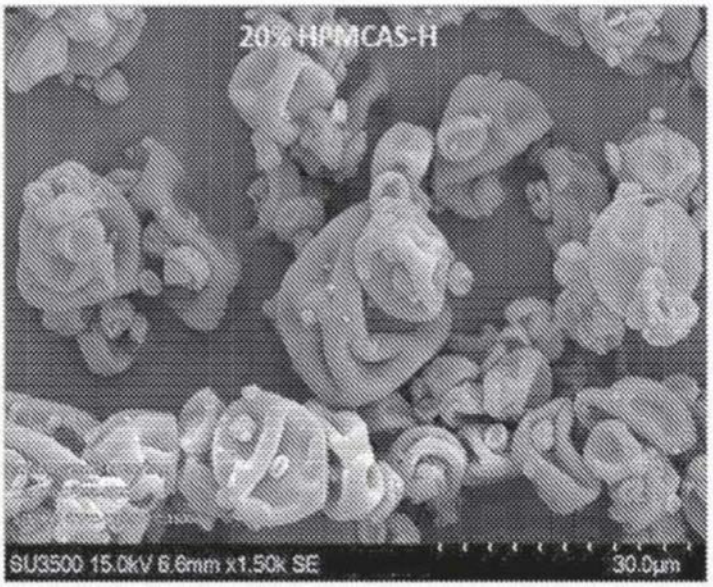

20% HPMCAS-H
SU3500 15.0kV 6.6mm x1.50k SE
30.0μm

图4A

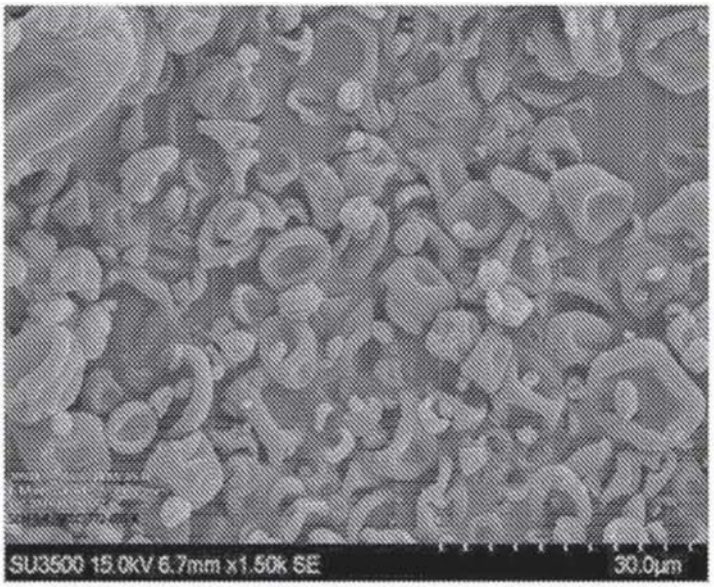

SU3500 15.0kV 6.7mm x1.50k SE
30.0μm

图4B

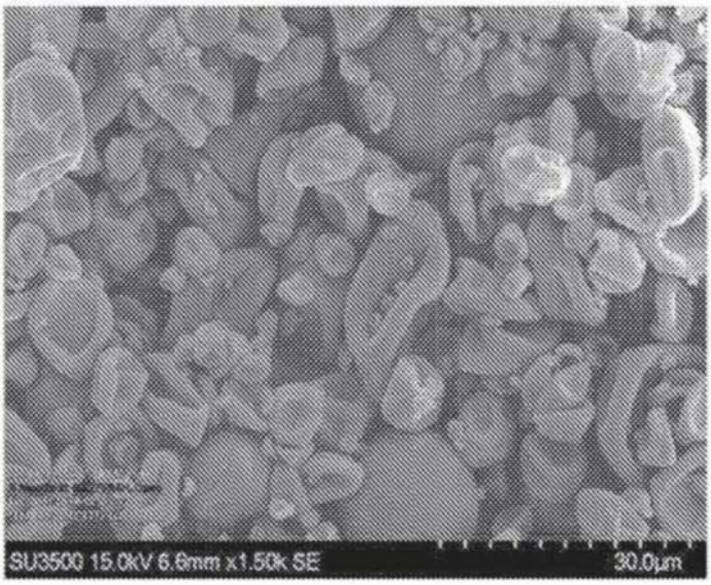


