

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 4031110

DAL TITOLO: "FORME DI DOSAGGIO PER INIBITORI DI TYK2"

DEPOSITATA IL:

\*\*\*\*\*

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda forme di dosaggio e formulazioni di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide, un inibitore molto selettivo di Tyk2. Le formulazioni e le forme di dosaggio garantiscono la biodisponibilità di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide presentando al contempo una stabilità fisica e chimica accettabile, e potranno essere per l'uso nel trattamento di malattie autoimmuni e autoinfiammatorie, come una malattia infiammatoria intestinale (IBD) e una psoriasi.

SFONDO DELL'INVENZIONE

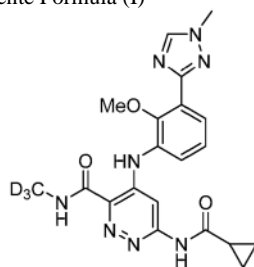
La tirosina chinasi 2 (Tyk2) è un membro della famiglia delle tirosina chinasi non recettoriali di tipo chinasi Janus (JAK) e, secondo quanto mostrato, è cruciale nella regolazione della cascata di trasduzione del segnale a valle dei recettori per le interleuchine IL-12 e IL-23 e per gli interferoni di tipo I sia nei topi (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)) che negli umani (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)). Tyk2 media la fosforilazione recettore-indotta di membri della famiglia dei fattori di trascrizione STAT, un segnale essenziale che causa la dimerizzazione delle proteine STAT e la trascrizione di geni proinfiammatori STAT-dipendenti. I topi carenti in Tyk2 sono resistenti a modelli sperimentali di colite, psoriasi e sclerosi multipla, dimostrando l'importanza della segnalazione mediata da Tyk2 nell'autoimmunità e nei disturbi correlati (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)).

Negli umani, gli individui che esprimono una variante inattiva di Tyk2 sono protetti dalla sclerosi multipla e forse da altri disturbi



autoimmuni (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Studi delle associazioni a tutto genoma hanno mostrato l'associazione di altre varianti di Tyk2 con disturbi autoimmuni, come morbo di Crohn, psoriasi, lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide, ad ulteriore dimostrazione dell'importanza di Tyk2 nell'autoimmunità (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 identifica un composto della seguente Formula (I)



Formula (I)

che è 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide. BMS-986165, che è sotto studio per il trattamento di malattie autoimmuni e autoinfiammatorie, come psoriasi, artrite psoriasica, lupus, nefrite lupica, sindrome di Sjögren, malattie infiammatorie intestinali (tra cui colite ulcerosa e morbo di Crohn) e spondilite anchilosante, è un inibitore molto selettivo della trasduzione del segnale mediata da Tyk2. Esso si lega selettivamente al dominio pseudochinasi (JH2) di Tyk2, e blocca l'attivazione recettore-mediata di Tyk2 stabilizzando il dominio regolatorio JH2.

BMS-986165 e altri composti eterociclici sostituiti con ammidi che sono utili come modulatori delle risposte a IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ , metodi di preparazione degli stessi e metodi di utilizzo degli stessi sono divulgati nel brevetto US 9.505.748 B2. Altri metodi di sintesi di BMS-986165 sono divulgati nella domanda di brevetto provvisoria statunitense 62/478.789 e in PCT/US2018/025100 (pubblicata come WO 2018/183649).

BMS-986165 è stato sintetizzato in una forma cristallina, come la forma cristallina A divulgata nella domanda di brevetto provvisoria statunitense 62/478,789 e in PCT/US2018/025114 (pubblicata come WO 2018/183656), la forma cristallina B divulgata nella domanda di brevetto provvisoria statunitense 62/678451 e in PCT/US2019/034534 (pubblicata come WO 2019/232138), e le forme cristalline C e D divulgate nella

domanda di brevetto provvisoria statunitense 62/860439 e in PCT/US2020/036727.

La progettazione di formulazioni e forme di dosaggio adatte per BMS-986165 ha presentato diverse sfide a causa dell'insuccesso degli sforzi di progettare formulazioni che forniscano una biodisponibilità del composto a seguito della sua somministrazione orale e che siano anche sufficientemente stabili alla conservazione. Wroblewski et al. hanno descritto formulazioni di BMS-986165 comprendenti etanolo, PEG300 e TPGS (tocoferil polietilenglicole) (Wroblewski, S. T., et al., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 62/Numero 20, 18.07.2019, pagine 8973-8995).

EP1027885 A2 divulga l'uso di HPMCAS per rallentare o ritardare la precipitazione di un farmaco basico o zwitterionico quando il pH di un ambiente d'uso che contiene tale farmaco aumenta da pH gastrico a pH intestinale.

Friesen, et al., Molecular Pharmaceutics, Vol. 5, n° 6, 01.12.2008, pagine 1003-1019, forniscono una panoramica di dispersioni essiccate a spruzzo di farmaci a bassa solubilità che sono state preparate usando HPMCAS.

Nel ramo esiste dunque la necessità di formulazioni e forme di dosaggio di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) che forniscano non solo una biodisponibilità sufficiente di BMS-986165, ma anche una stabilità sufficiente di BMS-986165 alla conservazione. In particolare, esiste la necessità di formulazioni e forme di dosaggio che garantiscano la biodisponibilità di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) quando BMS-986165 viene co-somministrato con una medicazione che innalza il pH gastrico (ad esempio medicazioni come antiacidi, antagonisti del recettore H2 e/o inibitori della pompa protonica). In aggiunta, e in particolare quando è desiderabile avere un rilascio prolungato di BMS-986165 a seguito della sua somministrazione orale, esiste la necessità di formulazioni e forme di dosaggio che garantiscano la biodisponibilità di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) in regioni del tratto gastrointestinale (tratto GI), come il colon, dove la disponibilità di acqua è bassa e/o dove non sono presenti sali biliari per incrementare la solubilità del farmaco. Allo stesso tempo, tali formulazioni e forme di dosaggio devono fornire una stabilità sufficiente di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide alla conservazione. Le formulazioni e le forme di dosaggio della presente invenzione soddisfano queste e altre necessità.

#### RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una forma di dosaggio di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165), la forma di dosaggio comprendendo una dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica, in cui la matrice polimerica comprende idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS), e in



cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 3% - 80% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 97% - 20% p/p di HPMCAS. Vengono qui fornite formulazioni di BMS-986165 amorfo solido che sono fisicamente e chimicamente stabili e che possono essere usate per realizzare forme di dosaggio orali in grado di garantire la biodisponibilità di BMS-986165. Le formulazioni comprendono la base libera amorfa di BMS-986165 e uno o più polimeri. Le formulazioni garantiscono la biodisponibilità di BMS-986165, incluso quando somministrate a pazienti che hanno assunto agenti che innalzano il pH gastrico. In tali condizioni di pH gastrico elevato, le forme di dosaggio contenenti le formulazioni qui descritte presentano una biodisponibilità che è paragonabile alla biodisponibilità fornita da capsule del sale HCl di BMS-986165 cristallino o dalla base libera di BMS-986165 in soluzione orale. Le formulazioni dimostrano inoltre una stabilità superiore; ad esempio, la capsula del sale HCl di BMS-986165 deve essere refrigerata per impedire la conversione del sale nella forma di base libera durante la conservazione, mentre le formulazioni e le forme di dosaggio di BMS-986165 amorfo solido presentano stabilità fisica quando conservate in condizioni di temperatura ambiente. Le formulazioni qui descritte sono anche adatte per realizzare forme di dosaggio a rilascio immediato e a rilascio modificato.

Vengono fornite formulazioni e forme di dosaggio che comprendono una dispersione solida di 6-(ciclopropanamido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) amorfa. Le formulazioni e le forme di dosaggio forniscono il rilascio e la dissoluzione di BMS-986165 ad un grado sufficiente, e ad una velocità sufficientemente rapida, in mezzi che simulano le condizioni in vivo del tratto gastrointestinale, essendo dunque adatte per l'uso come formulazioni e forme di dosaggio a rilascio immediato. Tali formulazioni a rilascio immediato potranno poi essere modificate per fornire forme di dosaggio orali a rilascio controllato di BMS-986165.

La presente divulgazione fornisce anche formulazioni a rilascio prolungato che possono essere dosate ad un paziente una volta al giorno e che forniscono un profilo farmacocinetico di BMS-986165 paragonabile a o migliore del profilo farmacocinetico di BMS-986165 fornito dalla compressa a rilascio immediato quando dosata due volte al giorno. Le formulazioni a rilascio prolungato come qui descritte garantiscono la biodisponibilità di BMS-986165 in regioni del tratto GI, come il colon, dove la disponibilità di acqua è bassa e/o dove non sono presenti sali biliari per incrementare la solubilità del farmaco. Tali formulazioni saranno particolarmente utili, ad esempio, nel trattamento di malattie infiammatorie intestinali, come colite ulcerosa e morbo di Crohn. Con le formulazioni di BMS-986165 in compressa a rilascio prolungato come qui descritte, non solo è possibile migliorare la compliance del paziente, ma migliora anche la praticità per il paziente e/o per un prestatore di cura, poiché la compressa viene dosata al paziente una sola volta al giorno.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI



Le FIGG. 1A e 1B mostrano diffrattogrammi PXRD per SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H con 10%, 15% e 20% di BMS-986165 come descritte nell'Esempio C. FIG. 1A - iniziale; FIG. 1B - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR all'aperto

Le FIGG. 2A-C sono immagini SEM per SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H con 10% di BMS-986165 ad un ingrandimento 1500×: FIG. 2A - iniziale; FIG. 2B - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR al chiuso; FIG. 2C - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR all'aperto.

Le FIGG. 3A-C sono immagini SEM per SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H con 15% di BMS-986165 ad un ingrandimento 1500×. FIG. 3A - iniziale; FIG. 3B - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR al chiuso; FIG. 3C - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR all'aperto.

Le FIGG. 4A-C sono immagini SEM per SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H con 20% di BMS-986165 ad un ingrandimento 1500×. FIG. 4A - iniziale; FIG. 4B - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR al chiuso; FIG. 4C - dopo 6 mesi di conservazione a 40°C/75% UR all'aperto.

La FIG. 5 mostra i profili di dissoluzione per le forme di dosaggio testate come descritto nell'Esempio E.

La FIG. 6 mostra i profili di dissoluzione per formulazioni a rilascio prolungato della base libera cristallina di BMS-986165.

La FIG. 7 mostra i profili di dissoluzione per formulazioni a rilascio prolungato in dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165.

La FIG. 8 mostra i profili di dissoluzione per formulazioni a rilascio prolungato in dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 con HPMCAS aggiunto all'esterno della SDD.

La FIG. 9 mostra i profili di dissoluzione per formulazioni a rilascio prolungato in dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 in cui la viscosità del polimero, il rapporto tra area di superficie e volume o entrambi questi parametri sono stati variati.

La FIG. 10 mostra i profili di dissoluzione per formulazioni a rilascio prolungato in dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 sviluppate per ulteriori studi clinici.

La FIG. 11A mostra le curve della concentrazione plasmatica media in funzione del tempo ricavate da uno studio crossover che confrontava una compressa di BMS-986165 SDD con una compressa della base libera cristallina di BMS-986165 in cani a digiuno trattati con famotidina.

Le FIGG. 11B e 11C forniscono le singole curve della concentrazione plasmatica media in funzione del tempo per ciascun gruppo di trattamento (n=4).

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le caratteristiche e i vantaggi della presente invenzione potranno essere compresi più facilmente da coloro di competenza ordinaria nel ramo previa lettura della seguente descrizione dettagliata. Andrà apprezzato che certe caratteristiche dell'invenzione descritte sopra e sotto nel contesto di forme esecutive separate potranno anche essere combinate per formare una singola forma esecutiva. Per converso, varie caratteristiche

dell'invenzione descritte nel contesto di una singola forma esecutiva per motivi di brevità potranno anche essere combinate per formare sottocombinazioni delle stesse.

#### Formulazioni e forme di dosaggio

Vengono qui descritte forme di dosaggio orali di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) realizzate da dispersioni di BMS-986165 amorfo. Le dispersioni comprendono generalmente BMS-986165 amorfo e uno o più polimeri. Le dispersioni vengono usate per realizzare varie forme di dosaggio per la somministrazione orale, incluse forme di dosaggio che forniscono un rilascio immediato di BMS-986165 e forme di dosaggio che forniscono un rilascio prolungato di BMS-986165.

Nel presente contesto, "amorfo" identifica una forma solida di una molecola e/o di uno ione che non è cristallina. Un solido amorfo non presenta un pattern di diffrazione dei raggi X definitivo con massimi netti; è un materiale in disequilibrio termodinamico che non presenta una periodicità a lungo raggio. Rispetto al BMS-986165 in forma cristallina, il BMS-986165 amorfo esiste in uno stato di energia più alta; il BMS-986165 amorfo possiede un'entropia, un'entalpia e un'energia libera di Gibbs che sono più alte rispetto a quelle del BMS-986165 cristallino.

Una dispersione amorfa solida, o dispersione amorfa, identifica una dispersione comprendente un farmaco e un polimero, in cui il farmaco è non cristallino. Una dispersione amorfa del farmaco può essere preparata con vari processi di fabbricazione, come essiccazione a spruzzo, coprecipitazione o estrusione a caldo del fuso. Una dispersione essiccata a spruzzo (SDD) è una dispersione molecolare amorfa e monofase di un farmaco in una matrice polimerica; è un solido amorfo in cui il farmaco è "dissolto" a livello molecolare in una matrice solida. Una dispersione essiccata a spruzzo può essere realizzata dissolvendo il farmaco e un polimero in un solvente organico per produrre una soluzione, e poi essiccando a spruzzo la soluzione. Le tecniche per preparare dispersioni solide di un farmaco amorfo in un polimero sono divulgate, ad esempio, nel brevetto US 9.095.585 e nel brevetto US 9.468.604. Le dispersioni solide sono anche descritte, ad esempio, nel brevetto US 8.263.128.

L'assenza di farmaco cristallino in una dispersione amorfa potrà essere caratterizzata tramite calorimetria differenziale a scansione modulata (mDSC), diffrazione dei raggi X da polvere (PXRD), spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR), o qualsiasi altra tecnica analitica standard. Ad esempio, la mDSC accerta le proprietà termiche di una SDD; per una SDD amorfa, l'analisi alla mDSC fornirà una singola temperatura di transizione vetrosa. La mDSC è anche in grado di rilevare la separazione di una fase cristallina, giacché la fase cristallina mostrerà un segnale termico peculiare. La PXRD adopera i raggi x per identificare la presenza di una forma cristallina in polveri solide, e può essere usata per analizzare le SDD, ad esempio per confermare che una SDD è una singola fase amorfa senza materiali cristallini misurabili.



La base libera cristallina di BMS-986165 presenta una solubilità pH-dipendente con una bassa solubilità a  $\text{pH} > 4$ . La base libera cristallina di BMS-986165 presenta dunque un assorbimento pH-dipendente nel tratto GI. Per le formulazioni a rilascio immediato, tali proprietà pH-dipendenti potranno determinare una riduzione della biodisponibilità quando le formulazioni vengono dosate con agenti riducenti l'acidità come, ad esempio, famotidina o omeprazolo. Benché l'uso della forma di sale HCl di BMS-986165 per le formulazioni a rilascio immediato attenui l'effetto del pH, è stato osservato che le formulazioni realizzate con la forma di sale HCl di BMS-986165 si convertono nella forma di base libera di BMS-986165 durante i test della stabilità. Mentre l'uso della forma di base libera amorfa di BMS-986165, a energia più alta, aiuta ad affrontare le problematiche di sopra, la formulazione del BMS-986165 amorfo pone altre sfide, tra cui garantire la stabilità fisica della forma amorfa durante la conservazione e mantenere sovrassaturo il composto durante la sua dissoluzione nel tratto GI.

Vengono qui descritte formulazioni di BMS-986165 amorfo in dispersione che, pur avendo una solubilità e una biodisponibilità migliorate rispetto alla forma di base libera cristallina di BMS-986165, hanno una stabilità fisica e chimica accettabile. Ad esempio, una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica ha una solubilità cinetica più alta rispetto al BMS-986165 in forma cristallina. La maggiore solubilità del BMS-986165 amorfo in una dispersione essiccata a spruzzo è vantaggiosa non solo nel mantenere la sua biodisponibilità quando dosato con agenti riducenti l'acidità, ma anche nel veicolarlo verso regioni del tratto GI, come il colon, dove la disponibilità di acqua è bassa e/o dove non sono presenti sali biliari per incrementare la solubilità del farmaco. In aggiunta, il polimero nella dispersione limita la precipitazione di BMS-986165 una volta che il farmaco si è dissolto, aiutando così a mantenere una soluzione sovrassatura una volta che la forma amorfa di BMS-986165 si dissolve. Il BMS-986165 amorfo in una dispersione essiccata a spruzzo presenta anche stabilità fisica - ad esempio, il composto rimane nella forma amorfa e presenta una cristallizzazione scarsa o nulla alla conservazione.

Quantunque la dispersione di un farmaco in un polimero possa incrementare la concentrazione o la biodisponibilità del farmaco in vivo, la quantità di polimero utilizzabile è limitata dai requisiti di massa totale di una forma di dosaggio orale. In altre parole, i benefici ottenuti sulla biodisponibilità riducendo il rapporto tra farmaco e polimero (con la % in peso di farmaco che è inferiore alla % in peso di polimero nella formulazione) possono essere controbilanciati dagli svantaggi associati all'uso di una maggiore quantità di polimero in una forma di dosaggio orale. Ad esempio, quando si desidera veicolare una particolare dose in una singola compressa o capsula, l'uso di un basso rapporto tra farmaco e polimero potrà dare luogo ad una compressa o capsula con una massa totale elevata, troppo grande per essere deglutita. La percentuale di farmaco caricato deve essere sufficientemente alta da permettere la realizzazione di forme di dosaggio orali di dimensione accettabile per le potenze di dosaggio desiderate. Tuttavia, allo stesso tempo, le forme di dosaggio con una percentuale relativamente alta di farmaco caricato possono essere più

inclinati alla cristallizzazione del farmaco.

