

OZET

5 BEYİN KANSERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILMAYA YÖNELİK AMORF KATI DİSPERSİYON

Beyin kanserinin tedavisi için bileşikler burada sağlanmıştır.
Beyin kanserinin tedavisi için bu bileşiklerden oluşan farmasötik
10 bileşimler de burada sağlanmıştır.

İSTEMLER

1. Erbb2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin kanseri tedavisinde kullanılmaya yönelik amorf N4-(4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil-4, 5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya amorf (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-metil-4, 5-di hi drooksazol-4-il)metanol ve bir dispersiyon polimeri içeren bir amorf katı dispersiyonu **olup, özelliği**; amorf katı dispersiyonun beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedaviden sonra kullanılmasıdır.
2. İstem 1'e göre amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; bir oral dozaj formu olarak uygulanmasıdır.
3. İstemler 2 veya 3'e göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; bir tablette bulunmasıdır.
4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; başka bir terapötik ajan ile kombinasyon halinde olmasıdır.
5. İstem 4'e göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **ol up, özelliği**; terapötik ajanın trastuzumab, kapesitabin, bevaci zumab, paklitaksel ve dosetaksel den seçilmesi dir.
6. İstem 1'e göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **ol up, özelliği**; beyin kanserine yönelik önceki tedavinin cerrahi müdahale, ışın tedavisi ve kemoterapi veya bunların karışımlarından seçilmesidir.
7. İstem 6'ya göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; beyin kanserine yönelik önceki tedavinin cerrahi müdahale, konvansiyonel harici ışın tedavisi, üç boyutlu konformal ışın tedavisi, yoğunluk modülasyonlu ışın tedavisi, stereotaktik radyocerrahi, fraksiyone stereotaktik ışın tedavisi, proton ışın tedavisi, dahili veya implant ışın tedavisi, temozol omi d, bevaci zumab, karmust in, lomust in, prokarbazin, vinkristin, tümör tedavi alanları tedavisi,

everolimus, prokarbazin, lomustin, cisplatin, karboplatin ve metotreksat veya bunların karışımlarından seçilmesidir.

8. İstem 1'e göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; meme kanserine yönelik önceki tedavinin cerrahi müdahale, sentinel lenf nodu biyopsisi, ardından cerrahi müdahale, ışın tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi ve hedef odaklı tedaviden seçilmesidir.

9. İstem 1'e göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; meme kanserine yönelik önceki tedavinin lumpektomi, kısmi mastektomi, segmental mastektomi, total mastektomi, modifiye radikal mastektomi, harici radyasyon, dahili radyasyon, metotreksat, paklitaksel albüminle stabilize edilmiş nanoparçacık formülasyonu, ado-trastuzumab emtansin, doksorubisini, floroürasil, everolimus, anastrozol, ekzemestan, kapesitabin, siklofosfamid, dosetaksel, epirubisini, ekzemestan, toremifen, fulvestrant, letrozol, gemesitabin, trastuzumab, ixabepilone, lapatinib, tamoksifen, pertuzumab ve toremifen veya bunların karışımlarından seçilmesidir.

10. İstem 1 ila 9'a göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; amorf N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin kullanılmasıdır.

11. İstem 10'a göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; amorf N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin'in günde iki kez 550 ila 650 mg arasında uygulanmasıdır.

12. İstemler 1 ila 9'un herhangi birine göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon **olup, özelliği**; amorf (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooksazol-4-il)metanol kullanılmasıdır.

13. İstem 12'ye göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon olup, özelliği; amorf (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4, 5-dihidrooksazol-4-il)metanol'ün günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1800 mg arasında uygulanmasıdır.