图4C

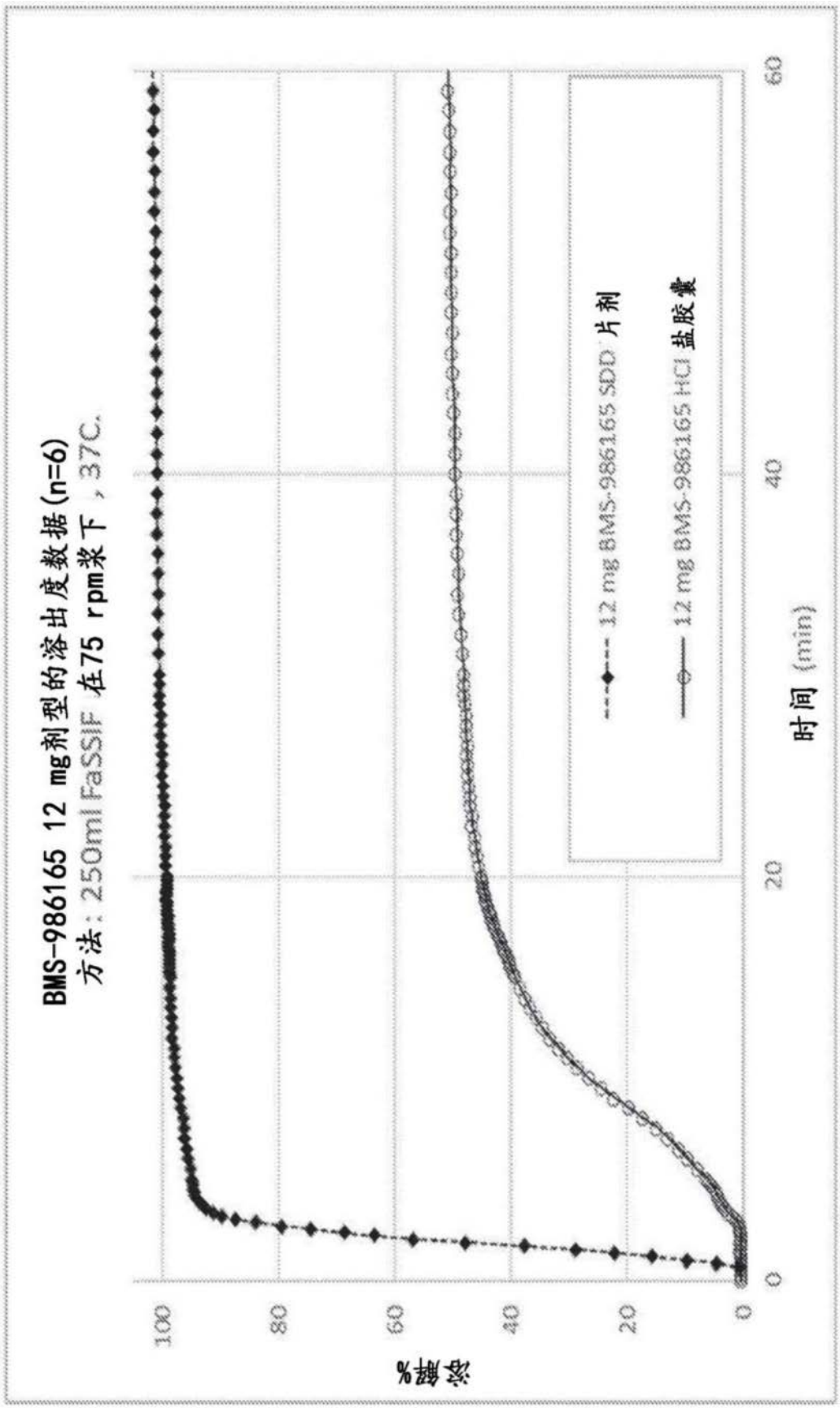

BMS-986165 12 mg剂型的溶出度数据(n=6)
方法：250ml FaSSIF 在75 rpm桨下，37C.
溶解%
时间 (min)
12 mg BMS-986165 SDD 片剂
12 mg BMS-986165 HCl 盐胶囊
0
20
40
60
80
100