Vengono qui descritte formulazioni e forme di dosaggio comprendenti dispersioni di BMS-986165 amorfo, in cui le formulazioni e le forme di dosaggio raggiungono le proprietà desiderabili di biodisponibilità e stabilità soddisfacendo al contempo i requisiti fisici delle forme di dosaggio orali. Ad esempio, la maggiore solubilità del BMS-986165 amorfo in una dispersione essiccata a spruzzo incrementa la biodisponibilità del farmaco, incluso quando dosato con medicazioni che innalzano il pH gastrico; le dispersioni essiccate a spruzzo di BMS-986165 amorfo sono anche chimicamente e fisicamente stabili alla conservazione, e possono essere formulate in forme di dosaggio deglutibili nelle quantità di dosaggio desiderate.

La presente invenzione fornisce una dispersione in cui la % p/p di BMS-986165 (amorfo) rispetto al polimero è nell'intervallo da 3% a 80% di BMS-986165 e da 97% a 20% di HPMCAS. Forme esecutive ulteriori forniscono una dispersione in cui la % p/p di BMS-986165 rispetto al polimero è nell'intervallo da 4% a 50% di BMS-986165 e da 96% a 50% del polimero. In forme esecutive ancora ulteriori, la % p/p di BMS-986165 è nell'intervallo da 5% a 25% di BMS-986165 e da 95% a 75% del polimero. Pertanto, alcune forme esecutive forniscono una dispersione in cui la % p/p di BMS-986165 rispetto al polimero è 25% di BMS-986165 e 75% del polimero. In altre forme esecutive, la % p/p di BMS-986165 rispetto al polimero è 15% di BMS-986165 e 85% del polimero, o 10% di BMS-986165 e 90% del polimero.

Il materiale polimerico di partenza adatto per formare la matrice polimerica delle dispersioni (ad esempio le dispersioni essiccate a spruzzo) come qui descritte comprende: idrossipropil metilcellulosa (HPMC; anche identificata come ipromellosa), come HPMC E3; idrossipropil cellulosa (HPC); metilcellulosa (MC); ipromellosa ftalato (HPMC-P); cellulosa acetato ftalato; idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS; anche identificato come ipromellosa acetato succinato), come i gradi L, M e H di HPMCAS; Eudragit® L100-55; copolimero di vinilpirrolidone-vinil acetato (copovidone); polivinil pirrolidone (PVP); copolimeri a base di polimetacrilato; e copolimeri a base di polivinilcaprolattame. Preferibilmente, il polimero scelto per formare la matrice polimerica nell'invenzione rivendicata è HPMCAS e, di questo polimero, un grado preferito è HPMCAS di grado H.

In certe forme esecutive, per produrre un BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica allo scopo di realizzare una formulazione di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide, viene usata l'essiccazione a spruzzo. La formulazione potrà poi essere usata per formulazioni e forme di dosaggio a rilascio immediato, o potrà essere usata per realizzare formulazioni e forme di dosaggio a rilascio modificato o controllato.

Pertanto, una dispersione usata nella presente invenzione potrà essere combinata con uno o più altri eccipienti. Usando un processo di



granulazione, un eccipiente potrà essere aggiunto prima della granulazione (e dunque essere intragranulare) e/o potrà essere aggiunto dopo la granulazione (e dunque essere extragranulare).

Ad esempio, le formulazioni in dispersione della presente invenzione potranno comprendere inibitori di cristallizzazione. Gli inibitori di cristallizzazione adatti per le formulazioni come qui descritte comprendono polimeri cellulosici, come HPMC, HPMCAS e idrossipropil cellulosa (HPC), e polimeri di vinile, come PVP. Esempi di inibitori di cristallizzazione particolarmente adatti per le formulazioni a rilascio prolungato come qui descritte comprendono idrossipropil metilcellulosa (HPMC; anche identificata come ipromellosa), come HPMC E3; ipromellosa ftalato (HPMC-P); idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS; anche identificato come ipromellosa acetato succinato), come i gradi L, M e H di HPMCAS; Eudragit® L100-55; copolimero di vinilpirrolidone-vinil acetato (copovidone); e polivinil pirrolidone (PVP). In forme esecutive preferite, l'inibitore di cristallizzazione è HPMCAS. Un inibitore di cristallizzazione potrà essere incluso nella dispersione o potrà essere aggiunto all'esterno della dispersione.

Altri eccipienti che potranno essere inclusi nelle formulazioni in dispersione qui descritte comprendono materiali di controllo del rilascio. Ad esempio, un polimero di controllo del rilascio potrà essere miscelato con o rivestito su una dispersione amorfa di BMS-986165 per produrre una formulazione a rilascio prolungato. Un tipo di forma di dosaggio a rilascio prolungato è una forma di dosaggio orale (come una compressa) che contiene la dispersione in miscela con un polimero di controllo del rilascio (e altri eccipienti).

Viene anche divulgata una formulazione per il rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165), la formulazione comprendendo: una fase interna comprendente una dispersione (ad esempio una dispersione essiccata a spruzzo) di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica; e una fase esterna comprendente un polimero di controllo del rilascio. La formulazione potrà essere in una forma adatta per la somministrazione orale ad un paziente, incluse pillole, capsule, compresse, film, sciroppi e polveri. Preferibilmente, la formulazione è nella forma di una compressa.

Nonostante i vantaggi del farmaco amorfo rispetto al farmaco cristallino come descritto sopra, esistono almeno due sfide sostanziali che sono coinvolte nella progettazione di una formulazione a rilascio prolungato contenente una SDD di BMS-986165 amorfo in miscela con un polimero di controllo del rilascio (e altri eccipienti). In primo luogo, il rilascio del farmaco dalla formulazione a rilascio prolungato potrà essere incompleto a causa della presenza del polimero di controllo del rilascio nella formulazione; tale rilascio incompleto può causare, ad esempio, la veicolazione di una quantità insufficiente di farmaco al paziente. In secondo luogo, c'è il rischio che il farmaco cristallizzi: all'interno della stessa dispersione essiccata a spruzzo (fase interna); all'interno della formulazione a rilascio prolungato ma all'esterno della SDD in quanto tale (fase



esterna); e/o dopo il rilascio del farmaco dalla formulazione a rilascio prolungato. La prima sfida viene affrontata fornendo formulazioni a rilascio prolungato in cui il polimero di controllo del rilascio scelto è un materiale polimerico adatto, e la viscosità del materiale polimerico è selezionata per fornire una velocità di rilascio desiderata del farmaco. Quanto alla seconda sfida, per mantenere i benefici della forma amorfa, la presente invenzione prevede che la formulazione a rilascio prolungato contenga un inibitore di cristallizzazione ma all'esterno della dispersione essiccata a spruzzo in quanto tale, così da ridurre o impedire la cristallizzazione del farmaco. La presente invenzione mette a disposizione del clinico formulazioni che contengono BMS-986165 amorfo con velocità di rilascio modulabili e che mantengono i benefici della forma amorfa.

I polimeri di controllo del rilascio che possono essere usati nelle formulazioni a rilascio prolungato qui descritte comprendono polimeri naturali, polimeri sintetici biodegradabili e polimeri sintetici non biodegradabili, come risulterà prontamente evidente ad una persona di competenza ordinaria nel ramo alla luce della presente divulgazione. Esempi di polimeri di controllo del rilascio comprendono metilcellulosa, idrossipropil metilcellulosa, idrossipropil cellulosa, carbossimetil cellulosa, carbossimetil cellulosa sodica, etil cellulosa, alginato di sodio, chitosano, gelatina, gomma adragante, xantano, e miscele dei precedenti. HPMC è un polimero di controllo del rilascio preferito per le formulazioni a rilascio prolungato qui descritte. Quando selezionato come polimero di controllo del rilascio, HPMC ha preferibilmente una viscosità in un intervallo da 80 cP a 120000 cP. La viscosità del polimero potrà essere misurata con una pluralità di differenti viscosimetri che sono noti nel ramo.

In certe forme esecutive, le formulazioni in dispersione a rilascio prolungato comprendono uno o più inibitori di cristallizzazione. Per le formulazioni a rilascio prolungato che hanno una fase interna e una fase esterna, l'inibitore di cristallizzazione potrà essere fornito nella fase interna e/o nella fase esterna delle formulazioni. Gli inibitori di cristallizzazione adatti sono discussi sopra.

Qualsiasi delle formulazioni a rilascio immediato e a rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide come qui descritte potrà comprendere eccipienti farmaceuticamente accettabili per realizzare pillole, capsule, compresse, film, sciroppi e polveri, e simili. Ad esempio, le formulazioni potranno comprendere materiali di matrice, cariche, diluenti, leganti, lubrificanti e/o conservanti convenzionali. Esempi di materiali di matrice, cariche o diluenti comprendono lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, difosfato di calcio, fosfato dicalcico e amido. Esempi di leganti comprendono metil cellulosa, cellulosa microcristallina, carbossimetilcellulosa, gelatina, amido, gomme, come gomma di guar e gomme naturali e sintetiche, come acacia, zuccheri naturali, come glucosio o beta-lattosio, dolcificanti del mais, e gomma adragante o alginato di sodio, polietilenglicole, e simili. Esempi di lubrificanti comprendono stearato di magnesio, stearato di calcio, acido stearico, oleato di sodio, e simili. Esempi di conservanti comprendono solfiti (un antiossidante), benzalconio cloruro, metil paraben, propil paraben, benzil alcool e benzoato di sodio. Sarà anche possibile usare agenti



coloranti.

In certe forme esecutive, una dispersione usata nella presente invenzione viene trasformata in una compressa che comprende la dispersione in un intervallo di percentuali in peso di 10-50% come, ad esempio, 10% p/p, 15% p/p, 20% p/p o 25% p/p. In alcune forme esecutive, la dispersione costituisce almeno 15% della compressa in peso. In certe forme esecutive, la dispersione costituisce 20% della compressa in peso.

In forme esecutive ulteriori, la compressa comprende una o più cariche, ad esempio lattosio e/o cellulosa microcristallina, in un intervallo di percentuali in peso totali di 50-80% della formulazione. In alcune forme esecutive, la quantità totale di cariche è almeno 60% p/p e, in forme esecutive ulteriori, almeno 70% p/p della formulazione. In forme esecutive particolari, la formulazione in dispersione comprende lattosio e cellulosa microcristallina che, insieme, costituiscono almeno 70% p/p della formulazione. In forme esecutive ulteriori, il rapporto cellulosa microcristallina:lattosio come cariche è 50:50; in altre forme esecutive, il rapporto cellulosa microcristallina:lattosio come cariche è 70:30.

In certe forme esecutive, la forma di dosaggio in compressa dell'invenzione comprende un disgregante (ad esempio crospovidone, croscarmellosa, ecc.) in un intervallo di percentuali in peso di 3-10% come, ad esempio, 5%. In forme esecutive, il disgregante è croscarmellosa. Usando un processo di granulazione, il disgregante potrà essere posizionato in sede intragranulare, in sede extragranulare, o in entrambe le sedi. Ad esempio, una compressa potrà contenere croscarmellosa a 5% p/p (intragranulare: extragranulare 50:50).

In forme esecutive aggiuntive, la forma di dosaggio in compressa comprende un lubrificante, ad esempio stearato di magnesio, in un intervallo di percentuali in peso di 0,25-2,0% come, ad esempio, 0,25%, 0,5% o 0,75%.

Nel presente contesto, l'espressione "farmaceuticamente accettabile" identifica quei composti, materiali, composizioni e/o forme di dosaggio che, nell'ambito di un giudizio medico attendibile, sono adatti per l'uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali senza causare livelli eccessivi di tossicità, irritazione, risposta allergica o altro problema o complicanza, in misura commisurata ad un rapporto benefici/rischi ragionevole.

Le formulazioni e le forme di dosaggio secondo la presente invenzione potranno contenere da circa 1 mg a circa 100 mg di BMS-986165, o da circa 1 mg a circa 40 mg di BMS-986165, ad esempio 3 mg, 6 mg, 12 mg, 15 mg o 36 mg di BMS-986165. In forme esecutive, le formulazioni e le forme di dosaggio contengono da 12 mg a 36 mg di BMS-986165. In forme esecutive, una compressa da 100 mg contiene circa 3 mg di BMS-986165, una compressa da 200 mg contiene circa 6 mg di BMS-986165, e una compressa da 400 mg contiene circa 12 mg di BMS-986165. In forme esecutive, una compressa a rilascio prolungato da 300 mg contiene 15 mg di BMS-986165, e tale compressa potrà essere somministrata una volta al giorno ad un paziente.



## Sintesi e fabbricazione

BMS-986165 e altri composti eterociclici sostituiti con ammidi che sono utili come modulatori delle risposte a IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ , metodi di preparazione degli stessi e metodi di utilizzo degli stessi sono divulgati nel brevetto US 9.505.748 B2. Altri metodi di sintesi di BMS-986165 sono divulgati nella domanda di brevetto provvisoria statunitense 62/478.789 e in PCT/US2018/025100 (pubblicata come WO 2018/183649).

Le dispersioni amorfe della presente invenzione potranno essere preparate tramite estrusione a caldo del fuso, liofilizzazione o essiccazione a spruzzo. In certe forme esecutive, vengono usate procedure di essiccazione a spruzzo.

Generalmente, una dispersione essiccata a spruzzo (SDD) di BMS-986165 amorfo solido dissolto a livello molecolare in una matrice polimerica solida potrà essere realizzata dissolvendo BMS-986165 e un polimero (come HPMCAS) in un solvente organico (o in una miscela di solventi, come una miscela di acetone e acqua) per produrre una soluzione o sospensione che, successivamente, viene essiccata a spruzzo. La qui presente sezione degli Esempi riporta un'ulteriore descrizione dei passaggi di sintesi adatti per la SDD secondo la presente invenzione. Per produrre una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 in una matrice polimerica, sarà possibile usare altre tecniche di fabbricazione, come le tecniche divulgate nel brevetto US 9.468.604, che saranno prontamente evidenti ad una persona di competenza ordinaria nel ramo alla luce della presente divulgazione.

Pertanto, in alcune forme esecutive, un processo per realizzare una dispersione solida prevede di: (1) aggiungere almeno il farmaco e un polimero per formare una soluzione o una sospensione, (2) dirigere la soluzione o sospensione in un apparato di essiccazione a spruzzo, e atomizzare la soluzione o sospensione in goccioline nell'apparato di essiccazione a spruzzo, (3) mettere in contatto le goccioline con un gas essiccante per causare la solidificazione di particelle, e (4) raccogliere le particelle.

Le dispersioni qui descritte potranno essere trasformate in compresse tramite compressione usando apparecchiature e procedure disponibili nel ramo. Le compresse potranno essere fabbricate, ad esempio, preparando una miscela in polvere, granulandola o precompattandola, aggiungendo una carica, un lubrificante e un disgregante, e comprimendo in compresse. In certe forme esecutive, le compresse della presente invenzione vengono realizzate con un processo di granulazione a secco. Per formare le compresse qui descritte, sarà anche possibile usare processi di compressione diretta.

Le proprietà di una forma di dosaggio in compressa possono essere influenzate da diversi parametri di fabbricazione. Tali parametri comprendono la pressione di compattazione, la frazione solida e la resistenza a trazione bersaglio. La pressione di compattazione identifica la forza



di compattazione applicata divisa per l'area a cui la forza viene applicata. La frazione solida di una compressa indica quanto della compressa è solido e non poroso. La frazione solida (che potrà essere espressa come frazione solida = 1 - porosità) può essere calcolata dividendo la densità apparente o di involuppo di una compressa per la densità reale del materiale. Generalmente, applicando una pressione di compattazione maggiore, le frazioni solide aumentano, e una maggiore frazione solida corrisponde generalmente ad una maggiore resistenza della compressa. La resistenza alla rottura della compressa identifica la forza richiesta per causare la frattura o rottura della compressa. La resistenza a trazione di una compressa viene calcolata dalla resistenza alla rottura della compressa e dalle dimensioni della compressa. Una forma di dosaggio in compressa secondo la presente invenzione presenta una friabilità e una resistenza a trazione adatte pur continuando a fornire caratteristiche di dissoluzione desiderabili.

La qui presente sezione degli Esempi riporta la descrizione della fabbricazione di formulazioni in compressa, incluse formulazioni in compressa a rilascio prolungato, che contengono una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica. Per produrre formulazioni in compressa a rilascio prolungato contenenti una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica, sarà possibile usare altre tecniche di sintesi, come quelle divulgate nel brevetto US 9.713.594, che saranno prontamente evidenti ad una persona di competenza ordinaria nel ramo alla luce della presente divulgazione.

In alcune forme esecutive, per realizzare compresse con varie potenze di dosaggio, viene usata una dispersione contenente una data percentuale in p/p di farmaco. Ad esempio, per realizzare compresse che contengono 1 mg, 3 mg, 6 mg e/o 12 mg di BMS-986165, sarà possibile usare una dispersione che è 15% p/p di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica. I pesi di compressa esemplificativi che corrispondono a ciascuna di queste potenze di dosaggio di 1 mg, 3 mg, 6 mg e 12 mg di BMS-986165 sono rispettivamente: 50 mg, 100 mg, 200 mg e 400 mg.