14. İstemler 1 ila 13'ün herhangi birine göre kullanıma yönelik amorf katı dispersiyon olup, özelliği; dispersiyon polimerinin vinil polimerleri ve kopolimerleri, vinilpirolidin vinilasetat kopolimeri ("PVP-VA"), polivinil alkol, polivinil alkol polivinil asetat kopolimerleri, polivinil pirolidin ("PVP"), akrilat ve metakrilat kopolimerleri, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri (Eudragit® gibi), polietilen polivinil alkol kopolimerleri, polioksietilen-polioksi propilen blok kopolimerleri (poloksamer olarak da adlandırılır), polietilen glikol, polivinil kaprolaktam ve polivinil asetat (Soluplus® gibi) oluşan graft kopolimer, hidroksi propil metil selüloz asetat ("HPMCA"), hidroksi propil metil selüloz ("HPMC"), hidroksi propil selüloz ("HPC"), metil selüloz, hidroksi etil metil selüloz, hidroksi etil selüloz, hidroksi etil selüloz asetat ve hidroksi etil etil selüloz gibi selülozik polimerleri, hidroksi propil metil selüloz asetat süksinat ("HPMCAS"), hidroksi propil metil selüloz ftalat ("HPMCP"), karboksimetil etil selüloz ("CMEC"), selüloz asetat ftalat ("CAP"), selüloz asetat süksinat ("CAS"), hidroksi propil metil selüloz asetat ftalat ("HPMCAP"), selüloz asetat trimelitat ("CAT"), hidroksi propil metil selüloz asetat trimelitat ("HPMCAT") ve karboksimetil selüloz asetat bütirat ("CMCAB") ve iki veya daha fazla bu tür polimerin karışımlarından seçilmesidir.

TARİFNAME

BEYİN KANSERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILMAYA YÖNELİK AMORF KATI DİSPERSİYON

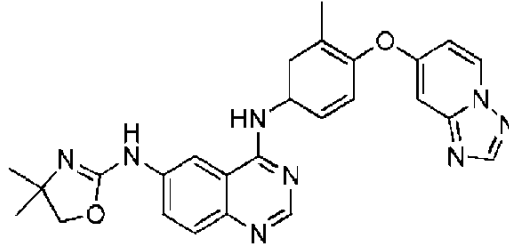
5

BULUŞUN GEÇMİŞİ

BULUŞUN ALANI

Mevcut buluş genellikle ErbB2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin
10 kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik N4-(4-
([1,2,4]Triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-
(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ile
ilgilidir.

TEKNİĞİN BİLİNER DURUMUNUN AÇIKLAMASI



15

yapısına sahip N4-(4-([1,2,4]Triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-
3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-
il)kinazolin-4,6-diamin ("ARRY-380" olarak da adlandırılır) WO
2007/059257'de tarif edilen selektif bir ErbB2 (HER2)
20 inhibiördür.

N4-(4-([1,2,4]Triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-
metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-
4,6-diamin hiperproliferatif hastalıklar, özellikle kanser ve
daha özel olarak metastatik meme kanseri, kolorektal kanser ve
25 tükürük bezi kanseri için insan klinik çalışmalarında test
edilmiştir (bkz. Koch, Kevin. "ARRY-380: A Selective, Oral HER2
Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors. " Amerikan Kanser
Araştırmaları Derneği 102. Yıllık Toplantısı, 3 Nisan 2011;
ayrıca şuradan da
30 ulaşılabilir: <http://www.arraybiopharma.com/documents/Publicat>

ion/ PubAttachment462.pdf). Victoria Dinkel ve diğ.: "Abstract
852: ARRY-380, a potent, small molecule inhibitor of ErbB2,
increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in
mice", Cancer Research, US, (20120415), cilt 72, no. 8 Ek, sayfa
5 852 - 852, ARRY-380' in ErbB2+ MBC (metastatik meme kanseri) beyin
metastazı olan hastalara fayda sağlayabileceğini belirten
preklinik ve klinik verileri gösterir.

ErbB2'nin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonunun, meme,
yumurtalık, mide, rahim, kolorektal ve küçük hücreli olmayan
10 akciğer kanseri gibi belirli kanserlerin patojenezinde ve
ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Meme kanseri hastalarında, beyin metastazları ErbB2+ meme
kanseri hastalarında önde gelen bir ölüm nedeni dir ve ciddi bir
karşılanmamış tıbbi ihtiyaçtır. ErbB2+ meme kanseri hastalarında
15 trastuzumab tedavisinden sonra beyin metastazı insidansı önemli
derecede artış gösterir. Sistemik hastalığa yönelik daha iyi
tedaviler nedeniyle kadınlar daha uzun yaşadığından beyin
metastazlarının insidansı artış gösterir.