图5

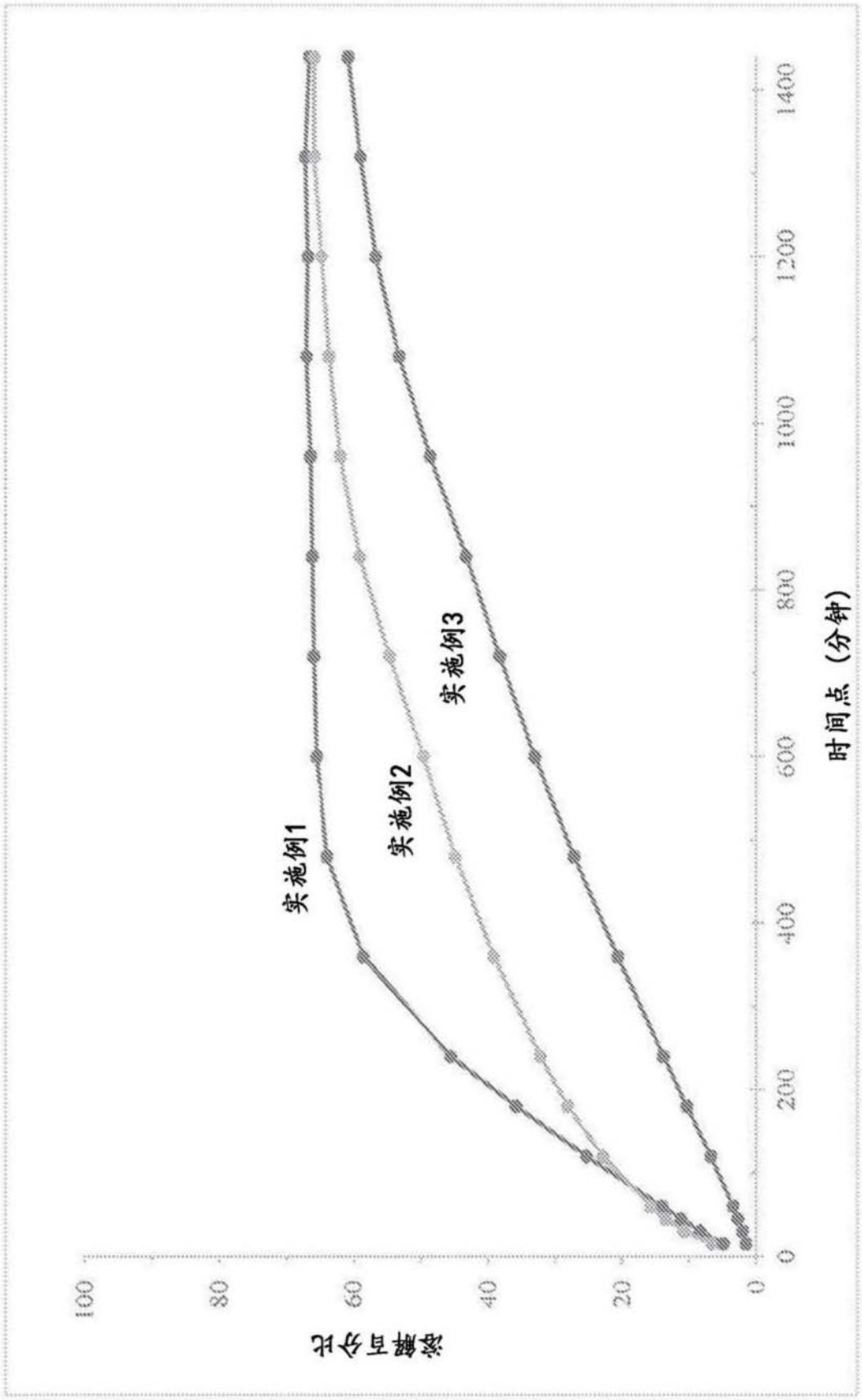

溶解百分比
0
20
40
60
80
100
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
时间点（分钟）
实施例1
实施例2
实施例3