#### Dissoluzione

Le formulazioni in dispersione e le forme di dosaggio realizzate dalle stesse possono essere usate per fornire un rilascio immediato e/o un rilascio modificato di BMS-986165 nel tratto gastrointestinale. Tale rilascio può essere esaminato usando saggi di dissoluzione in vitro. Tali saggi comprendono il test di trasferimento da tampone gastrico a tampone intestinale in microcentrifuga, che può essere usato per misurare l'incremento di concentrazione di farmaco fornito dalla dispersione contenente BMS-986165 amorfo rispetto alla solubilità di saturazione della forma cristallina del farmaco. Nel test in microcentrifuga, il farmaco viene dosato in una provetta da microcentrifuga contenente un mezzo avente un pH che riflette il pH di uno stomaco a digiuno. Dopo 30 minuti di esposizione al mezzo gastrico, il campione viene trasferito in un mezzo a pH più alto che riflette il pH dell'intestino. La concentrazione del farmaco viene poi misurata in uno o più punti temporali desiderati (ad esempio 90 minuti dopo il primo dosaggio del farmaco nel mezzo gastrico). Il farmaco misurato potrà essere composto da farmaco libero, farmaco in micelle, e/o farmaco sospeso in



soluzione come colloidali di farmaco/polimero. Il test in ultracentrifuga può essere anche condotto in diversi punti temporali durante il test in microcentrifuga per determinare le specie presenti del farmaco dissolto; il test in ultracentrifuga comprende un passaggio di centrifugazione a  $300.000 \times g$  per rimuovere eventuali specie colloidali presenti, lasciando solo il farmaco libero e il farmaco in micelle. Un altro test di dissoluzione è il test di dissoluzione Pion con trasferimento da tampone gastrico a tampone intestinale. Sarà anche possibile usare altri test di dissoluzione, come test secondo i metodi USP e test di dissoluzione biorilevanti che sono stati descritti nella letteratura.

In certe forme esecutive, il rilascio immediato identifica il rilascio di almeno circa 80% della dose dichiarata in etichetta entro circa 60 minuti in condizioni che simulano lo stomaco a digiuno. In alcune forme esecutive, almeno circa 80% della dose dichiarata in etichetta viene rilasciato entro circa 30 minuti in condizioni che simulano lo stomaco a digiuno; in forme esecutive ulteriori, almeno circa 80% della dose dichiarata in etichetta viene rilasciato entro circa 15 minuti (ad esempio entro circa 5 minuti, entro circa 10 minuti) in condizioni che simulano lo stomaco a digiuno. In forme esecutive ulteriori, tale rilascio viene ottenuto in condizioni che simulano condizioni di pH gastrico elevato.

In alcune forme esecutive, potrà essere desiderabile fornire un rilascio modificato di BMS-986165. Pertanto, certe forme esecutive della presente divulgazione forniscono forme di dosaggio che presentano un rilascio controllato di BMS-986165 a seguito della sua somministrazione orale. Ad esempio, le forme di dosaggio potranno rilasciare il farmaco durante un periodo di tempo che si estende a circa 2-8 ore dopo la somministrazione orale. In alcune occasioni, le forme di dosaggio potranno rilasciare il farmaco fino a circa 24 ore dopo la somministrazione orale. La velocità di rilascio fornita da tali forme di dosaggio potrà essere relativamente uniforme o costante nel tempo, o potrà variare nel tempo. In occasioni aggiuntive, le forme di dosaggio forniscono un rilascio ritardato (ad esempio un rilascio enterico) del farmaco. Le condizioni di rilascio del farmaco e la velocità di rilascio del farmaco da tali forme di dosaggio a rilascio modificato possono essere accertate in test di dissoluzione, come i test descritti sopra e negli Esempi.

#### Stabilità

Le formulazioni e le forme di dosaggio della presente invenzione garantiscono la stabilità fisica e chimica del BMS-986165 amorfo durante la lavorazione e alla conservazione. Ad esempio, in certe forme esecutive, le formulazioni in dispersione e le forme di dosaggio dell'invenzione presentano una cristallizzazione del BMS-986165 totale di circa 10% o meno dopo aver conservato le formulazioni e le forme di dosaggio per almeno circa un mese (ad esempio per tre mesi o per sei mesi) a  $40^{\circ}\text{C}/75\%$  UR (umidità relativa) in un contenitore aperto (o, in alternativa, in un contenitore chiuso). In certe forme esecutive, le formulazioni in dispersione e le forme di dosaggio dell'invenzione presentano una cristallizzazione di BMS-986165 di meno di circa 10%, come ad esempio una cristallizzazione di meno di circa 5%, una cristallizzazione di meno



di circa 2% o una cristallizzazione di meno di circa 1%, quando conservate a 40°C/75% UR (umidità relativa) in un contenitore aperto (o, in alternativa, in un contenitore chiuso) per almeno circa un mese. In forme esecutive ulteriori, le formulazioni in dispersione e le forme di dosaggio dell'invenzione presentano una cristallizzazione di BMS-986165 di meno di circa 10%, come ad esempio una cristallizzazione di meno di circa 5%, una cristallizzazione di meno di circa 2% o una cristallizzazione di meno di circa 1%, quando conservate a 40°C/75% UR in un contenitore aperto (o, in alternativa, in un contenitore chiuso) per almeno circa tre mesi, o in alcune forme esecutive, per almeno circa sei mesi. La presente invenzione fornisce anche formulazioni e forme di dosaggio comprendenti BMS-986165 amorfo, in cui la forma amorfa presenta una cristallizzazione di meno di circa 10%, come ad esempio una cristallizzazione di meno di circa 5%, una cristallizzazione di meno di circa 2% o una cristallizzazione di meno di circa 1%, quando le formulazioni e le forme di dosaggio vengono conservate a 50°C/75% UR in un contenitore aperto (o, in alternativa, in un contenitore chiuso) per almeno circa un mese, per almeno circa tre mesi o per almeno circa sei mesi. In forme esecutive aggiuntive, le formulazioni in dispersione e le forme di dosaggio dell'invenzione presentano una cristallizzazione di BMS-986165 di meno di circa 10%, come ad esempio una cristallizzazione di meno di circa 5%, una cristallizzazione di meno di circa 2% o una cristallizzazione di meno di circa 1%, quando conservate a 25°C/60% UR (umidità relativa) in un contenitore aperto (o, in alternativa, in un contenitore chiuso) per almeno circa un mese, per almeno circa tre mesi o per almeno circa sei mesi. La percentuale di cristallizzazione può essere accertata con tecniche note nel ramo e qui descritte (ad esempio PXRD, tra le altre).

Ad esempio, certe forme esecutive forniscono una dispersione comprendente 15% di BMS-986165 amorfo : 85% di HPMCAS-H, in cui il BMS-986165 amorfo rimane non cristallino per sei mesi di conservazione a 40°C e 75% di umidità relativa (in contenitore aperto o in un contenitore chiuso), come determinato via PXRD e/o SEM.

Inoltre, in certe forme esecutive, il BMS-986165 nelle dispersioni qui fornite presenta una degradazione di meno di circa 5%, una degradazione di meno di circa 3%, una degradazione di meno di circa 2% o una degradazione di meno di circa 1%, quando le dispersioni, o le forme di dosaggio contenenti le dispersioni, vengono conservate in una qualsiasi delle condizioni descritte sopra per un periodo di tempo da almeno circa un mese ad almeno circa sei mesi.

#### Biodisponibilità

Per un prodotto farmaceutico somministrato per via orale, l'assorbimento del farmaco dipende generalmente dalla velocità e dal grado di rilascio della sostanza farmaceutica dal prodotto farmaceutico, dalla dissoluzione o solubilizzazione della sostanza farmaceutica alle condizioni fisiologiche del tratto gastrointestinale, e dalla permeazione del farmaco attraverso la membrana gastrointestinale. È probabile che una formulazione



convenzionale o standard contenente un farmaco che mostra una scarsa solubilità non raggiungerà una solubilizzazione del farmaco sufficiente affinché la quantità di farmaco assorbita nel flusso sanguigno sia abbastanza per raggiungere livelli terapeutici del farmaco nel flusso sanguigno e nel tessuto bersaglio. Benché BMS-986165 mostri una scarsa solubilità, le formulazioni e le forme di dosaggio della presente invenzione raggiungono livelli desiderabili di solubilizzazione del farmaco, e dunque di assorbimento dello stesso, fornendo al contempo anche altri attributi desiderabili (ad esempio stabilità alla conservazione, deglutibilità delle forme di dosaggio, ecc.).

In alcune forme esecutive, la somministrazione di una forma di dosaggio comprendente una dispersione solida amorfa di BMS-986165 determina una biodisponibilità migliorata di BMS-986165 rispetto alla somministrazione della stessa dose di BMS-986165 in una forma di dosaggio che contiene una formulazione cristallina del farmaco. La biodisponibilità relativa del farmaco può essere testata in vivo in animali o umani usando metodi convenzionali per ottenere tale determinazione.

Ad esempio, per determinare se una forma di dosaggio fornisce una biodisponibilità relativa incrementata rispetto ad un controllo, sarà possibile usare un test in vivo, come uno studio crossover. In uno studio crossover in vivo, una "composizione di test" viene dosata a metà di un gruppo di soggetti di test (animali o umani) e, dopo un periodo di washout appropriato (ad esempio una settimana), gli stessi soggetti vengono dosati con una "composizione di controllo" che comprende un quantitativo di farmaco equivalente a quello contenuto nella "composizione di test". L'altra metà del gruppo viene dosata prima con la composizione di controllo e poi con la composizione di test. La biodisponibilità relativa viene misurata come l'area sottesa dalla curva (AUC) della concentrazione nel sangue (siero o plasma) in funzione del tempo per la composizione di test, divisa per l'AUC nel sangue fornita dalla composizione di controllo. Preferibilmente, dopo aver determinato questo rapporto test/controllo per ciascun soggetto, viene calcolata la media dei rapporti per tutti i soggetti dello studio. Le determinazioni dell'AUC possono essere effettuate rappresentando graficamente la concentrazione del farmaco nel siero o nel plasma sulle ordinate (asse y) rispetto al tempo sulle ascisse (asse x). La determinazione delle AUC è una procedura ben nota ed è descritta, ad esempio, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986).

In alcune forme esecutive, la biodisponibilità relativa della composizione di test (ad esempio una forma di dosaggio comprendente una dispersione amorfa di BMS-986165 come qui descritta) è almeno 1,25 rispetto ad una composizione di controllo come descritta sopra (l'AUC fornita dalla composizione di test è almeno 1,25 volte l'AUC fornita dalla composizione di controllo). In forme esecutive ulteriori, la biodisponibilità relativa della composizione di test è almeno 2,0 rispetto ad una composizione di controllo che contiene una forma cristallina del farmaco.



Le biodisponibilità di due formulazioni o forme di dosaggio possono anche essere confrontate usando test di dissoluzione in vitro come surrogato della biodisponibilità in vivo. Ad esempio, per simulare le condizioni in vivo nel tratto GI, è possibile usare un test di dissoluzione con trasferimento da mezzo gastrico a mezzo intestinale per stimare la quantità di farmaco libero fornita da una data formulazione o forma di dosaggio. Sarà possibile usare altri test di dissoluzione, come il test descritto nell'Esempio E.

In certe forme esecutive, la biodisponibilità di BMS-986165 fornita dalle forme di dosaggio qui descritte non viene significativamente influenzata da medicazioni che innalzano il pH gastrico, come antiacidi, antagonisti dei recettori H2 e inibitori della pompa protonica. Ad esempio, benché la somministrazione di un inibitore della pompa protonica (o altro agente di innalzamento del pH gastrico) possa influenzare il pH gastrico, la solubilità del BMS-986165 amorfo nelle dispersioni qui descritte è meno soggetta ad un effetto del pH rispetto alla solubilità della base libera cristallina di BMS-986165. La somministrazione di una forma di dosaggio comprendente una dispersione di BMS-986165 amorfo può dunque garantire la biodisponibilità di BMS-986165 per pazienti che ricevono in somministrazione anche un inibitore della pompa protonica (o altro agente di innalzamento del pH). Pertanto, viene anche divulgata una forma di dosaggio orale comprendente BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica, in cui la biodisponibilità di BMS-986165 dalla forma di dosaggio orale cambia di non più di 25%, non più di 20%, non più di 15% o non più di 10% in caso di somministrazione di un agente di innalzamento del pH gastrico in contemporanea con la forma di dosaggio. In questo contesto, la somministrazione contemporanea fa riferimento ad un soggetto che riceve sia un agente di innalzamento del pH gastrico (ad esempio un inibitore della pompa protonica) sia la forma di dosaggio di BMS-986165 amorfo disperso. L'agente (ad esempio un inibitore della pompa protonica) e la forma di dosaggio di BMS-986165 potranno essere somministrati nello stesso giorno o, ad esempio, entro 3 giorni l'uno dall'altra. Ad esempio, l'agente (ad esempio un inibitore della pompa protonica) potrà essere somministrato entro 3 giorni, 2 giorni o 1 giorno dalla somministrazione della forma di dosaggio di BMS-986165, o negli stessi giorni della forma di dosaggio. La somministrazione contemporanea comprende tutte le tempistiche di somministrazione dell'agente di innalzamento del pH gastrico (ad esempio un inibitore della pompa protonica) e della forma di dosaggio in dispersione solida di BMS-986165.

L'effetto di un agente di innalzamento del pH gastrico o di un agente di abbassamento dell'acidità (ad esempio un inibitore della pompa protonica) sulla biodisponibilità può essere accertato con uno studio in cui la forma di dosaggio di BMS-986165 viene somministrata ad un primo gruppo di soggetti di test (animali o umani) a cui non viene anche somministrato l'agente di innalzamento del pH, mentre la stessa forma di dosaggio di BMS-986165 viene somministrata ad un secondo gruppo di soggetti di test in cui i soggetti di tale secondo gruppo ricevono contemporaneamente in somministrazione l'agente di innalzamento del pH; dopo un periodo di washout appropriato, il primo gruppo riceve poi in



somministrazione la forma di dosaggio di BMS-986165 insieme all'agente di innalzamento del pH, mentre il secondo gruppo riceve in somministrazione la forma di dosaggio di BMS-986165 senza somministrazione contemporanea dell'agente di innalzamento del pH. Pertanto, ciascun soggetto avrà due valori di AUC (una AUC ottenuta assumendo l'agente di innalzamento del pH o abbassamento dell'acidità, l'altra AUC ottenuta senza assumere l'agente), e questi valori di AUC possono essere confrontati per ciascun soggetto. Ad esempio, dopo aver ottenuto il rapporto tra le AUC per ciascun soggetto, è possibile calcolare la media dei rapporti per tutti i soggetti nello studio. In certe forme esecutive, il rapporto medio ottenuto con tale metodo è all'interno dell'intervallo 0,75-1,25.

La presente divulgazione fornisce anche formulazioni e forme di dosaggio a rilascio prolungato in cui una singola somministrazione può fornire una biodisponibilità che è simile alla biodisponibilità fornita da una formulazione o forma di dosaggio a rilascio immediato quando somministrata molteplici volte durante il giorno per veicolare la stessa quantità totale di farmaco contenuta nella formulazione o forma di dosaggio a rilascio prolungato. Ad esempio, somministrando ad un paziente, una volta al giorno, una compressa a rilascio prolungato contenente una specifica dose di BMS-986165, è possibile fornire un profilo farmacocinetico del farmaco che è comparabile al profilo farmacocinetico del farmaco fornito dalla compressa a rilascio immediato quando somministrata due volte al giorno.

#### Metodi di trattamento

Le malattie autoimmuni o autoinfiammatorie che potranno essere trattate usando le forme di dosaggio o formulazioni qui descritte comprendono psoriasi (ad esempio psoriasi a placche), artrite psoriasica, lupus, nefrite lupica, sindrome di Sjögren, malattie infiammatorie intestinali (tra cui colite ulcerosa e morbo di Crohn), e spondilite anchilosante.

Le forme di dosaggio potranno essere somministrate per via orale. Preferibilmente, la forma di dosaggio è una compressa. Le compresse potranno contenere da circa 1 mg a circa 100 mg del farmaco (BMS-986165), o da circa 1 mg a circa 40 mg del farmaco, ad esempio 6 mg, 12 mg, 15 mg o 36 mg. Ad esempio, in certe forme esecutive, una compressa da 300 mg è una forma di dosaggio a rilascio prolungato contenente 15 mg di farmaco, e viene somministrata una volta al giorno per il trattamento di una psoriasi.

Viene anche divulgato l'uso di una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica, nella preparazione di un medicamento per il trattamento di una malattia autoimmune o autoinfiammatoria, come malattie infiammatorie intestinali (tra cui colite ulcerosa e morbo di Crohn) e psoriasi.

Viene anche divulgata una formulazione a rilascio prolungato per l'uso nel metodo di trattamento di una malattia autoimmune o autoinfiammatoria (ad esempio malattie infiammatorie intestinali (incluse colite ulcerosa e morbo di Crohn) e psoriasi) in un paziente, che prevede



di: somministrare ad un paziente la formulazione a rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) comprendente (i) una fase interna comprendente una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica, e (ii) una fase esterna comprendente un polimero di controllo del rilascio.

Viene anche divulgata una formulazione per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia infiammatoria intestinale o psoriasi in un paziente, che prevede di: somministrare ad un paziente, una volta al giorno, la formulazione a rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) comprendente (i) una fase interna comprendente una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica, e (ii) una fase esterna comprendente un polimero di controllo del rilascio. La malattia infiammatoria intestinale potrà essere colite ulcerosa o morbo di Crohn. La psoriasi potrà essere psoriasi a placche. La formulazione è preferibilmente nella forma di una compressa.

Viene anche divulgata una formulazione per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia infiammatoria intestinale o psoriasi in un paziente, che prevede di: somministrare ad un paziente, una volta al giorno per via orale, la formulazione a rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165) comprendente (i) una fase interna comprendente una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo in una matrice polimerica, e (ii) una fase esterna comprendente un polimero di controllo del rilascio. La malattia infiammatoria intestinale potrà essere colite ulcerosa o morbo di Crohn. La psoriasi potrà essere psoriasi a placche. La formulazione è preferibilmente nella forma di una compressa.

I seguenti esempi servono esclusivamente a illustrare l'invenzione e la sua pratica.

#### ESEMPI

##### Esempio A

La sostanza farmaceutica 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide e HPMCAS vengono aggiunti ad una miscela di acetone e acqua in un serbatoio adatto, e vengono miscelati per produrre una soluzione. La soluzione viene essiccata a spruzzo sotto un'atmosfera di azoto (l'azoto fornisce un'atmosfera inerte durante la fabbricazione). La miscela essiccata a spruzzo risultante viene ulteriormente essiccata per fornire una dispersione essiccata a spruzzo (SDD) che può essere riempita e confezionata.