Buna uygun olarak, beyin kanseri tedavisine ihtiyaç vardır.

20 **BULUŞUN ÖZETİ**

Mevcut buluş, ErbB2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun
neden olduğu beyin kanseri tedavisinde kullanılmaya yönelik
amorf

N4-(4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-
metilfenil)-N6-(4, 4-dimetil-4, 5-dihidrooksazol-2-il)ki nazol in-
25 4, 6-di amin veya amorf (2-((4-((4-
([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-
metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4, 5-
dihidrooksazol-4-il)metanol ve bir dispersiyon polimeri içeren

bir amorf katı dispersiyon sunar, burada amorf katı dispersiyon
30 beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedavi den sonra
kullanılır.

Mevcut tarifname ayrıca, bir memeliye terapötik olarak etkili
bir miktarda N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-
metilfenil)-N6-(4, 4-dimetil-4, 5-dihidrooksazol-2-il)ki nazol in-
35 4, 6-di amin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-

iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol uygulanmasını içeren bir memelide beyin kanserini tedavi etme yöntemi ni tarif eder.

Mevcut tarifname ayrıca, bir hastaya terapötik olarak etkili bir

- 5 mi ktarda N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di met il -4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4,6-di ami n veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol uygulanmasını içeren beyin
- 10 kanserine sahip bir hastada beyin kanserini n tedavi edilmesine yönelik bir yöntemi tarif eder.

Mevcut tarifname ayrıca, bu tür bir tedaviye ihtiyaç duyan bir memeli de beyin kanserini tedavi etmeye veya önlemeye yönelik bir yöntemi tarif eder, burada yöntem, söz konusu memeli ye terapötik

- 15 ol arak et ki li bi r mi ktarda N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di met il -4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4,6-di ami n veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol uygulanmasını içerir.
- 20

Mevcut tarifname ayrıca, beyin kanserinin tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di met il -4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4,6-di ami n veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-

- 25 ([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol kullanımını tarif eder.

Mevcut tarifname ayrıca, beyin kanserinin tedavisine yönelik N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di met il -4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4,6-di ami n veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-

- 30 ([1,2,4]triazol o[1,5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, farelerde intrakraniyal olarak implante edilen NCI-N87 hücrelerinin büyüme sonuçlarını gösterir.

5 Şekil 2, farelerde intrakraniyal olarak implante edilen NCI-N87 hücrelerinin ksenograft büyüme araştırmasının sonuçlarını gösterir.

Şekil 3, farelerde intrakraniyal olarak implante edilen NCI-N87 hücrelerinin ksenograft büyüme araştırmasının

10 sonuçlarını gösterir.

Şekil 4, farelerde beyin farmakokinetik araştırmasının plazma sonuçlarını gösterir.

Şekil 5, farelerde beyin farmakokinetik araştırmasının plazma sonuçlarını gösterir.

15 Şekil 6, farelerde intrakraniyal olarak implante edilen BT474 hücrelerinin ksenograft büyüme araştırmasının sonuçlarını gösterir.

Şekil 7, farelerde subkütan olarak implante edilen NCI-N87 hücrelerinin ksenograft büyüme araştırmasının sonuçlarını
20 gösterir.

MEVCUT BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Belirli uygulamalara detaylı olarak referanslar yapılacaktır.

25

TANIMLAR

"Yaklaşık" terimi burada, yaklaşık olarak, aşağı yukarı, kabaca ya da civarında anlamında kullanılır. "Yaklaşık" terimi sayısal
30 bir aralık ile birlikte kullanıldığında, o aralığı, sınırları yukarıda belirtilen sayısal değerlerin üstüne ve altına genişleterek modifiye eder. Genel olarak "yaklaşık" terimi burada, belirtilen değer üstündeki ve altındaki sayısal bir değeri %20'lik bir varyans ile modifiye etmek için kullanılır.