图6

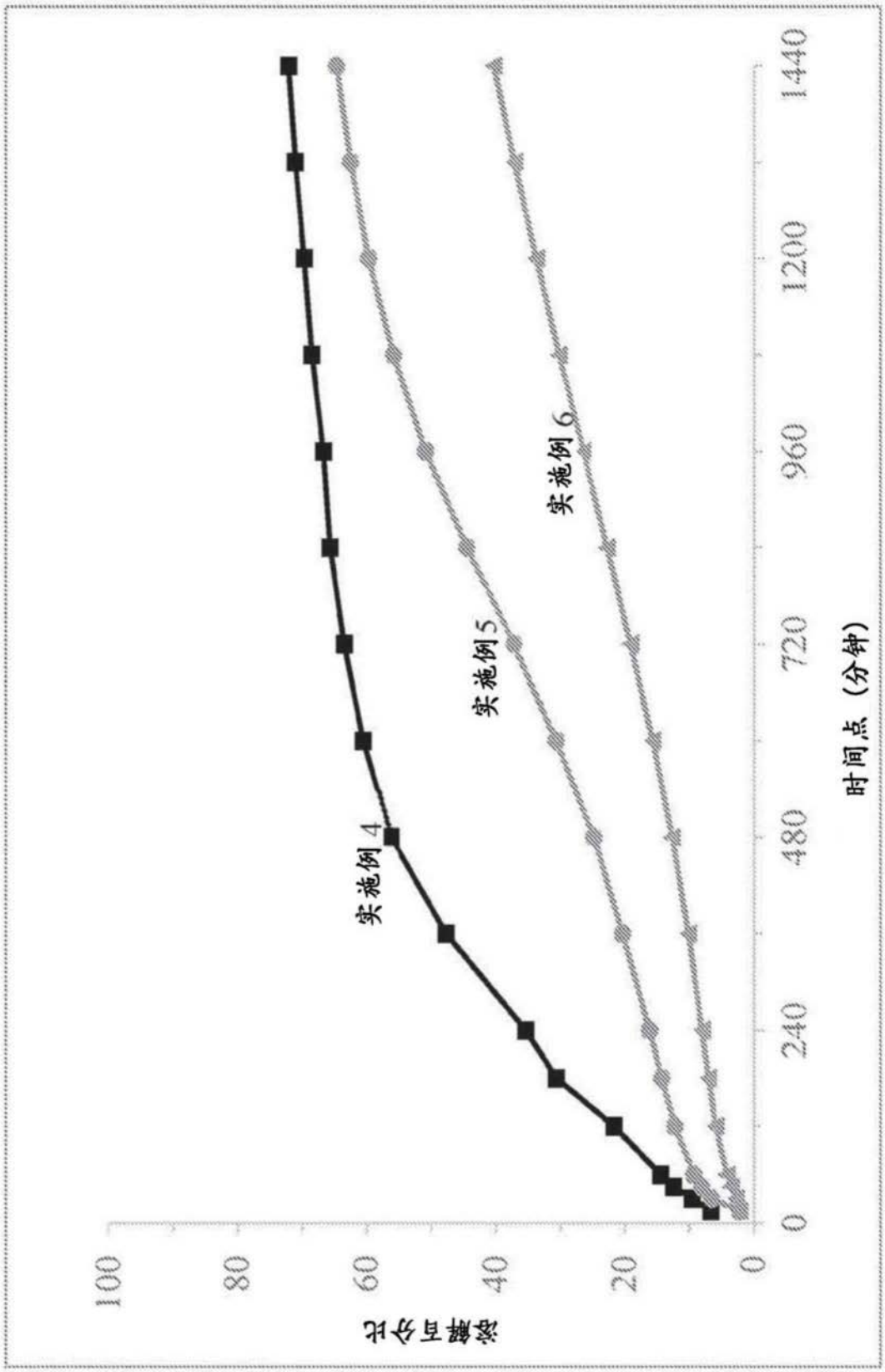

溶解百分比
100
80
60
40
20
0
0
240
480
720
960
1200
1440
时间点（分钟）
实施例4
实施例5
实施例6

图7

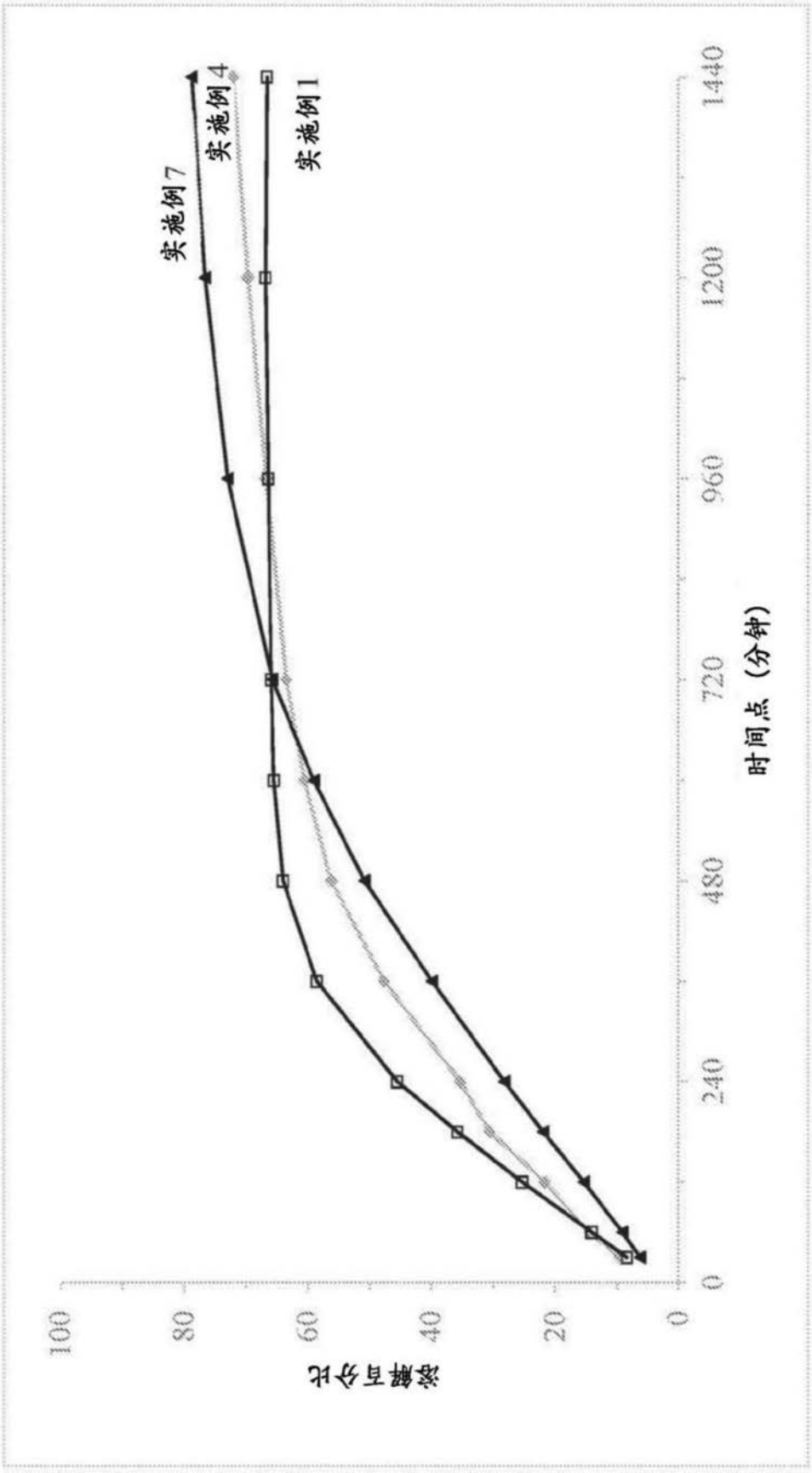

实施例7
实施例4
实施例1
溶解百分比
时间点（分钟）
0
20
40
60
80
100
0
240
480
720
960
1200
1440

图8


溶解百分比
100
80
60
40
20
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
时间点（分钟）
实施例8
实施例9
实施例10
实施例12
实施例11