Per realizzare formulazioni in dispersione e forme di dosaggio con un profilo di rilascio prolungato, la SDD, lattosio anidro, cellulosa microcristallina e HPMCAS vengono mescolati insieme, e la combinazione mescolata viene passata al setaccio. La combinazione passata al



setaccio viene mescolata con stearato di magnesio, e la miscela risultante viene sottoposta a granulazione a secco (processo di precompattazione/compattazione a rulli) seguita da macinazione. Questa miscela risultante ulteriore viene mescolata con altro stearato di magnesio e poi trasformata in compresse tramite compressione per produrre una compressa per il rilascio prolungato di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide.

#### Esempio B

La Tabella B-1 sottostante riporta la composizione di una soluzione da essiccare a spruzzo per la produzione di una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo solido disperso a livello molecolare in una matrice solida di HPMCAS-H (15% p/p : 85% p/p).

Tabella B-1. Composizioni della soluzione da essiccare a spruzzo e della SDD

Componente	Grado	Composizione della soluzione da essiccare a spruzzo (% in peso)	Composizione della SDD (mg/g)
BMS-986165	Farmaceutico	0,95	150
HPMCAS-H	NF (National Formulary)	5,36	850
Acetone	NF	79,64	0 (volatile; non presente nella forma di dosaggio finale)
Acqua purificata	NF	14,05	0 (volatile; non presente nella forma di dosaggio finale)
Azoto	NF	0	0 (usato per fornire un'atmosfera inerte durante il processo di fabbricazione)

La Tabella B-2 sottostante riporta una panoramica del processo per la fabbricazione di una dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165 amorfo : HPMCAS-H (15% p/p : 85% p/p) usando un essiccatore a spruzzo in scala di laboratorio con capacità di 150 kg/h per il gas essiccante.

Tabella B-2. Fabbricazione di una SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H 15:85

	Azione	Dettagli	Considerazioni
1.	Aggiunta dei solventi	Acetone - acqua purificata	Aggiungere acetone/acqua 85/15 in un recipiente adatto per la preparazione della soluzione e nei componenti associati. Iniziare l'agitazione.
2.	Aggiunta del polimero	HPMCAS-H	Aggiungere HPMCAS-H nel recipiente di preparazione della soluzione sotto agitazione. Miscelare la soluzione secondo i parametri della Tabella B3 sottostante.
3.	Aggiunta del principio attivo	BMS-986165	Aggiungere BMS-986165 nel recipiente di preparazione della soluzione sotto agitazione.



4.	Riscaldamento del recipiente	Riscaldatore	Riscaldare il solvente a 45°C con agitazione usando un recipiente incamiciato. Seguire i parametri mostrati nella Tabella B3 sottostante per i tempi di miscelazione.
5.	Essiccazione a spruzzo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essiccatore a spruzzo in scala di laboratorio con capacità di 150 kg/h per la portata del gas essiccante ed estensione di 6 piedi</li> <li>• Dispersore di gas DPH</li> <li>• Dispositivo di centraggio dell'ugello</li> <li>• Ugello a pressione: SK 78-16 (Pencil Point)</li> <li>• Raccolta del prodotto: ciclone con diametro esterno (O.D.) di 6 pollici</li> <li>• Filtro di alimentazione della soluzione: filtro da 230 µm con porta-filtro Mott</li> <li>• Isolare le linee che collegano il serbatoio della soluzione con l'ugello</li> </ul>	Usare acetone/acqua 85/15 per l'avvio e l'arresto dell'essiccatore a spruzzo. Essiccare a spruzzo alle condizioni specificate che sono riportate nella Tabella B4 sottostante.
6.	Essiccazione secondaria	Essiccatore a vassoi a convezione	Eseguire l'essiccazione secondaria alle condizioni specificate che sono riportate nella Tabella B5 sottostante.

Benché la Tabella B-2 preveda di aggiungere il polimero nel recipiente di preparazione della soluzione prima di aggiungere il principio attivo (BMS-986165), il principio attivo (BMS-986165) potrà essere aggiunto nel recipiente di preparazione della soluzione prima di aggiungere il polimero.

La Tabella B-3 sottostante riporta le condizioni di preparazione della soluzione per la SDD di BMS-986165 15% : HPMCAS-H 85%. Le condizioni di essiccazione a spruzzo usate per fabbricare la SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H su un essiccatore a spruzzo in scala di laboratorio con capacità di 150 kg/h per la portata del gas essiccante erano divise in quattro set: (A) preriscaldamento, (B) riscaldamento, (C) lavorazione della soluzione di alimentazione, e (D) arresto. La Tabella B-4 sottostante fornisce un riepilogo dei rispettivi bersagli e intervalli bersaglio per i quattro set di condizioni.

Tabella B-3. Preparazione della soluzione da essiccare a spruzzo

	Tempo minimo di miscelazione	Temperatura desiderata della soluzione	Commenti e/o considerazioni
HPMCAS-H	30 minuti, dopo aggiunta dell'ultimo componente	15-27°C	La soluzione potrà essere torbida a causa del polimero, ma dovrà essere libera da solidi non dissolti.
BMS-986165	2 ore, dopo il raggiungimento della temperatura desiderata per la soluzione	15-27°C all'aggiunta 45°C (40-50°C) dopo il riscaldamento	La soluzione potrà essere torbida a causa del polimero ma, dopo il riscaldamento, dovrà essere libera da solidi non dissolti.

Tabella B-4. Condizioni di essiccazione a spruzzo

		Flusso del gas di sistema (g/min.)	Temp. ingresso essiccatore (°C)	Temp. uscita essiccatore (°C)	Pressione alimentazione (psig)	Portata alimentazione (g/min.)
PRERISCALDAMENTO	Bersaglio	2000	110			
	Intervallo bersaglio	1850-2150	90-130			
RISCALDAMENTO	Bersaglio	2000	110	45	160	136
	Intervallo bersaglio	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146
SOLUZIONE	Bersaglio	2000	110	45	160	145
	Intervallo bersaglio	1850-2150	90-130	40-50	100-260	125-155
ARRESTO	Bersaglio	2000	110	45	160	136
	Intervallo bersaglio	1850-2150	90-130	40-50	100-260	116-146

Il livello bersaglio per l'acetone residuo nella SDD era meno di 0,5 %, in peso. Ottenuti livelli di acetone sub-LOQ (limite di quantificazione) in un lotto di sviluppo per una SDD di BMS-986165 15% : HPMCAS-H 85% dopo un'essiccazione di 20,5 ore a 40°C / 15% UR. In aggiunta, è stato condotto uno studio sull'acetone residuo in funzione dell'essiccazione usando due lotti di sviluppo separati. La Tabella B-5 sottostante riporta le condizioni per l'essiccazione secondaria.

Tabella B-5. Condizioni di essiccazione secondaria

Condizione	Valore
Profondità letto	< 2,5 cm
Temperatura	40°C ± 5°C
Umidità relativa	15% ± 10%
Tempo di essiccazione	da 4 a 20 ore

La Tabella B-6 sottostante riporta le condizioni di conservazione preferite per la soluzione da essiccare a spruzzo e per la SDD.

Tabella B-6. Condizioni di conservazione

Voce	Condizioni
Soluzione da essiccare a spruzzo	Fino a due settimane ad una temperatura fino a 50°C
SDD	Prima dell'essiccazione secondaria: Fino a due settimane in acciaio inossidabile a temperatura ambiente controllata
	Dopo l'essiccazione secondaria: Conservare a temperatura ambiente controllata con disidratante

Esempio C

Stabilità delle formulazioni di BMS-986165 SDD

È stata accertata la stabilità fisica e chimica di lotti di BMS-986165 SDD a 25% p/p con HPMCAS-H. La SDD contenente HPMCAS era chimicamente stabile a tutte le condizioni, ma i dati di diffrazione dei raggi X da polvere (PXRD) e di calorimetria differenziale a scansione modulata (mDSC) indicavano la presenza di cristallizzazione dopo una conservazione di 1 mese all'aperto a 50°C/75% UR e dopo una

conservazione di 3 mesi all'aperto a 40°C/75% UR. Le prestazioni di dissoluzione nel test in microcentrifuga non variavano. Nessuna evidenza di instabilità fisica quando la formulazione in dispersione veniva conservata a 40°C/75% UR al chiuso o a 25°C/60% UR all'aperto per un tempo fino a 6 mesi.

Sono stati condotti test aggiuntivi per determinare un livello di carico dell'API che fornisse non solo stabilità chimica e fisica ma anche un profilo di dissoluzione desiderabile. I test di dissoluzione con trasferimento da pH 2 a pH 6 usando una sonda UV Pion (da pH 2 o pH 6 a pH 6,5) mostravano che, riducendo il carico dell'API, il rilascio/mantenimento in fase gastrica e il mantenimento in fase intestinale generalmente miglioravano.

Uno studio della stabilità a sei mesi di SDD contenenti BMS-986165 a 10%, 15% o 20% p/p in HPMCAS-H mostrava che tutte le SDD erano chimicamente stabili (Tabella C). I livelli di impurezze per ciascuna SDD coincidevano con i livelli di impurezze dell'API di input, indicando che il processo di essiccazione a spruzzo non aveva indotto degradazione; inoltre, i livelli di impurezze non aumentavano durante la conservazione. Nessuna evidenza di cristallizzazione alla PXRD in nessuna delle SDD dopo una conservazione a 40°C/75% UR all'aperto per un tempo fino a 6 mesi (FIG. 1A e FIG. 1B). I dati DSC indicavano leggeri cambiamenti simili a quelli osservati in BMS-986165 SDD a 25% p/p dopo un'esposizione a 50°C/75% UR o a 40°C/75% UR ma senza trend legati al carico dell'API, ed era opinione che i risultati riflettessero un effetto di "invecchiamento" o "rilassamento strutturale" piuttosto che la formazione di cristalli. Le immagini di microscopia elettronica a scansione (SEM) confermarono la presenza di una dispersione omogenea monofase (FIGG. 2A-C, FIGG. 3A-C, FIGG. 4A-C).

Gli esperimenti TAM (monitoraggio dell'attività termale) usando SDD con carichi di BMS-986165 di 10%, 15%, 20% e 25% (inclusa una PXRD su campioni post-TAM) confermarono che il rischio di instabilità fisica per le SDD a base di HPMCAS-H contenenti 20% p/p o meno di BMS-986165 era basso. Le prestazioni di dissoluzione nel test in microcentrifuga rimanevano invariate alla conservazione.

Un carico di API più basso nella SDD, pur migliorando la stabilità, riduce la produttività del processo di essiccazione a spruzzo; tuttavia, questa produttività ridotta potrà essere compensata aumentando la concentrazione di solidi nella soluzione da essiccare a spruzzo fino ad un limite di 8% p/p di HPMCAS in acetone/acqua (questo limite aiuta a garantire la robustezza del processo). La concentrazione di solidi è anche limitata dalla solubilità di BMS-986165 in acetone/acqua. Per ottenere una produttività accettabile alla concentrazione bersaglio dell'API di 1% nella soluzione da essiccare a spruzzo, e per garantire un carico di API nella SDD che fosse sufficiente affinché il caricamento della SDD nella compressa permettesse ancora di ottenere compresse di una dimensione adatta per la deglutizione, è stato selezionato un carico di API di 15% p/p.

Tabella C. Sostanze correlate delle SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H dopo 6 mesi di conservazione



	Condizioni di stabilità	BMS-986165	
Tempo di ritenzione (min.)		11,65	Impurezze totali > LOQ
Tempo rit. relativo		1,00	
API standard		99,48	
BMS-986165 10% : HPMCAS-H	Iniziale	99,51	0,49
	6 mesi al chiuso, 5°C	99,49	0,51
	6 mesi all'aperto, 25°C/60% UR	99,51	0,49
	6 mesi al chiuso, 40°C/75% UR	99,45	0,55
	6 mesi all'aperto, 40°C/75% UR	99,47	0,53
BMS-986165 15% : HPMCAS-H	Iniziale	99,51	0,49
	6 mesi al chiuso, 5°C	99,53	0,47
	6 mesi all'aperto, 25°C/60% UR	99,45	0,55
	6 mesi al chiuso, 40°C/75% UR	99,52	0,48
	6 mesi all'aperto, 40°C/75% UR	99,40	0,60
BMS-986165 20% : HPMCAS-H	Iniziale	99,55	0,45
	6 mesi al chiuso, 5°C	99,49	0,51
	6 mesi all'aperto, 25°C/60% UR	99,50	0,50
	6 mesi al chiuso, 40°C/75% UR	99,47	0,53
	6 mesi all'aperto, 40°C/75% UR	99,51	0,49

Esempio D

Compresse di BMS-986165 SDD

La seguente è la formulazione usata per realizzare compresse comprendenti BMS-986165 SDD.

Tabella D. Composizione di compresse da 3 mg e 12 mg

Ingrediente	% p/p	Compresa da 3 mg (mg per compresa)	Compresa da 12 mg (mg per compresa)
Intragenulari			
BMS-986165-01: HPMCAS-H 15:85	20,00 <sup>(a)</sup>	20,00 <sup>(a)</sup>	80 <sup>(a)</sup>
Cellulosa microcristallina	51,25 <sup>(b)</sup>	51,25 <sup>(b)</sup>	205 <sup>(b)</sup>
Lattosio anidro	22,00	22,00	88
Croscarmellosa sodica	2,50	2,50	10
Diossido di silicio	1,00	1,00	4
Stearato di magnesio	0,25	0,25	1
Extragenulari			
Croscarmellosa sodica	2,50	2,50	10
Stearato di magnesio	0,50	0,50	2
Peso compresa		100 mg	400 mg
Dimensione compresa		6,35 mm, rotonda	10 mm, rotonda
Rivestimento filmico			

Rivestimento a base di poli(vinil alcool) A	4% in peso compressa	4,00	-
Rivestimento a base di poli(vinil alcool) B	3% in peso compressa	-	12

(a) Assumendo che la SDD sia 100% la dose dichiarata in etichetta

(b) Quantità aggiustata per compensare la quantità di SDD

Le compresse sono state fabbricate usando un compattatore a rulli Alexanderwerk WP120. La compressione in compresse è stata condotta usando una pressa Korsch XL, e il rivestimento con film è stato condotto usando un rivestitore Thomas Compulab.

Le compresse presentavano i profili di dissoluzione/disgregazione desiderati e una durezza e una resistenza appropriate, erano stabili alla conservazione, e avevano una dimensione accettabile per la deglutizione.

Usando un peso di 200 mg alla pressa, sono state anche preparate compresse per una dose da 6 mg. Per la dose da 6 mg, la durezza bersaglio di 14 SCU per le compresse forniva una friabilità appropriata (test di caduta 500) e un tempo di disgregazione accettabile di < 4 minuti.

Esempio E

Dissoluzione biorilevante di compresse di BMS-986165 SDD e di capsule del sale HCl di BMS-986165 (potenza di 12 mg)

La dissoluzione di compresse comprendenti una SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H 15:85 e realizzate con un processo di compressione diretta è stata confrontata con la dissoluzione di capsule comprendenti la forma di sale HCl di BMS-986165 (potenza di 12 mg per entrambe le forme di dosaggio). La dissoluzione è stata esaminata in un fluido intestinale simulato in stato di digiuno (FaSSiF) biorilevante. 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). La ricetta per tale mezzo è: pH 6,5; osmolalità  $270 \pm 10$  mOsmol; taurocolato di sodio 3 mM; lecitina 0,75 mM;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  3,9 grammi; KCl 7,7 grammi; NaOH q.b. per pH 6,5; acqua deionizzata q.b. per 1 litro. Il test di dissoluzione è stato condotto in 250 mL di mezzo usando palette ad una temperatura di 37°C e una velocità di rotazione di 75 rpm. Sono state testate sei unità per ciascuna forma di dosaggio. La FIG. 5 fornisce i risultati (valori medi (n=6)).

Come mostrato nella FIG. 5, testando le forme di dosaggio come descritto sopra, la velocità di dissoluzione per le compresse di tipo SDD era più rapida della velocità di dissoluzione per la capsula del sale HCl. Per le compresse di tipo SDD contenenti BMS-986165 amorfo in una dispersione solida, veniva osservata una dissoluzione di 95% entro 5 minuti, e veniva osservata una dissoluzione di 97% entro 10 minuti. Per le capsule contenenti la forma di sale HCl di BMS-986165, veniva osservata una dissoluzione di 5% entro 5 minuti; veniva osservata una dissoluzione di 25% entro 10 minuti; veniva osservata una dissoluzione di 39% entro 15 minuti; e veniva osservata una dissoluzione di 45% entro 20 minuti.

La dissoluzione di compresse comprendenti una SDD di BMS-986165 : HPMCAS-H 15:85 e realizzate con un processo di granulazione è stata confrontata con la dissoluzione di capsule comprendenti la forma di sale HCl di BMS-986165 (potenza di 12 mg per entrambe le forme di



dosaggio) usando il mezzo e le condizioni descritte sopra (n=6). I risultati, forniti nella Tabella E sottostante, mostrano che la velocità di dissoluzione per le compresse granulate comprendenti BMS-986165 amorfo in una dispersione solida è più rapida della velocità di dissoluzione per le capsule contenenti la forma di sale HCl di BMS-986165.

Tabella E.

Tempo in minuti	% media dissolta (min - max), n=6	
	Compresa (granulata)	Capsula
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]

#### Esempio F

Test di rilascio prolungato della base libera cristallina (potenza di 15 mg)

Sono state testate le compresse dell'Esempio 1, dell'Esempio 2 e dell'Esempio 3 aventi le formulazioni a rilascio prolungato riportate nella Tabella F sottostante. I parametri dei test di dissoluzione erano i seguenti: formulazioni della base libera cristallina di BMS-986165 (Esempi 1, 2 o 3) in tampone fosfato di potassio (pH 6,8), cestello da 20 mesh, 1000 mL a 100 rpm.

Tabella F.

Materiale	Esempio 1	Esempio 2	Esempio 3
BMS-986165 cristallino - API	5%	5%	5%
Methocel K100LV	30%	-	-
Methocel E4M	-	30%	-
Methocel K4M	-	-	30%
Lattosio anidro	32%	32%	32%
Cellulosa microcristallina	32%	32%	32%
Stearato di magnesio	1%	1%	1%
Peso compressa	300 mg	300 mg	300 mg

Come mostrato nella FIG. 6, la formulazione dell'Esempio 3 aveva il rilascio più alto, 67% dopo 24 ore, nonché un rilascio lento in conseguenza della viscosità relativamente alta del polimero HPMC.