35 "Amorf" terimi, kristalin olmayan bir hal olan katı bir haldeki

katı anlamına gelir. Amorf katılar genellikle kristal benzeri kısa aralıklı moleküler düzenlemeye sahiptir, ancak kristalin katılarda bulunan uzun aralıklı moleküler paketleme düzenine sahip değildirler. Bir katı maddenin katı hal formu, polarize ışık mikroskopisi, x-ışını toz kırınımı, diferansiyel taramalı kal ori metre veya teknikte uzman kişilerce bilinen diğer standart tekni klerle belirlenebilir.

"Amorf katı dispersiyon" ifadesi, bir etkin maddeyi ve bir dispersiyon polimerini içeren bir katı anlamına gelir. Burada ele alınan amorf katı dispersiyon, etkin madde bileşeni ol arak amorf N4-(4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol ve bir di spersi yon polimerini içerir, burada amorf katı dispersiyon, önemli ölçüde bir amorf katı hal formunda etkin madde bileşeni içerir. Belirli somut gösterimlerde, önemli ölçüde amorf katı hal formu, en az %80 amorf etki n madde bileşeni anlamına gelir. Belirli somut gösterimlerde, önemli ölçüde amorf katı hal formu, en az %85 amorf etkin madde bileşeni anlamına gelir. Belirli somut gösterimlerde, önemli ölçüde amorf katı hal formu, en az %90 amorf etkin madde bileşeni anlamına gelir. Belirli somut gösterimlerde, önemli ölçüde amorf katı hal formu, en az %95 amorf etkin madde bileşeni anlamına gelir.

"Dispersiyon polimeri" ifadesi, bir katı dispersiyonun oluşturabileceği şekilde disperse edilecek N4-(4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol'e olanak sağlayan bir polimer anlamına gelir. Dispersiyon polimeri tercihen nötr veya baziktir. Di spersi yon polimeri iki veya daha fazla polimerin bir karışımını içerebilir. Dispersiyon polimerleri örnekleri

arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, vinil polimerleri ve kopolimerleri, vinilpirolidin vinilasetat kopolimeri ("PVP-VA"), polivinil alkol, polivinil alkol polivinil asetat kopolimerleri, polivinil pirolidin ("PVP"), akrilat ve metakrilat kopolimerleri, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimer (Eudragit® gibi), polietilen polivinil alkol kopolimerleri, polioksietilen-polioksi propilen blok kopolimerleri (poloksamer olarak da adlandırılır), polietilen glikol, polivinil kaprolaktam ve polivinil asetat (Soluplus® gibi) oluşan graft kopolimer, hidroksipropil metil selüloz asetat ("HPMCA"), hidroksipropil metil selüloz ("HPMC"), hidroksipropil selüloz ("HPC"), metil selüloz, hidroksietil metil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksietil selüloz asetat ve hidroksietil etil selüloz gibi selülozik polimerleri, hidroksipropil metil selüloz asetat süksinat ("HPMCAS"), hidroksipropil metil selüloz ftalat ("HPMCP"), karboksimetil etil selüloz ("CMC"), selüloz asetat ftalat ("CAP"), selüloz asetat süksinat ("CAS"), hidroksipropil metil selüloz asetat ftalat ("HPMCAP"), selüloz asetat trimelitat ("CAT"), hidroksipropil metil selüloz asetat trimelitat ("HPMCAT") ve karboksimetil selüloz asetat bütirat ("CMCAB") bulunur.

"Etkin madde bileşeni" terimi, katı dispersiyon N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-dimetil-4, 5-dihidroksazol-2-il)kinazolin-4, 6-diamin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4, 5-dihidroksazol-4-il)metanol bileşeni anlamına gelir.

"Memeli" terimi, burada tarif edilen bir hastalığa sahip veya hastalığı geliştirme risk taşıyan, sıcak kanlı bir hayvan anlamına gelir ve bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, insanlar dahil olmak üzere gine domuzlarını, köpekleri, kedileri, sıçanları, fareleri, hamsterları ve primatları içerir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, maddenin veya bileşimin kimyasal olarak ve/veya toksikolojik olarak, bir formülasyon içeren diğer maddelerle ve/veya bunlarla tedavi

edilen memeli ile uyumlu olduğunu belirtir.