图9

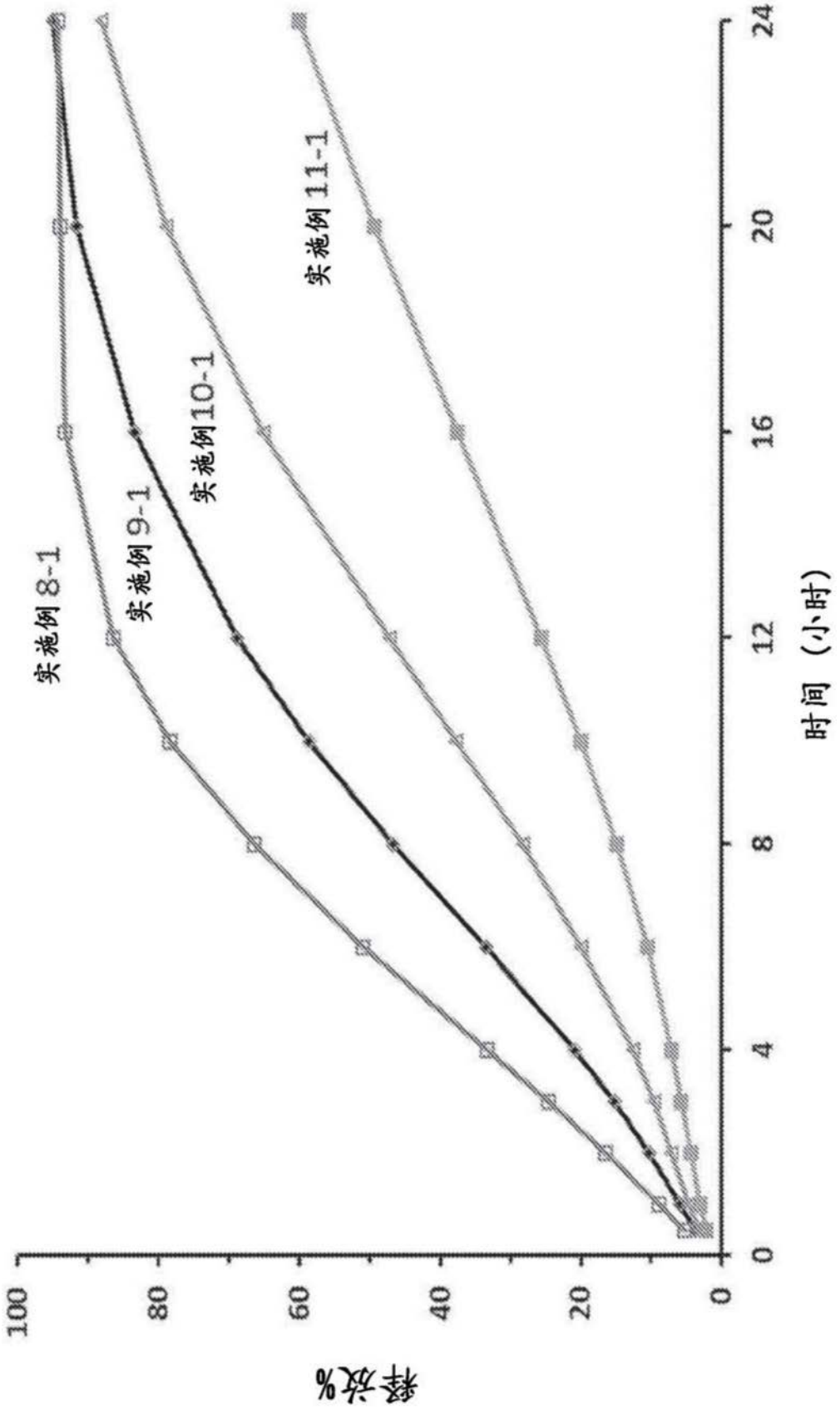

实施例 8-1
实施例 9-1
实施例10-1
实施例 11-1
释放%
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
0
4
8
12
16
20
24