#### Esempio G

Formulazioni a rilascio prolungato di BMS-986165 SDD



A seguito del test di rilascio prolungato della base libera cristallina, sono state sviluppate le formulazioni a rilascio prolungato riportate nella Tabella G sottostante.

Tabella G.

Componente	Funzione	Intervallo studiato (%)
BMS-986165-01 SDD (BMS-986165-01 15% : HPMCAS 85%)	Principio attivo	11-50%
Ipromellosa (HPMC) (intervallo viscosità 80-120000 cP)	Polimero di controllo del rilascio	20-30%
Lattosio anidro	Carica	10-60%
Cellulosa microcristallina	Carica	10-25%
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,0%

Nel contesto di questo Esempio e in tutta la presente divulgazione, "BMS-986165-01" identifica specificatamente 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide in forma di base libera. Nel contesto di questo Esempio e in tutta la presente divulgazione, "BMS-986165-01 SDD" identifica un BMS-986165-01 amorfo solido disperso a livello molecolare in una matrice solida di HPMCAS; BMS-986165-01 è presente nella SDD in una quantità di 15% in peso della SDD, e HPMCAS è presente nella SDD in una quantità di 85% in peso della SDD.

#### Esempio H

Formulazione e profili di dissoluzione per formulazioni di tipo SDD a rilascio prolungato (potenza di 15 mg)

Sono state testate le compresse dell'Esempio 4, dell'Esempio 5 e dell'Esempio 6 aventi le formulazioni riportate nella Tabella H sottostante. I parametri dei test di dissoluzione erano i seguenti: formulazioni di BMS-986165 SDD (Esempi 4, 5 o 6) in tampone fosfato di potassio (pH 6,8), cestello da 20 mesh, 1000 mL a 100 rpm.

Tabella H.

Materiale	Esempio 4	Esempio 5	Esempio 6
API	33,34%	33,34%	33,34%
Methocel K100LV	20,00%	-	-
Methocel K100M	-	-	30,00%
Methocel K4M	-	20,00%	-
Lattosio anidro	45,66%	22,83%	35,66%
Cellulosa microcristallina	-	22,83%	-
Stearato di magnesio	1,00%	1,00%	1,00%
Peso compressa	300 mg	300 mg	300 mg



Impiegando una formulazione di tipo SDD contenente BMS-986165 amorfo come API, il rilascio complessivo del farmaco a 24 ore migliorava (72% per l'Esempio 4, come mostrato nella FIG. 7) a confronto dell'API cristallino (67% per l'Esempio 1). Tuttavia, il rilascio del farmaco era incompleto dopo 24 ore. Questo test dimostrava che la cristallizzazione parziale o completa del farmaco all'interno di una formulazione di tipo SDD o dalla stessa può annullare i vantaggi ottenuti con l'uso di una formulazione di tipo SDD, ad esempio riducendo il vantaggio della biodisponibilità.

#### Esempio I

Formulazioni di tipo SDD a rilascio prolungato di BMS-986165 con HPMCAS aggiunto all'esterno della SDD

A seguito del test sulle formulazioni di tipo SDD descritto sopra, sono state sviluppate le formulazioni a rilascio prolungato riportate nella Tabella I sottostante.

Tabella I.

Componente	Funzione	Intervallo studiato (%)
BMS-986165-01 SDD (BMS-986165-01 15% : HPMCAS 85%)	Principio attivo	11-50%
Idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS)	Inibitore di cristallizzazione	fino a 16%
Ipromellosa (HPMC) (intervallo viscosità 80-120000 cP)	Polimero di controllo del rilascio	15-30%
Lattosio anidro	Carica	10-20%
Cellulosa microcristallina	Carica	10-20%
Stearato di magnesio	Lubrificante	1,0%

#### Esempio J

Formulazione e profilo di dissoluzione per una formulazione in compressa di tipo SDD a rilascio prolungato con HPMCAS aggiunto all'esterno della SDD

Sono state testate le compresse dell'Esempio 7 aventi la formulazione riportata nella Tabella J sottostante. I parametri dei test di dissoluzione erano i seguenti: formulazione di BMS-986165 SDD (Esempio 7) in tampone fosfato di potassio (pH 6,8), cestello da 20 mesh, 1000 mL a 100 rpm.

Tabella J.

Materiale	Esempio 7
API	33,34%
Methocel K100LV	20,00%



HPMCAS	15,66%
Lattosio anidro	15,00%
Cellulosa microcristallina	15,00%
Stearato di magnesio	1,00%
Peso compressa	300 mg

L'aggiunta di HPMCAS nella formulazione - ma all'esterno della porzione SDD (nella fase esterna della) formulazione - aumentava ulteriormente il rilascio complessivo del farmaco a 24 ore, portandolo a 79% (Esempio 7, come mostrato in FIG. 8), a confronto del caso in cui non era presente HPMCAS aggiuntivo come parte della formulazione (Esempio 4). Questo test dimostrava che l'HPMCAS aggiuntivo riduceva la cristallizzazione nel prodotto/sistema, aumentando il rilascio di BMS-986165.

#### Esempio K

Per studiare i fattori rilevanti nella progettazione di una formulazione a rilascio prolungato modulabile di BMS-986165, sono state sviluppate le compresse dell'Esempio 8, dell'Esempio 9, dell'Esempio 10, dell'Esempio 11 e dell'Esempio 12 aventi le formulazioni a rilascio prolungato riportate nella Tabella K sottostante. Quanto alla viscosità del polimero di controllo del rilascio (in questo caso HPMC): è stato studiato un intervallo di viscosità o usando un singolo polimero o miscelando polimeri di viscosità differenti. Il rapporto area di superficie/volume e la dose sono stati studiati cambiando il peso della compressa (dose) così da cambiare anche il rapporto tra area di superficie e volume. Apportando modifiche differenti, è possibile ottenere lo stesso rapporto tra area di superficie e volume.

Tabella K.

Ingrediente	% p/p	Es. 8	Es. 9	% p/p	Es. 10	Es. 11	% p/p	Es. 12
		mg/compr.	mg/compr.		mg/compr.	mg/compr.		mg/compr.
Intrgranulari (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
Lattosio anidro	12,00	24,0	72,0	12,00	24,0	72,0	12,00	48,00
Cellulosa microcristallina	12,00	24,0	72,0	12,00	24,0	72,0	12,00	48,00
Stearato di magnesio	0,50	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	2,00
IG totali	99,50			99,50			99,50	
Extragranulari								
Stearato di magnesio	0,50	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	2,00
Totale	100,00	200	600	100,00	200	600	100,00	400,00
Viscosità di HPMC (cP)	100			15.000			8000	
Rapporto appross. tra area di superficie e volume (pollici <sup>-1</sup> )		27	16,4		27	16,4		

La FIG. 9 mostra i profili di dissoluzione ottenuti variando la viscosità, il rapporto tra area di superficie e volume, o entrambi questi



parametri. I parametri per i test di dissoluzione erano i seguenti: dissolvere le formulazioni in tampone fosfato, pH 6,8, contenente 1% di Brij USP II con zavorra a gabbia, 1000 mL a 75 rpm. Come mostrato nella FIG. 9, il rilascio si dimostrava modulabile (viscosità e area di superficie/volume) per un intervallo di profili di rilascio, con certe formulazioni che ottenevano un rilascio completo del farmaco.

#### Esempio L

Per eseguire ulteriori studi clinici, sono state sviluppate le compresse dell'Esempio 8-1, dell'Esempio 9-1, dell'Esempio 10-1 e dell'Esempio 11-1 aventi le formulazioni a rilascio prolungato riportate sotto nelle Tabelle L-1 e L-2. La FIG. 10 mostra il profilo di dissoluzione per queste formulazioni. I parametri dei test di dissoluzione erano i seguenti: formulazioni di BMS-986165 SDD (Esempi 8-1, 9-1, 10-1, 11-1) in tampone fosfato di potassio (pH 6,8), 1% di Brij, zavorra a gabbia, 1000 mL a 75 rpm. Per eseguire studi clinici aggiuntivi, è possibile usare qualsiasi combinazione di viscosità e dose riportata all'interno di queste quattro formulazioni. Gli intervalli di dose di farmaco adatti comprendono un intervallo da 12 mg (peso compressa 200 mg) a 36 mg (peso compressa 600 mg).

Tabella L-1.

		Es. 8-1	Es. 9-1
Ingrediente	% p/p	mg/compr.	mg/compr.
Intragranulari (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
Lattosio anidro	12,00	24,0	72,0
Cellulosa microcristallina	12,00	24,0	72,0
Stearato di magnesio	0,50	1,0	3,0
IG totali	99,50		
Extragranulari	-		
Stearato di magnesio	0,50	1,0	3,0
Totale	100,00	200	600

Tabella L-2.

		Es. 10-1	Es. 11-1
Ingrediente	% p/p	mg/compr.	mg/compr.
Intragranulari (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

Lattosio anidro	12,00	24,00	72,00
Cellulosa microcristallina	12,00	24,00	72,00
Stearato di magnesio	0,50	1,00	3,00
IG totali	99,50		
Extragranulari	-		
Stearato di magnesio	0,50	1,00	3,00
Totale	100,00	200	600

#### Esempio M

Le compresse dell'Esempio 13 e dell'Esempio 14 sono state realizzate con le seguenti formulazioni a rilascio prolungato di BMS-986165.

#### Es. 13

dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165-01 amorfo : HPMCAS-H (15% p/p : 85% p/p) presente in una quantità di 40,00% (p/p);

HPMCAS presente in una quantità di 10,00% (p/p);

ipromellosa K100 LV Premium CR presente in una quantità di 0,50% (p/p);

ipromellosa K15M Premium CR presente in una quantità di 24,50% (p/p);

lattosio anidro presente in una quantità di 12,00% (p/p);

cellulosa microcristallina presente in una quantità di 12,00% (p/p); e

stearato di magnesio presente in una quantità di 1,00% (p/p).

#### Es. 14

dispersione essiccata a spruzzo di BMS-986165-01 amorfo : HPMCAS-H (15% p/p : 85% p/p) presente in una quantità di 40,00% (p/p);

HPMCAS presente in una quantità di 10,00% (p/p);

ipromellosa K100 LV Premium CR presente in una quantità di 24,50% (p/p);

ipromellosa K15M Premium CR presente in una quantità di 0,50% (p/p);

lattosio anidro presente in una quantità di 12,00% (p/p);

cellulosa microcristallina presente in una quantità di 12,00% (p/p); e

stearato di magnesio presente in una quantità di 1,00% (p/p).

È possibile usare altre combinazioni di quantità per l'ipromellosa K100 LV e l'ipromellosa K15M, ed è possibile usare altre versioni premium di questi componenti di ipromellosa che non sono di grado CR.

#### Esempio N

Biodisponibilità di compresse comprendenti BMS-986165 SDD e di compresse comprendenti la base libera (cristallina) di BMS-986165 in cani trattati con famotidina

Questo studio confrontava il profilo farmacocinetico di compresse comprendenti BMS-986165-01 SDD (BMS 986165-01 15% : HPMCAS 85%) con il profilo farmacocinetico di compresse comprendenti la base libera cristallina di BMS 986165 in cani trattati con famotidina. Lo studio era uno studio crossover con due gruppi di trattamento (4 cani maschi in ciascun gruppo). Per entrambi i gruppi, i cani erano a digiuno e pretrattati con famotidina, che innalza il pH gastrico. Entrambe le forme di dosaggio in compressa sono state testate alla potenza da 4 mg (dose equivalente umana (HED) di 12 mg). La Tabella N-1 e le FIGG. 11A-C forniscono i risultati.

Tabella N-1. Parametri farmacocinetici

	Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		C <sub>min</sub> (ng/mL)		T <sub>max</sub> (h) (mediana)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h·mL)		BA (%)		CV (%)
		Media	Dev std	Media	Dev std		Media	Dev std	Media	Dev std	
Compresa di tipo SDD, a digiuno, famo	4	161,83	110,04	5,39	3,65	1,5	907,99	203,12	100,00	n/d	22,37
Compresa di tipo base libera, a digiuno, famo	4	57,35	12,52	2,50	0,00	1,5	462,01	145,78	50,88	16,06	31,55

Come mostrato nella Tabella N-1, alla condizione del pH gastrico elevato, le compresse comprendenti BMS-986165 nella forma di base libera cristallina presentavano una C<sub>max</sub> più bassa e lo stesso T<sub>max</sub> mediano rispetto alle compresse comprendenti BMS-986165 nella forma di base libera amorfa in una dispersione solida. Anche l'area sottesa dalla curva (AUC), calcolata da 0 a 24 ore, era più bassa per le compresse di tipo base libera cristallina rispetto alle compresse di tipo SDD; questa differenza di AUC era statisticamente significativa (p<0,05). La variabilità per entrambe le forme di dosaggio era entro la variabilità tipicamente osservata per gli studi farmacocinetici nel cane.

Questi risultati dimostrano che, ad una dose da 4 mg (HED 12 mg) nella condizione di pH gastrico elevato, le compresse di BMS-986165 nella forma di base libera cristallina presentano una biodisponibilità di circa 50% rispetto a BMS-986165-01 SDD.



## Rivendicazioni

1. Forma di dosaggio di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide (BMS-986165), la forma di dosaggio comprendendo una dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica;

in cui la matrice polimerica comprende idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS); e

in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 3% - 80% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 97% - 20% p/p di HPMCAS.

2. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 1, in cui l'HPMCAS è HPMCAS di grado H.

3. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 1, in cui l'HPMCAS è HPMCAS di grado L.

4. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 1, in cui l'HPMCAS è HPMCAS di grado M.

5. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 4%-50% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 96%-50% p/p di HPMCAS.

6. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 5%-25% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 95%-75% p/p di HPMCAS.

7. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica è una dispersione essiccata a spruzzo.

8. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre un inibitore di cristallizzazione.

9. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 8, in cui l'inibitore di cristallizzazione è idrossipropil metilcellulosa acetato succinato (HPMCAS).

10. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica comprende una quantità di BMS-986165 amorfo che è almeno 10% p/p della dispersione, e la dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica comprende una quantità di BMS-986165 amorfo che non è più di 25% p/p della dispersione.

11. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 25% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 75% p/p di HPMCAS.

12. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a



HPMCAS nella dispersione è 20% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 80% p/p di HPMCAS.

13. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 10% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 90% p/p di HPMCAS.

14. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica comprende una quantità di BMS-986165 amorfo che è 15% p/p della dispersione.

15. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 15% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 85% p/p di HPMCAS.

16. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la forma di dosaggio è priva di BMS-986165 cristallino dopo una conservazione a 40°C/75% di umidità relativa per almeno tre mesi; o in cui la forma di dosaggio è priva di BMS-986165 cristallino dopo una conservazione a 40°C/75% di umidità relativa per almeno sei mesi.

17. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il BMS-986165 amorfo nella forma di dosaggio presenta una degradazione di meno di 5% quando la forma di dosaggio viene conservata a 40°C/75% di umidità relativa per almeno sei mesi.

18. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui almeno 80% del BMS-986165 amorfo all'interno della forma di dosaggio viene rilasciato entro 30 minuti dopo aver messo la forma di dosaggio in un mezzo avente un pH da 1 a 2; e/o in cui almeno 80% del BMS-986165 amorfo all'interno della forma di dosaggio viene rilasciato entro 30 minuti dopo aver messo la forma di dosaggio in un mezzo avente un pH da 6 a 7.

19. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la forma di dosaggio è una compressa contenente 12 mg di BMS-986165 amorfo.

20. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 19, in cui la compressa ha un peso di compressa che è non più di 400 mg.

21. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 19-20, in cui la forma di dosaggio presenta una biodisponibilità migliorata rispetto ad una forma di dosaggio alternativa comprendente 12 mg di 6-(ciclopropanammido)-4-((2-metossi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ammino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carbossammide cristallina.

22. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente inoltre cellulosa microcristallina,



lattosio, croscarmellosa, stearato di magnesio e diossido di silicio.

23. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, in cui la forma di dosaggio comprende:

20% p/p della dispersione di BMS-986165 amorfo disperso in una matrice polimerica, in cui la proporzione di BMS-986165 amorfo rispetto a HPMCAS nella dispersione è 15% p/p di BMS-986165 amorfo rispetto a 85% p/p di HPMCAS;

51,25% p/p di cellulosa microcristallina;

22% p/p di lattosio anidro;

5% p/p di croscarmellosa sodica;

0,75% p/p di stearato di magnesio; e

1% p/p di diossido di silicio.

24. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 23, in cui la forma di dosaggio viene realizzata con un processo comprendente una granulazione, e in cui la croscarmellosa sodica a 5% p/p è 1:1 intragranulare:extragranulare, e in cui lo stearato di magnesio a 0,75% p/p è 1:2 intragranulare: extragranulare.

25. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 23, in cui la forma di dosaggio viene realizzata con un processo comprendente una compressione diretta.

26. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23-25, in cui la forma di dosaggio comprende da 1 mg a 12 mg di BMS-986165 amorfo.

27. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23-26, in cui la forma di dosaggio è una compressa per la somministrazione orale.

28. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23-27, in cui la forma di dosaggio presenta una biodisponibilità migliorata rispetto ad una forma di dosaggio alternativa comprendente BMS-986165 cristallino quando la forma di dosaggio e la forma di dosaggio alternativa comprendono la stessa quantità di BMS-986165.

29. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 28,

in cui la biodisponibilità migliorata viene determinata con uno studio crossover su animali, o

in cui la biodisponibilità migliorata viene determinata confrontando, in un test di dissoluzione in vitro in fluido intestinale simulato in stato di digiuno biorilevante (FaSSIF) (pH 6,5) ad una temperatura di 37°C, usando palette e una velocità di rotazione di 75 rpm, la percentuale di BMS-



986165 dissolta dalla forma di dosaggio con la percentuale di BMS-986165 dissolta dalla forma di dosaggio alternativa.

30. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui la forma di dosaggio è una forma di dosaggio orale, e in cui, quando la forma di dosaggio orale viene somministrata ad un soggetto contemporaneamente ad un inibitore della pompa protonica, la biodisponibilità di BMS-986165 dalla forma di dosaggio orale differisce di non più di 25% dalla biodisponibilità di BMS-986165 dalla forma di dosaggio orale quando la forma di dosaggio orale viene somministrata al soggetto senza somministrazione contemporanea di un inibitore della pompa protonica, in cui la biodisponibilità di BMS-986165 dalla forma di dosaggio orale viene misurata dall'area sottesa dalla curva di una curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo.

31. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-18 e 23-29, in cui la quantità di BMS-986165 amorfo nella forma di dosaggio è 3 mg.

32. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 31, in cui la forma di dosaggio è una compressa avente un peso di compressa che è 100 mg.

33. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-18 e 23-29, in cui la quantità di BMS-986165 amorfo nella forma di dosaggio è 6 mg.

34. Forma di dosaggio secondo la rivendicazione 33, in cui la forma di dosaggio è una compressa avente un peso di compressa che è 200 mg.

35. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-18 e 23-29, in cui la quantità di BMS-986165 amorfo nella forma di dosaggio è 12 mg.

36. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, per l'uso in un metodo di trattamento di una malattia autoimmune o di una malattia autoinfiammatoria in un soggetto.

37. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 36, in cui il soggetto è un soggetto umano.

38. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 36 o la rivendicazione 37, in cui la malattia autoimmune o autoinfiammatoria è una malattia infiammatoria intestinale.

39. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 38, in cui la malattia infiammatoria intestinale è colite ulcerosa.

40. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 38, in cui la malattia infiammatoria intestinale è morbo di Crohn.

41. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 36 o la rivendicazione 37, in cui la malattia autoimmune o



autoinfiammatoria è psoriasi.

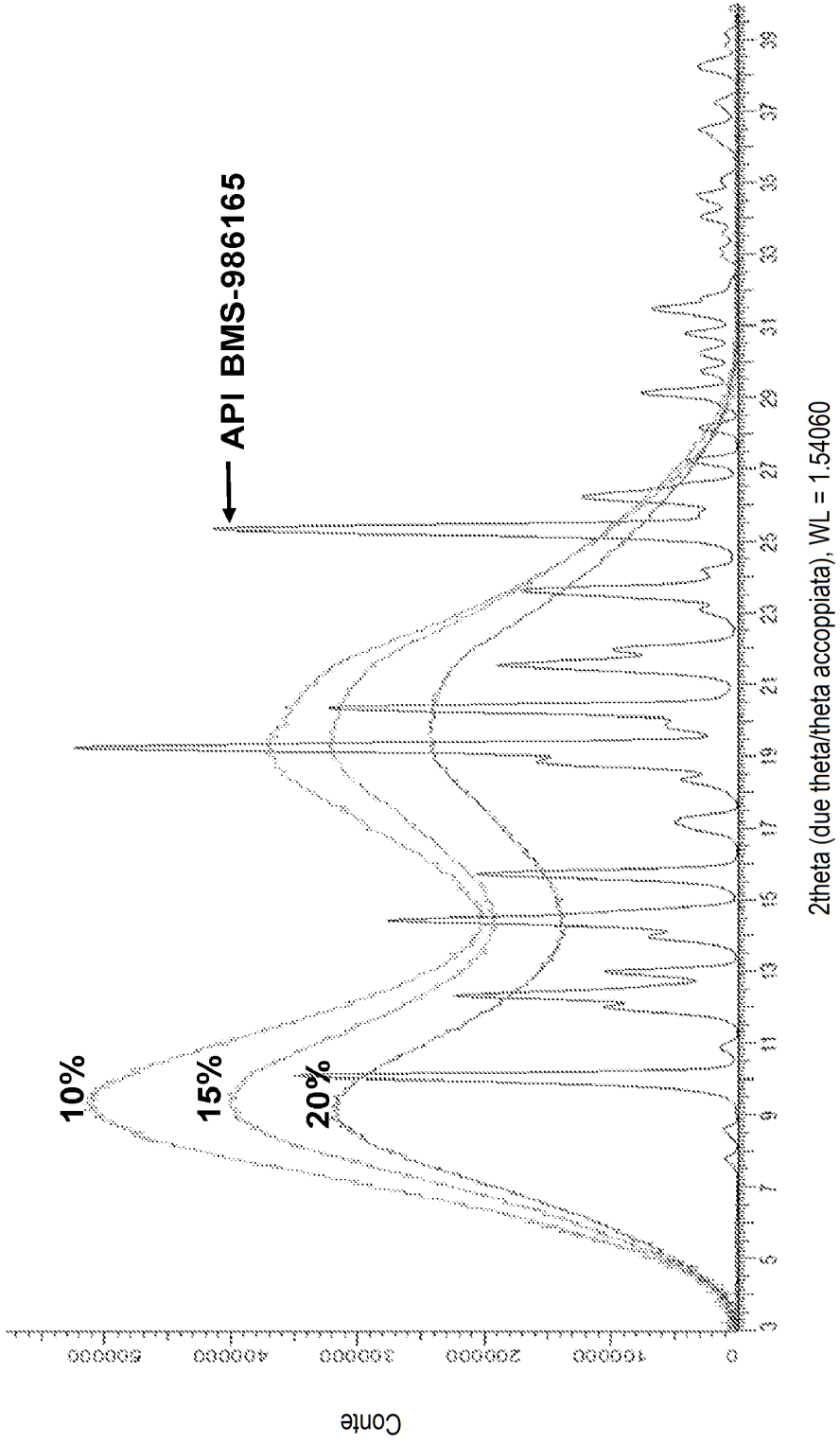
42. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 41, in cui la psoriasi è psoriasi a placche.

43. Forma di dosaggio per l'uso secondo la rivendicazione 36 o la rivendicazione 37, in cui la malattia autoimmune o autoinfiammatoria è artrite psoriasica.

\*\*\* \*\*

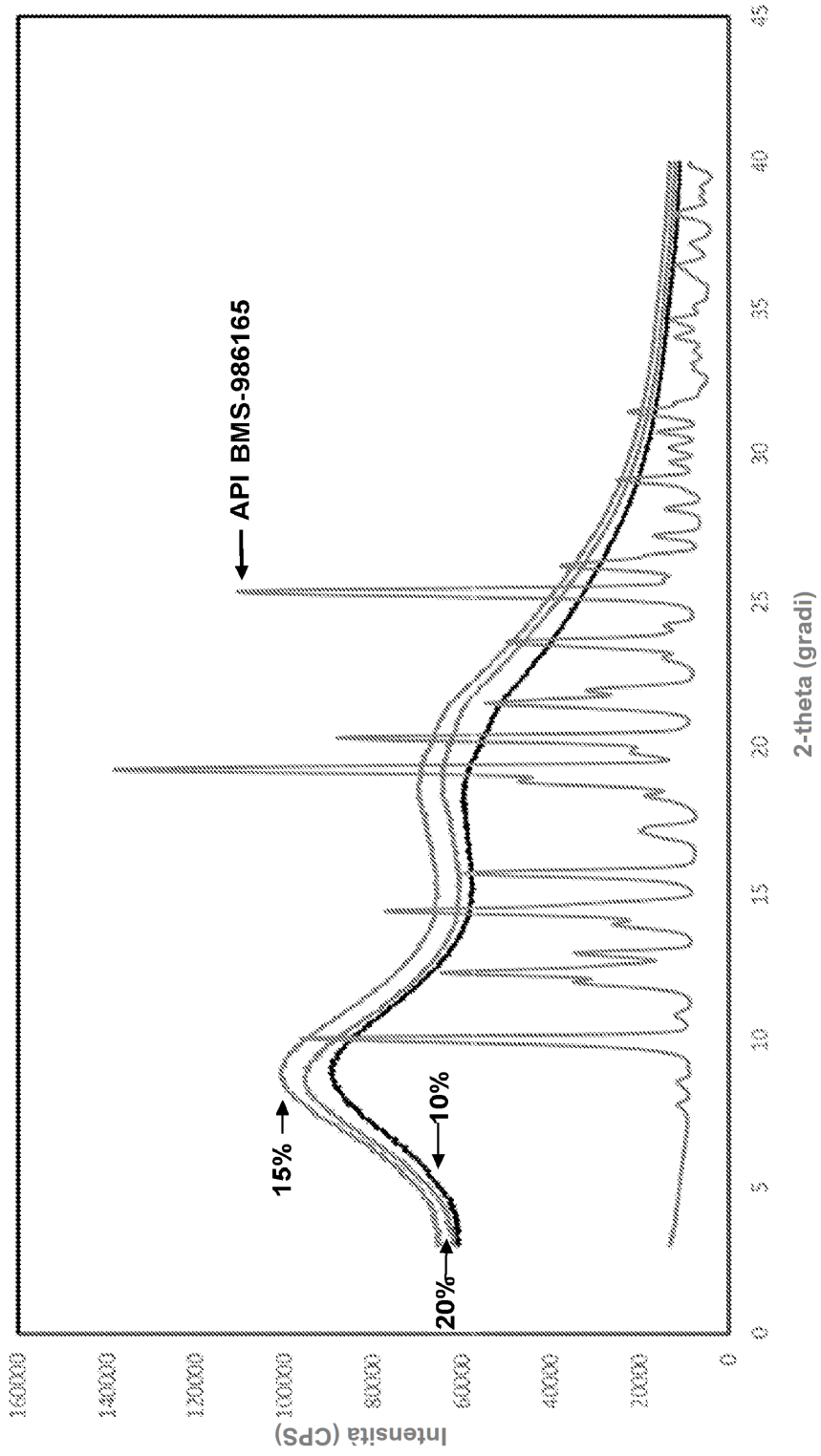
Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.





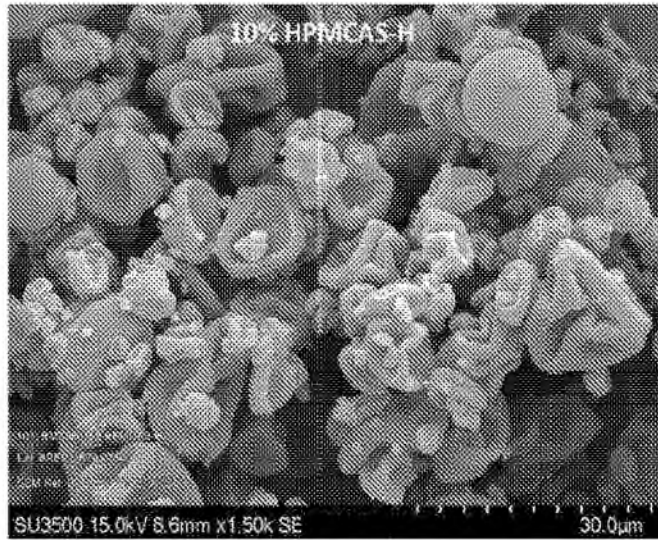
**FIG. 1A**

*Andreas Muehle*

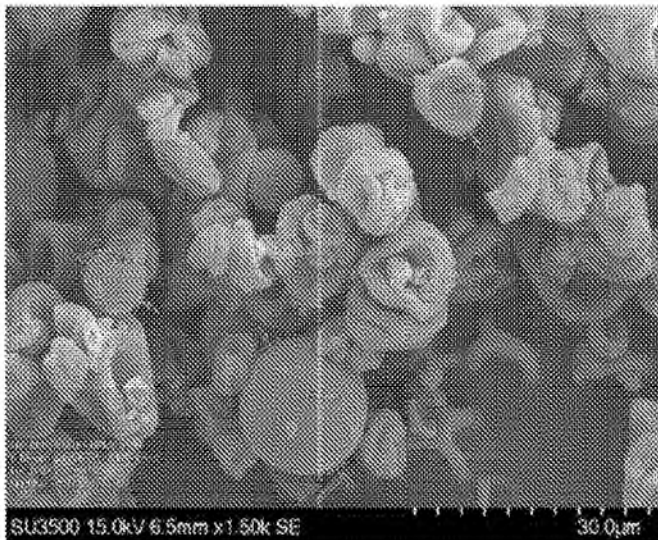


**FIG. 1B**

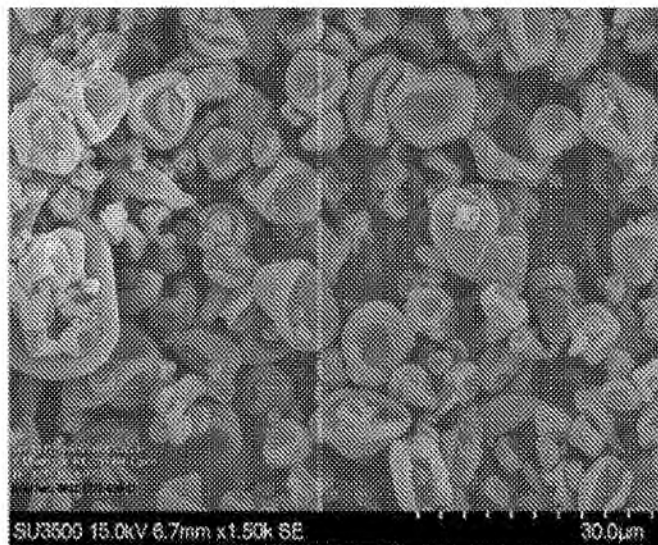
*Anshu Mishra*



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**



**FIG. 2C**

*Anshu Mishra*

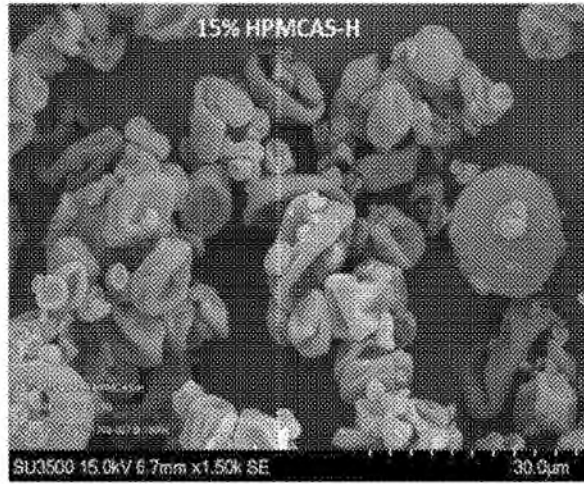


FIG. 3A

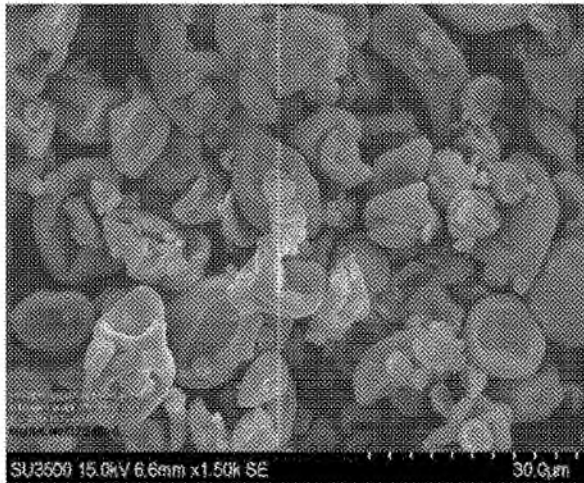


FIG. 3B

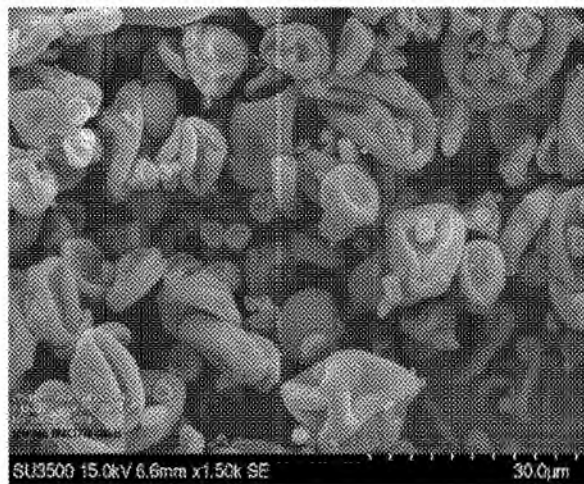
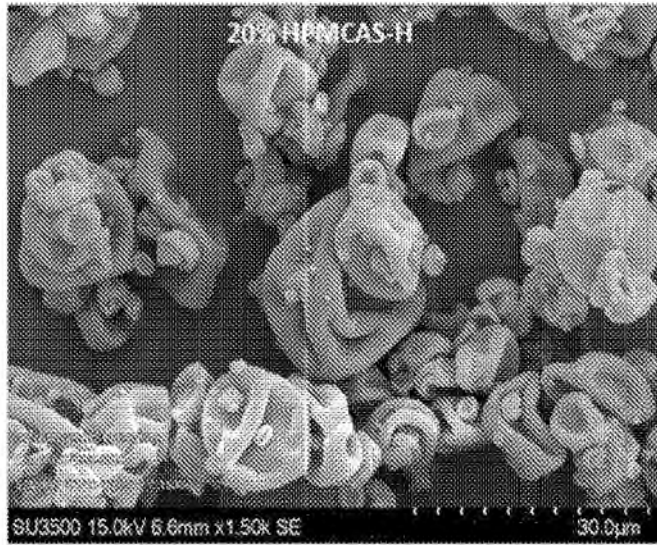
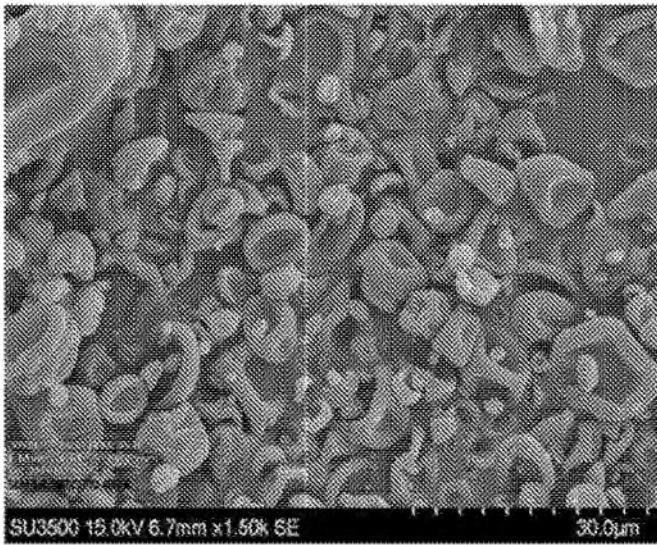