"Katı dispersiyon" ifadesi, en az iki bileşen içeren katı haldeki bir sistem anlamına gelir, burada bir bileşen diğer bileşen boyunca disperse edilir. Burada ele alınan katı dispersiyon,

5 bir N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazol in-4,6-diamin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazol in-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooksazol-4-il)metanol bileşeni içerir, diğer bileşen
10 boyunca disperse edilen etkin madde bileşeni özellikle bir dispersiyon polimeridir.

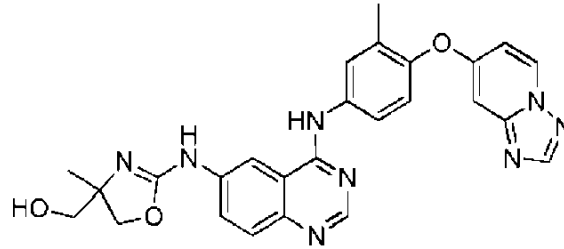
"Püskürtmeli kurutma" ifadesi, sıvı karışımları küçük damlacıklar halinde parçalara ayırma (atomizasyon) ve çözücünün damlacıklardan buharlaştırılması için güçlü bir itici kuvvetin
15 olduğu bir püskürtmeli kurutma aparatında çözücünün hızlı bir şekilde karışımdan çıkarılmasını kapsayan işlemler anlamına gelir. Püskürtmeli kurutma ifadesi konvansiyonel olarak ve kapsamlı biçimde kullanılır. Püskürtmeli kurutma işlemleri ve püskürtmeli kurutma ekipmanı genellikle Perry, Robert H. Ve Don
20 W. Green (eds.). Perry's Chemical Engineers' Handbook. New York: McGraw-Hill, 2007 (8. baskı)'da tarif edilir.

"Terapötik olarak etkili miktar" veya "etkili miktar" ifadeleri, bu tür bir tedaviye ihtiyaç duyan bir memeliye uygulandığında, (i) belirli hastalığı, durumu veya rahatsızlığı tedavi etmek
25 veya önlemek; (ii) belirli hastalık, durum veya rahatsızlığının bir veya daha fazla semptomunu hafifletmek, iyileştirmek veya ortadan kaldırmak veya (iii) burada tarif edilen belirli hastalık, durum veya rahatsızlığın bir veya daha fazla semptomunun başlangıcını önlemek veya geciktirmek için yeterli
30 olan burada tarif edilen bir bileşik miktarı anlamına gelir. Böyle bir miktara karşılık gelecek bir bileşik miktarı, belirli bileşik, hastalık durumu ve şiddeti, tedaviye ihtiyaç duyan memelinin kimliği (örneğin kilosu) gibi faktörlere bağlı olarak değişecektir, ancak yine de teknikte uzman bir kişi tarafından
35 her zaman belirlenebilmektedir.

"Tedavi etme" veya "tedavi" terimleri, terapötik, profilaktik, hafifletici veya önleyici tedbirlere karşılık gelir. Yararlı veya arzu edilen klinik sonuçlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, saptanabilir ya da saptanamayan olsa da semptomların hafifletilmesi, hastalığın boyutunun azaltılması, stabilize (diğer bir deyişle kötüleşmeyen) hastalık durumu, hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesi veya yavaşlatılması, hastalık durumunun iyileşmesi ya da hafifletilmesi ve (kısmen ya da tamamen) geriletilmesi yer alır. "Tedavi" ayrıca, tedavi görmemesi halinde beklenen sağkalıma kıyasla sağ kalımı uzatmak anlamına da gelebilir. Tedaviye ihtiyaç duyan kişiler, hali hazırda durum veya rahatsızlığı bulunanlar ile durum veya rahatsızlığa yatkın bireyleri ya da durum veya rahatsızlığın önleneyeceği durumda olanları da kapsar.

15 BEYİN KANSERİ TEDAVİSİ

Burada beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di metil-4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol i n-4,6-di ami n tari f edilir.



yapısına sahip (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol'ün ("AR00440993" olarak da adlandırılır) aktif bir ARRY-380 metaboliti olduğu bulunmuştur.