图10

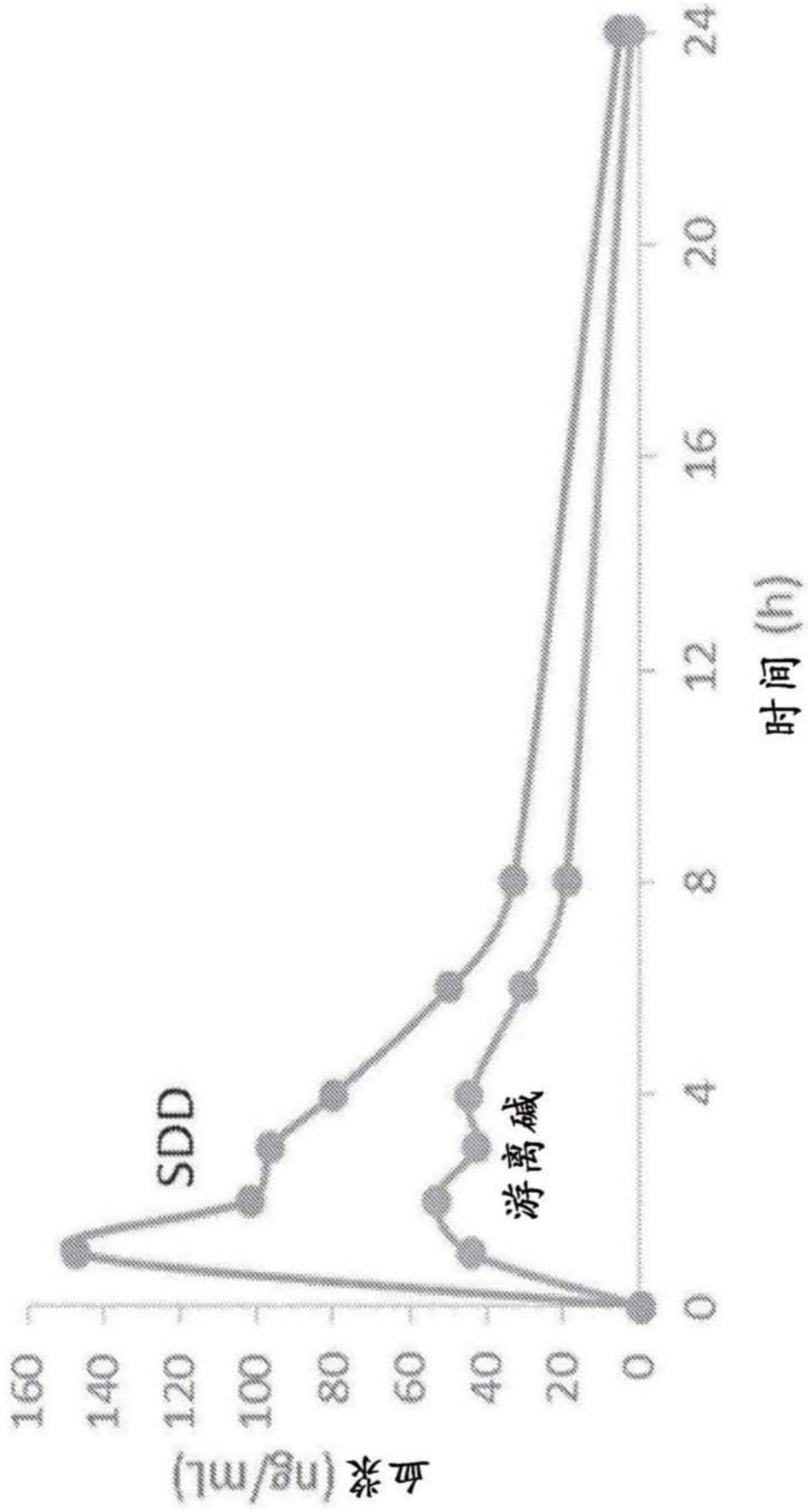


图11A

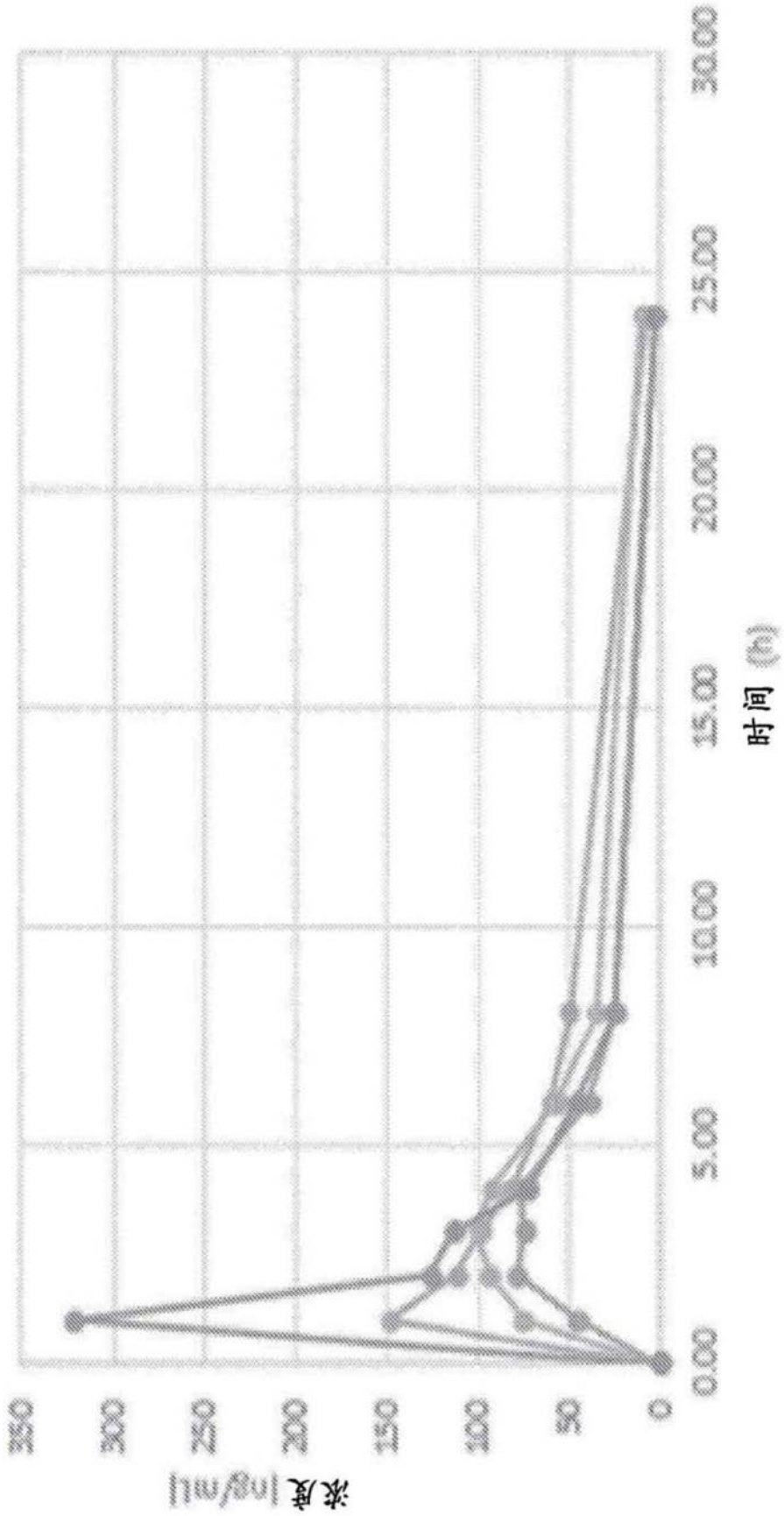