FIG. 3C

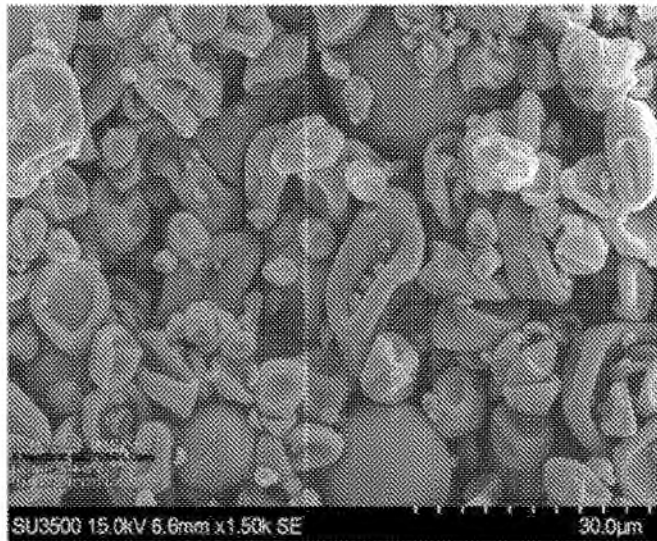
*Anshu Mishra*



**FIG. 4A**

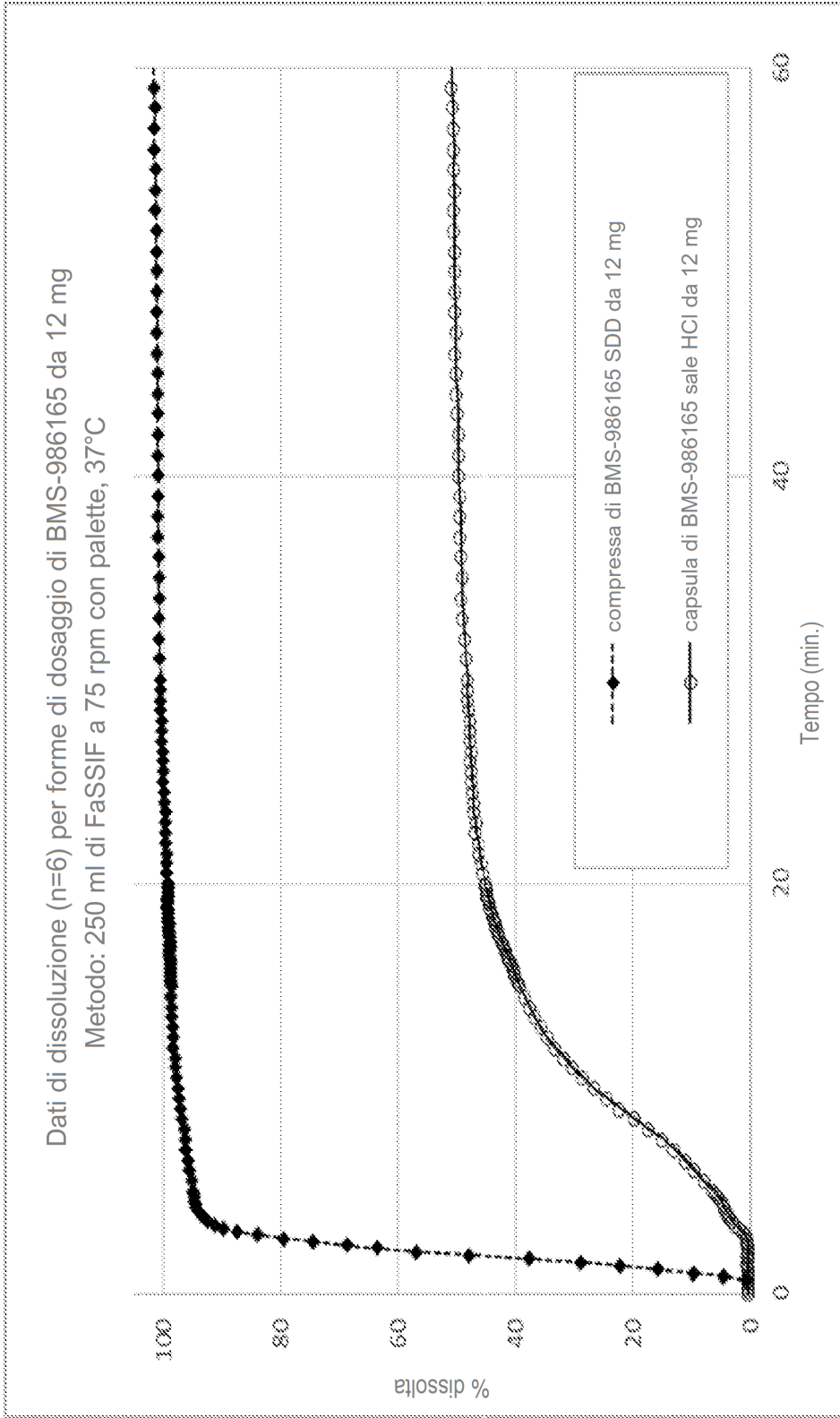


**FIG. 4B**

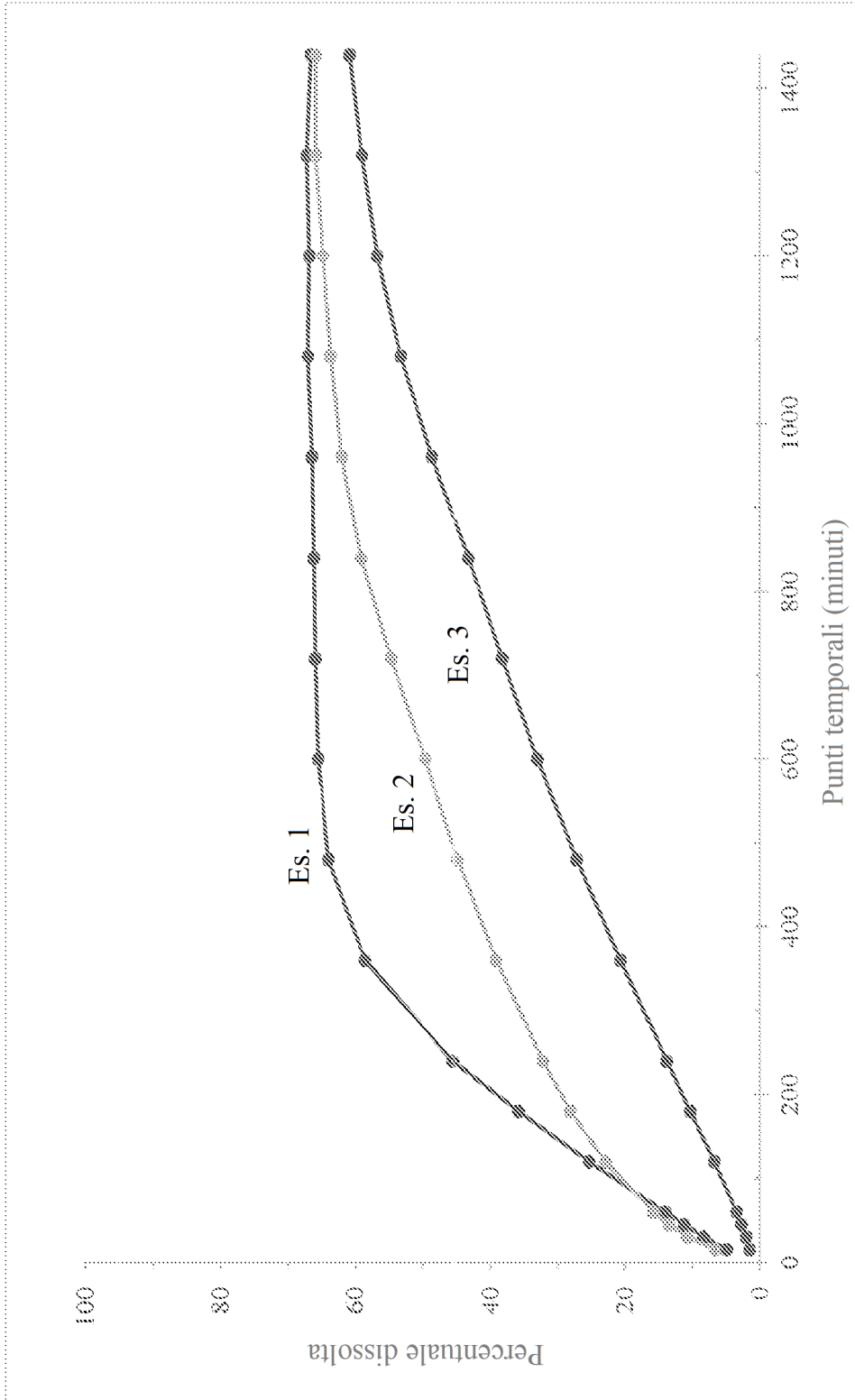


**FIG. 4C**

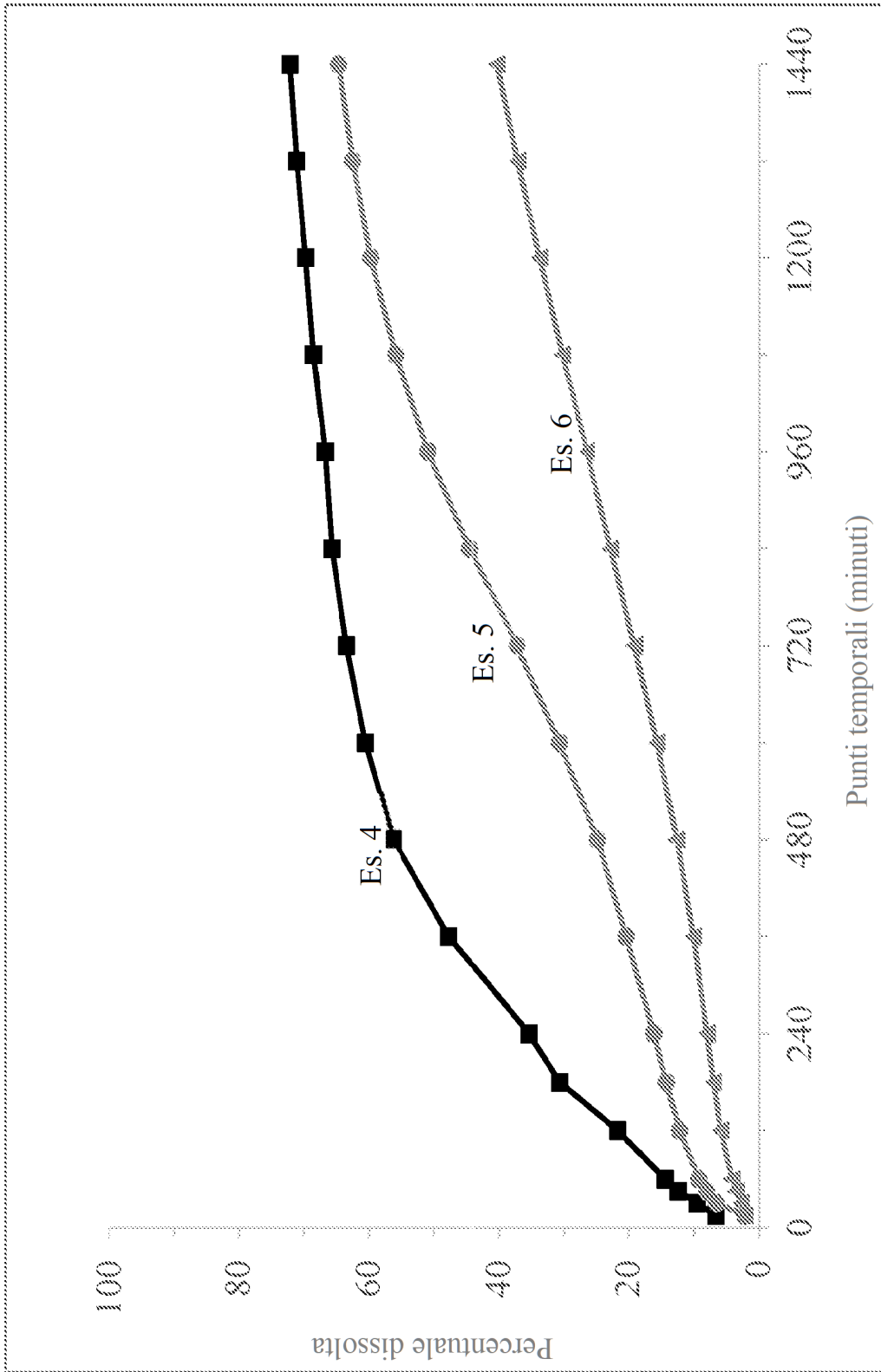
*Anshu Mishra*



**FIG. 5**

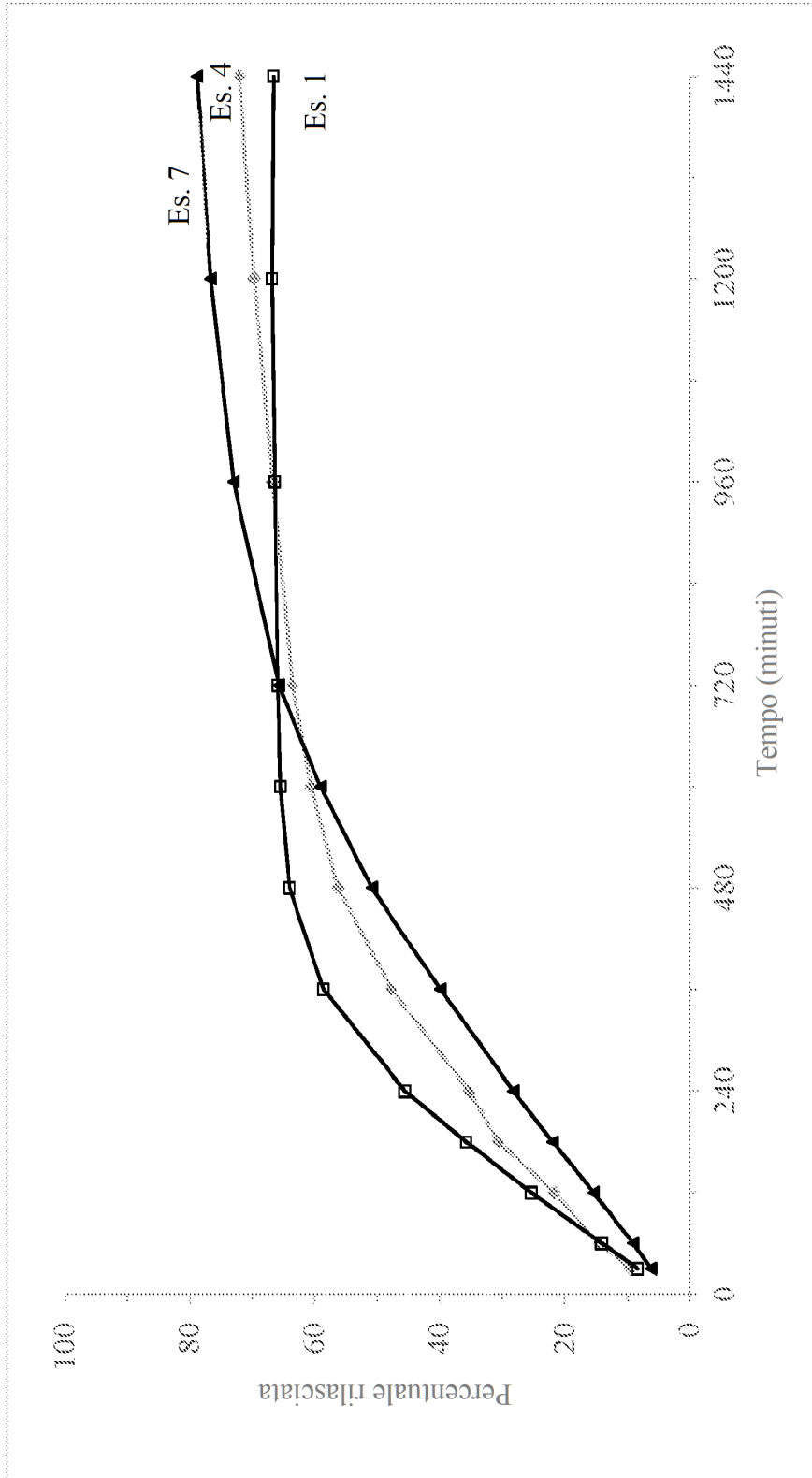


**FIG. 6**

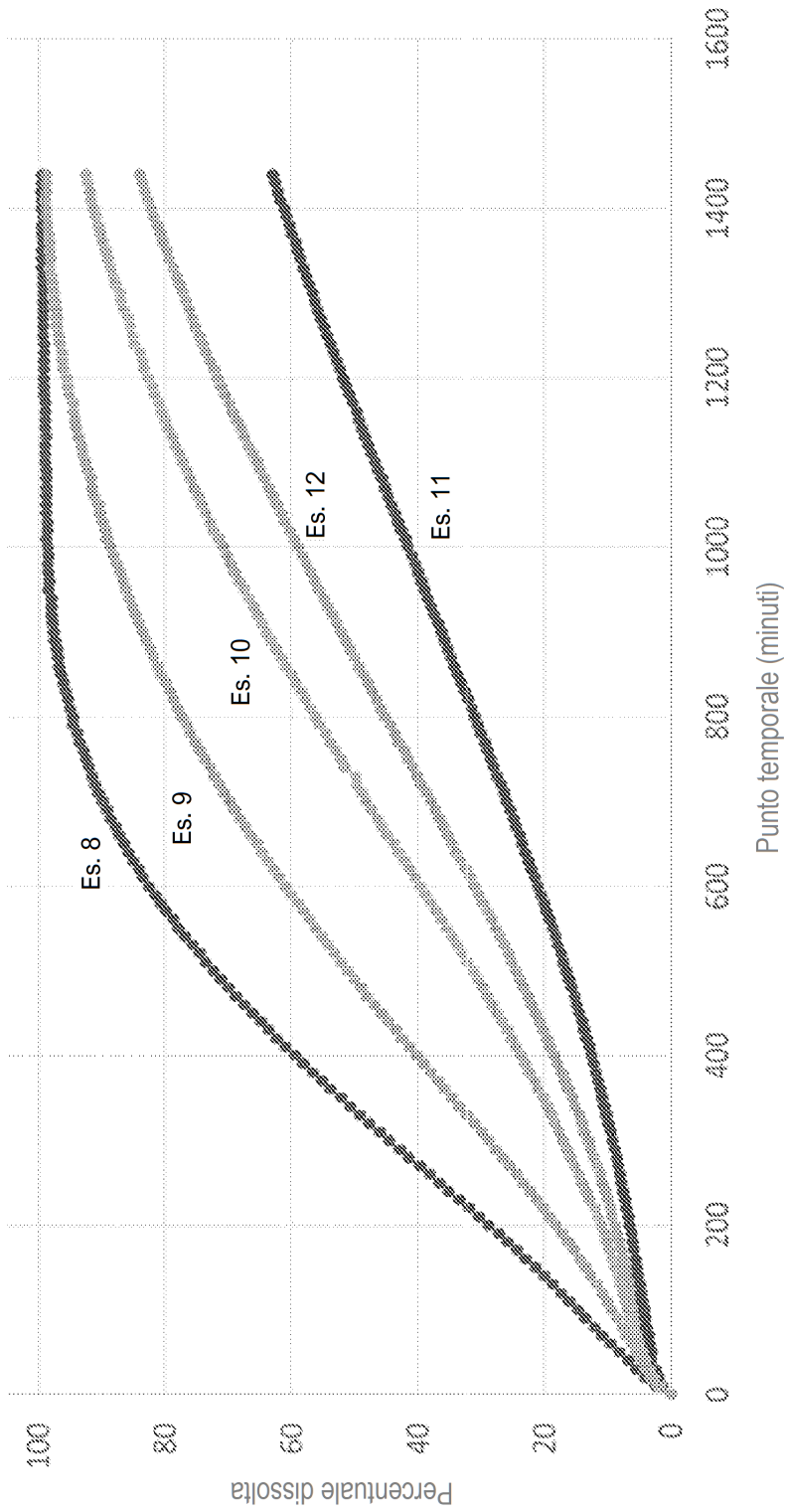