(2-((4-((4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n- 6-il)ami no)-4-metil-4,5-di hi drooksazol-4-il)metanol, ARRY-380 ya da lapatini b'den daha yüksek beyin penetrasyonuna sahiptir (bkz. Örnek 1). Bu aktif metabolit, ARRY-380'in oral yoldan uygulanmasından sonra

beyinde sürekli ilaç düzeylerinin korunmasına yardımcı olur,

bu da aktivitenin artmasına katkıda bulunabilir.

Mevcut tarifnamede, beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik

N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-

5 4, 6-di amin tarif edilir.

Mevcut tarifnamede, beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik

(2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-

di hi drooksazol -4-il)metanol tarif edilir.

10 Mevcut tarifnamede, beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik

N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-

4, 6-di amin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-

15 di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımları tarif edilir.

Mevcut tarifnamede, beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik

N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-

20 4, 6-diamin uygulanmasını içeren (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol tarif edilir.

Beyin kanseri anaplastik astrositom, anaplastik karışık gliyoma,

25 anaplastik oligoastrositoma, anaplastik oligodendroglioma, germinom, glioblastoma multiforme, gliyosarkom, düşük dereceli

astrositom, düşük dereceli karışık oligoastrositoma, düşük dereceli oligodendroglioma, merkezi sinir sistemi lenfoması,

medülloblastom, menenjiyom, pilositik astrositom, akustik nöroma

30 , kordoma, kraniyofarinjiyoma, beyin sapı gliomu, ependimoma, optik sinir gliomu, subependimoma, metastatik beyin tümörleri, pituitar tümörler, primitif nöroektodermal ve schwannomayı içerir.

Mevcut buluşta, beyin kanseri, ErbB2 aşırı ekspresyonunun veya

35 amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin

kanseridir, burada amorf katı dispersiyon, beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedaviden sonra kullanılır. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanseri, ErbB2 aşırı ekspresyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin kanseridir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanseri, ErbB2 amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin kanseridir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanseri, ErbB2 pozitif olan lokal veya metastatik beyin kanseridir.

Beyin kanseri gliyomalar, menenjiyomlar, pituitar adenomlar ve sinir kılıfı tümörlerini içerir. Beyin kanseri ayrıca anaplastik astrositom, anaplastik karışık gliyoma, anaplastik oligoastrositoma, anaplastik oligodendroglioma, germi nom, glioblastoma multiforme, gliyosarkom, düşük dereceli astrositom, düşük dereceli karışık oligoastrositoma, düşük dereceli oligodendroglioma, merkezi sinir sistemi lenfoması, medüloblastom, menenjiyom (özellikle WHO Derece II ve III) ve pilositik astrositomu içerir. Beyin kanseri ayrıca akustik nöroma, pilositik astrositom (WHO Derece I), düşük dereceli astrositom (WHO Derece II), anaplastik astrositom (WHO Derece III), glioblastoma multiforme (WHO Derece IV), kordoma, merkezi sinir sistemi lenfoması, kraniyofarinjiyoma, beyin sapı gliomu, ependimom, karışık gliom, optik sinir gliomu, subependimoma, medüloblastom, menenjiyom, metastatik beyin tümörleri, oligodendroglioma, pituitar tümörler, primitif nöroektodermal ve schwannomayı içerir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanseri ErbB2 pozitifdir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanserine ErbB2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu neden olur.

Belirli somut gösterimlerde, ErbB2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun neden olduğu beyin kanseri tedavisinde kullanılmaya yönelik amorf N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin veya amorf (2-((4-((4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidroksazol-4-il)metanol ve bir dispersiyon polimeri içeren

- amorf katı dispersiyon günde yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 2000 mg arasında uygulanır, burada amorf katı dispersiyon beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedaviden sonra kullanılır. Toplam dozun tek seferde uygulanması gerekmez. Belirli somut
- 5 gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1600 mg'dır. Belirli somut
- 10 gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1100 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1100 ila 1300 mg'dır. Belirli somut
- 15 gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1200 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1200 mg'dır.
- 20 Belirli somut gösterimlerde, amorf katı dispersiyon, günde iki kez yaklaşık 400 ila yaklaşık 800 mg uygulanır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 400 ila 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 400 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde
- 25 iki kez 400 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 550 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 550 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 600 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde
- 30 iki kez 600 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 600 mg'dır.
- 35 Belirli somut gösterimlerde, amorf katı dispersiyon, günde yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 2000 mg arasında uygulanır. Toplam dozun tek seferde uygulanması gerekmez. Belirli somut

gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 1800 mg'dır. Belirli somut

5 gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut

10 gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1100 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1100 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut

15 gösterimlerde, uygulama günde 1200 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1200 mg'dır.