图11B

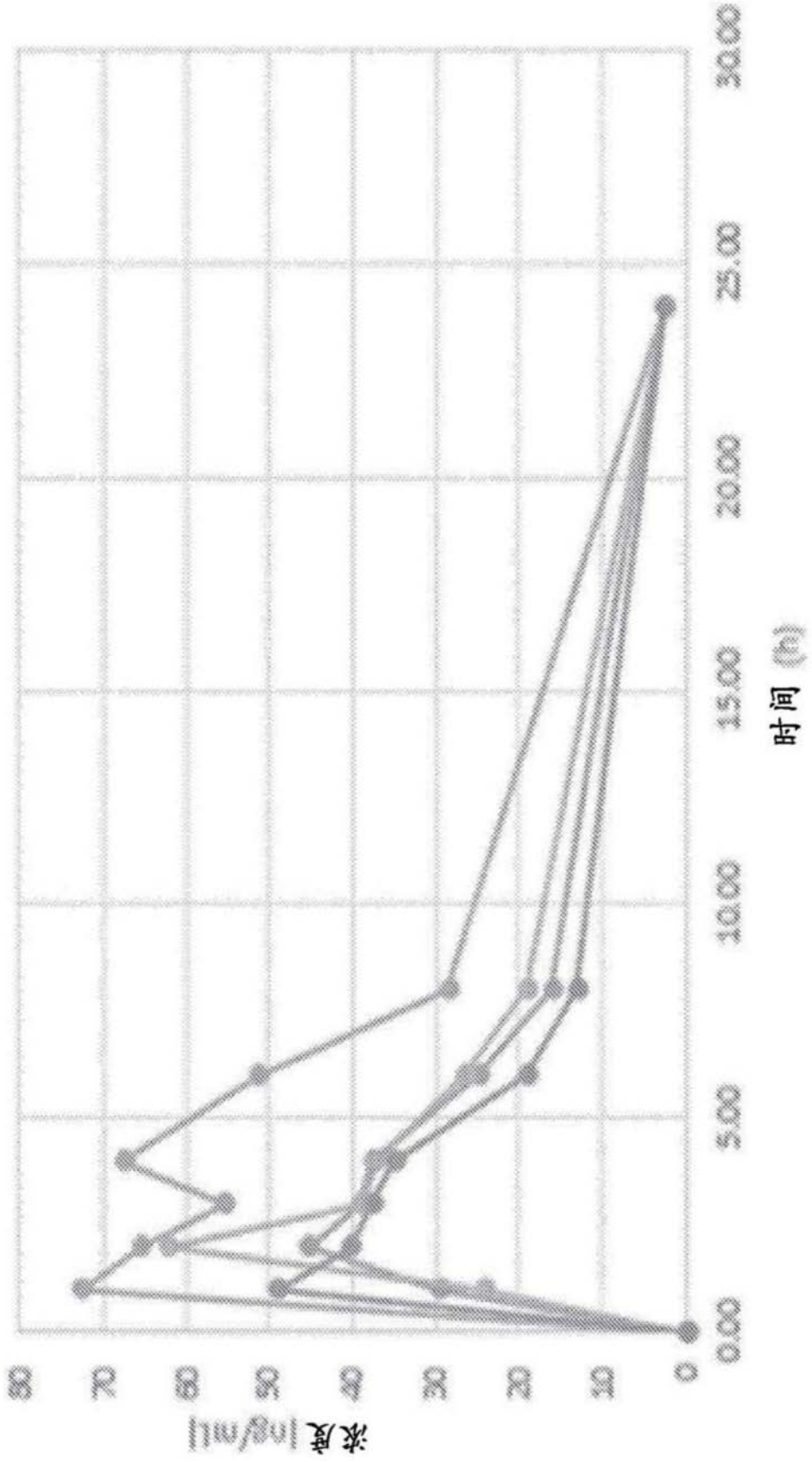


图11C