**FIG. 7**

*Andreas Muehle*



**FIG. 8**



**FIG. 9**

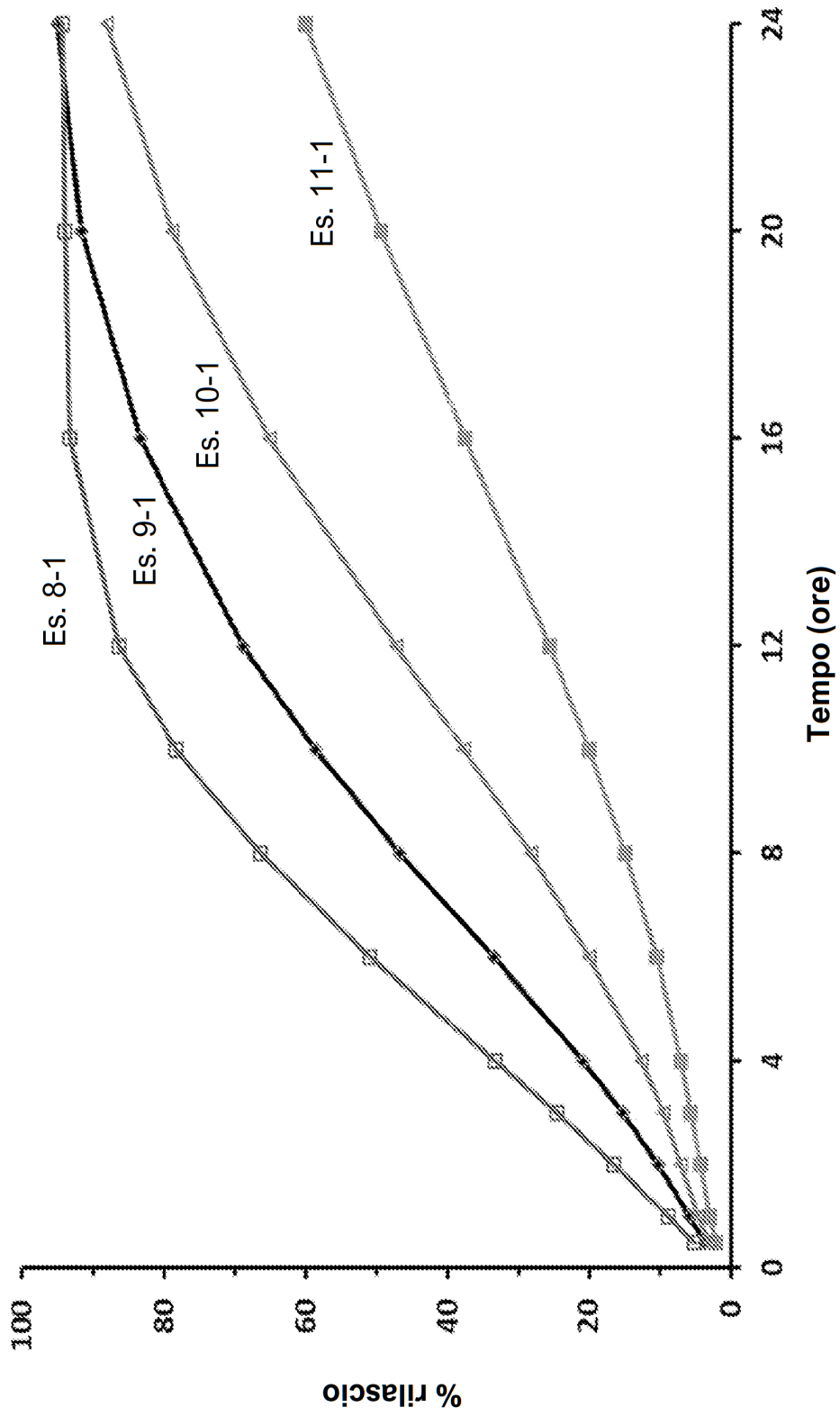
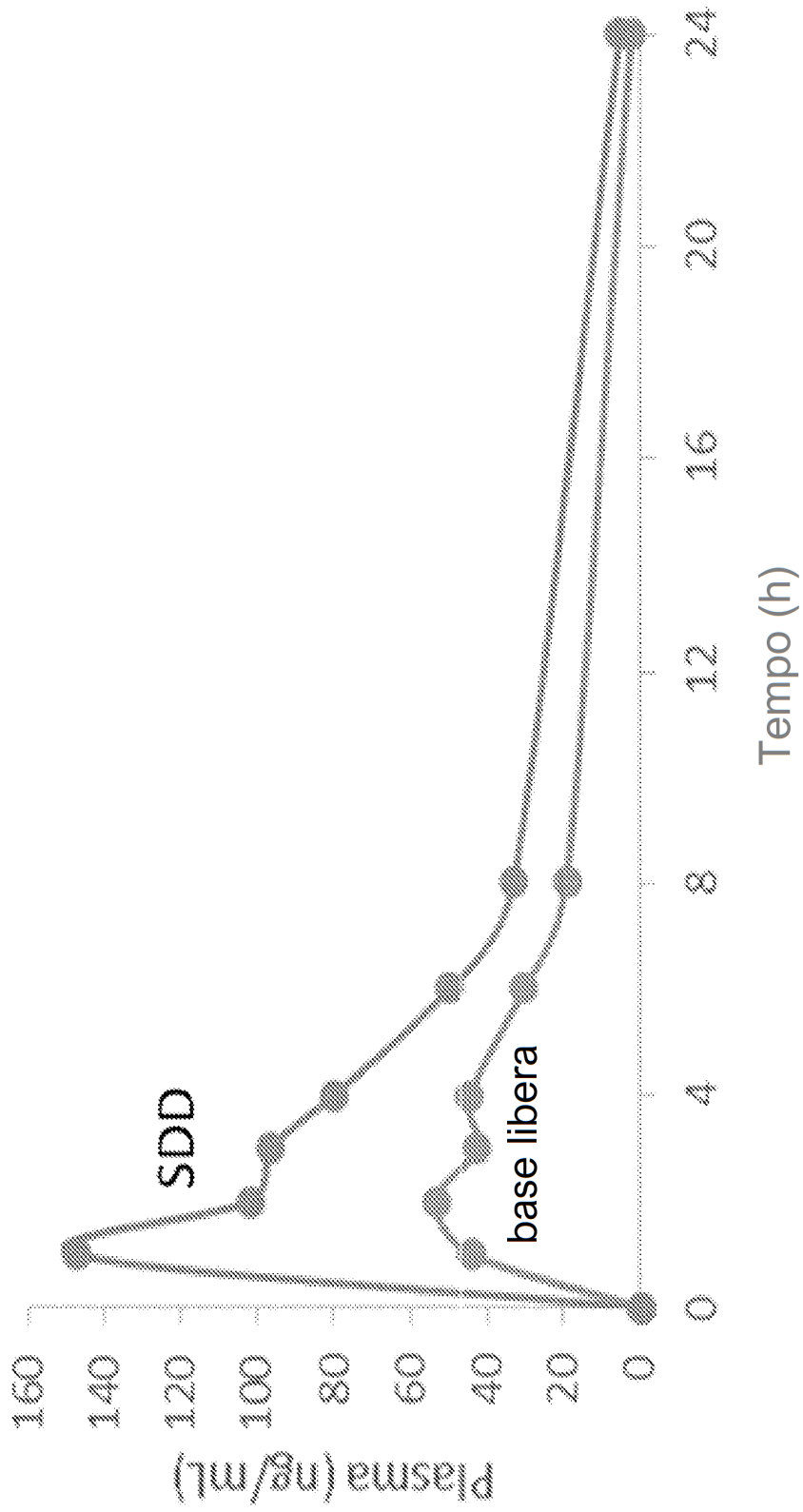


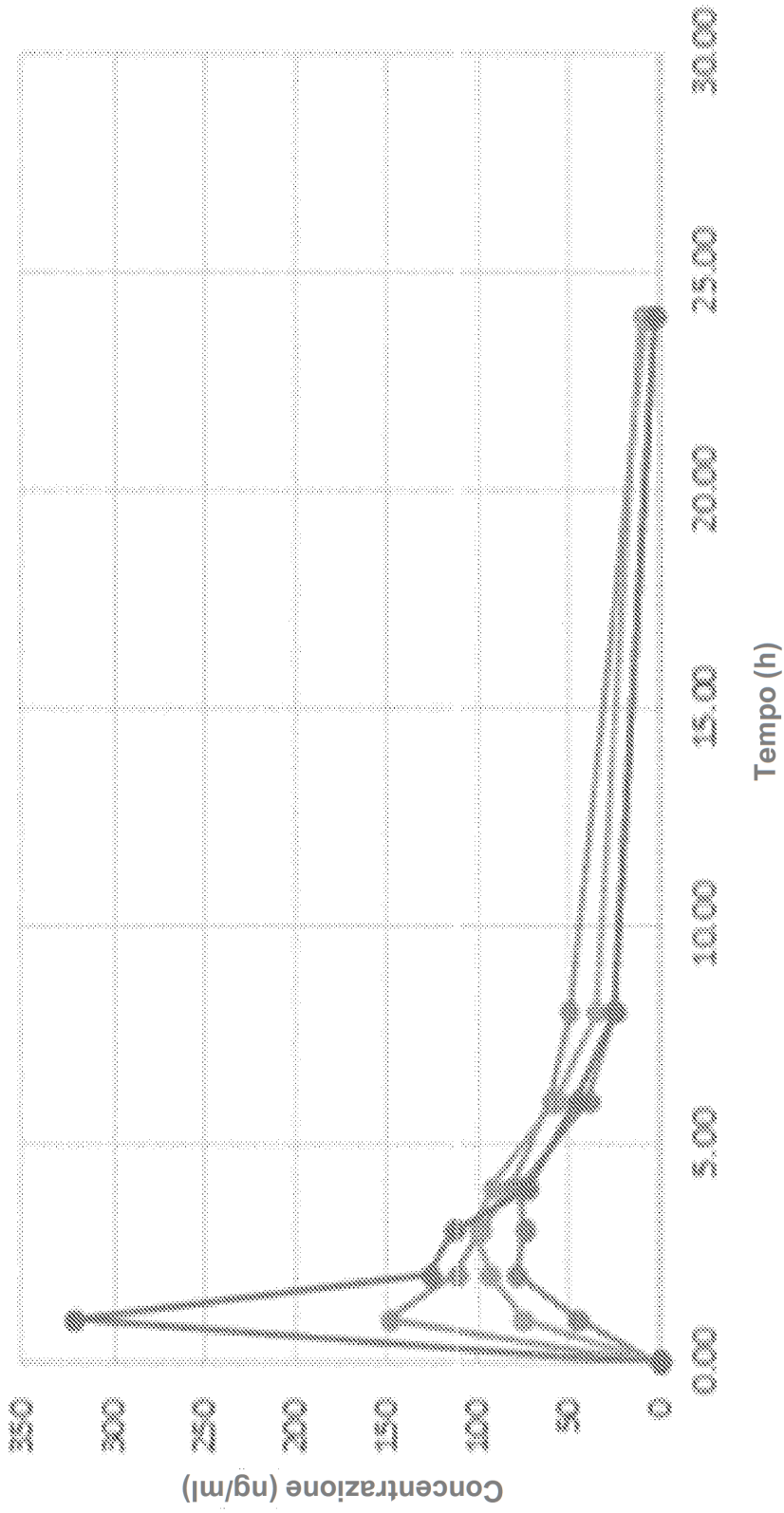
FIG. 10

*Andreas M. Schaefer*



**FIG. 11A**

*Anshu Mishra*



**FIG. 11B**

*Andhe Hussain*

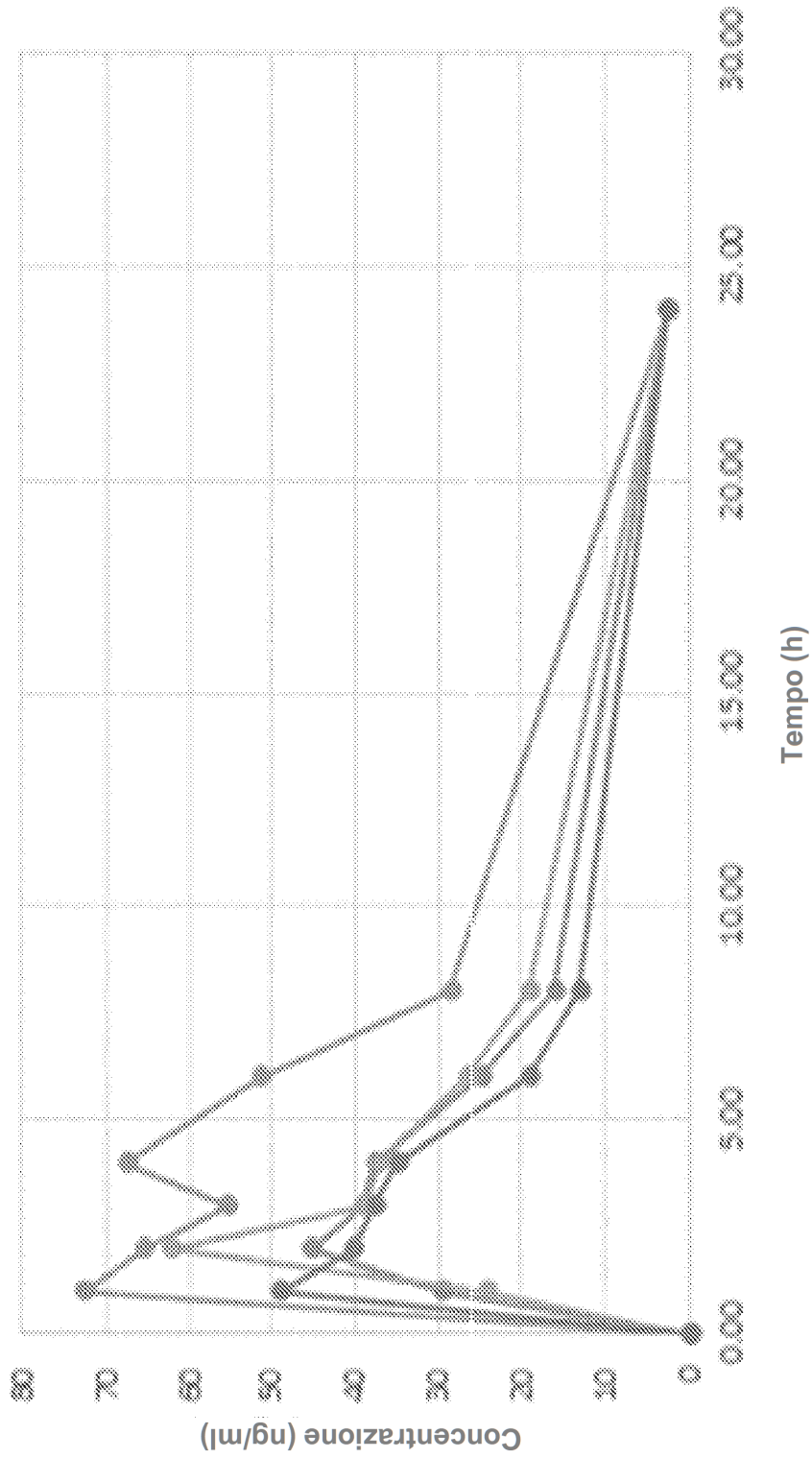


FIG. 11C

PER TRADUZIONE CONFORME