Belirli somut gösterimlerde, katı amorf **dispersiyon**, günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 1000 mg uygulanır. Belirli somut

20 gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 750 mg'dır. Belirli somut

gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez

25 yaklaşık 200 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 400 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 400 ila 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 400 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut

30 gösterimlerde, uygulama günde iki kez 400 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 550 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 550 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 600 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut

35 gösterimlerde, uygulama günde iki kez 600 ila 650 mg'dır. Belirli

somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, Erbb2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin kanseri tedavisinde kullanılmaya yönelik bir amorf N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil-4, 5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4, 6-di ami n ve amorf (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-metil-4, 5-di hi drooksazol-4-il)metanol karışımı ve bir dispersiyon polimeri içeren amorf katı dispersiyon günde yaklaşık 0,1 ila yaklaşık 2000 mg arasında uygulanır, burada amorf katı dispersiyon beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedaviden sonra kullanılır. Toplam dozun tek seferde uygulanması gerekmez. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 25 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 1800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 800 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 800 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1100 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1100 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 ila yaklaşık 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1200 ila 1300 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde yaklaşık 1200 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde 1200 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, Erbb2 aşırı ekspresyonunun veya amplifikasyonunun neden olduğu lokal veya metastatik beyin kanseri tedavisinde kullanılmaya yönelik bir amorf N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-

(4,4-di metil-4,5-di hi drooksazol-2-il)ki nazol in-4,6-di ami n ve amorf (2-((4-((4-([1,2,4] triazol o[1,5-a] pi ri di n-7-il oksi)-3-met il fen il)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4,5-

di hi drooksazol-4-il)metanol karışımı ve bir dispersiyon polimeri

- 5 içeren amorf katı dispersiyon günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 1000 mg arasında uygulanır, burada amorf katı dispersiyon beyin veya meme kanserine yönelik önceki tedaviden sonra kullanılır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut
- 10 gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 750 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 100 ila yaklaşık 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 200 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez
- 15 yaklaşık 400 ila yaklaşık 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 400 ila 800 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 400 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 400 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama
- 20 günde iki kez yaklaşık 550 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 550 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez yaklaşık 600 ila yaklaşık 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 600 ila 650 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama
- 25 günde iki kez yaklaşık 600 mg'dır. Belirli somut gösterimlerde, uygulama günde iki kez 600 mg'dır.

Belirli somut gösterimlerde, amorf katı dispersiyon, bir oral dozaj formu olarak uygulanır.

- Katı dispersiyonlar genellikle etkin maddenin ve dispersiyon
- 30 polimerinin uygun bir çözücü içinde bir besleme çözeltisi oluşturmak üzere çözündürülmesiyle hazırlanır ve daha sonra besleme çözeltisi katı dispersiyonu oluşturmak (ve çözücüyü çıkartmak) üzere püskürtülerek kurutulabilir. Püskürtmeli kurutma bilinen bir işlemdir. Püskürtmeli kurutma genellikle bir
- 35 besleme solüsyonu hazırlamak üzere etkin madde bileşeninin ve

dispersiyon polimerinin uygun bir çözücü içinde çözündürülmesiyle gerçekleştirilir. Besleme çözeltisi bir atomizör aracılığıyla bir kurutma bölgesine pompalanabilir. Besleme çözeltisi, iki akışkanlı bir sonikleme nozulu, bir basınç nozulu, bir döner nozul ve bir iki akışkanlı sonik olmayan nozul gibi teknikte bilinen konvansiyonel yollarla atomize edilebilmektedir. Daha sonra çözücü, katı dispersiyonu oluşturmak üzere kurutma bölgesinde çıkarılır. Tipik bir kurutma bölgesi, parçacıkları kurutmak üzere basınçlı hava, azot, azot bakımından zengin hava veya argon gibi sıcak gazları kullanır. Kurutma bölgesinin büyüklüğü, parçacık özelliklerine veya verimine ulaşmak üzere ayarlanabilir.

Katı dispersiyon tercihen konvansiyonel püskürtmeli kurutma teknikleri ile hazırlanmakla birlikte eriyik çekme, dondurarak kurutma, döner buharlaştırma, tamburlu kurutma veya diğer çözücü çıkarma işlemleri gibi teknikte bilinen başka teknikler de kullanılabilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP, HPMCAS ve HPMC ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP, HPMCAS ve HPMC'den seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS Derece M, HPMC ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS Derece M ve HPMC'den seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP ve HPMCAS ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP ve HPMCAS'den seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP ve HPMCAS Derece M ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde,

dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP ve HPMCAS Derece M' den seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP ve

5 HPMC ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP, CAP ve HPMC' den seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP ve HPMC ve bunların

10 karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP ve HPMC' den seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP ve CAP ve

15 bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeri, HPMCP ve CAP' den seçilir. Belirli somut

gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 ve CAP ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli

20 somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 ve CAP' den seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, PVP-VA' dır.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, metilakrilik asit metil metakrilat kopolimeridir. Belirli somut

25 gösterimlerde, dispersiyon polimeri, Eudragit®' dir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, Eudragit® L100' dür.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, HPMCP' dir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, HPMCP H-55' dir.

30 Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, CAP' dir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, HPMCAS' dir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, HPMCAS Derece M' dir.

Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, tercihen nötr

35 veya bazıktır. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri

PVP-VA ve HPMC'den seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dispersiyon polimeri, HPMC'dir.

Uygun çözücüler, her iki etkin madde bileşeninin ve dispersiyon polimerin yeterli çözünürlüğe (1 mg/mL'den fazla çözünürlüğe)

5 sahip olduğu bir çözücü veya çözücü karışımıdır. Katı dispersiyonun her bir bileşeni (*diğer bir deyişle etkin madde* bileşeni ve dispersiyon polimeri) arzu edilen çözünürlüğü elde etmek için farklı çözücüler gerektiriyorsa bir çözücü karışımı kullanılabilir. Çözücü, 150°C veya daha düşük bir kaynama
10 noktası ile uçucu olabilir. Ayrıca, çözücünün nispeten düşük bir toksisiteye sahip olması ve dispersiyondan Uluslararası Harmonizasyon Komitesi ("ICH") yönergeleri için kabul edilebilir bir seviyeye çıkarılması gerekir. Çözücünün bu seviyeye çıkarılması, tepsili kurutma gibi bir sonraki işlem aşamasını
15 gerektirebilir. Uygun çözücü örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, metanol ("MeOH"), etanol ("EtOH"), n-propanol, izopropanol ("IPA") ve butanol gibi alkoller; aseton, metil etil keton ("MEK") ve metil izobutil keton gibi ketonlar; etil asetat ("EA") ve propil asetat gibi esterler; ve
20 tetrahidrofuran ("THF"), asetonitril ("ACN"), metilen klorür, toluen ve 1,1,1-trikloroetan gibi diğer çeşitli çözücüler bulunur. Dimetil asetat veya dimetilsülfoksit ("DMSO") gibi daha düşük uçuculuk çözücüler kullanılabilir. Dispersiyon polimeri ve etkin madde püskürtmeli kurutma işleminin uygulanabilmesi
25 için yeterince çözünür olduğu sürece çözücülerin su ile karışımları da kullanılabilir. Genel olarak, düşük çözünürlük ilaçlarının hidrofobik yapısı nedeniyle, sulu olmayan çözücüler kullanılabilir, bu da çözücünün ağırlıkça yaklaşık %10'dan daha az su içerdiği anlamına gelir.

30 Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü MeOH ve THF'den ve bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü yaklaşık 1:3'lük bir MeOH:THF çözücü sistemidir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü 1:3'lük bir MeOH:THF çözücü sistemidir.

35 Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü MeOH, THF ve su ve

- bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü MeOH, THF ve sudan seçilir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü yaklaşık 80:10:10'luk bir THF:MeOH:su çözücü sistemi dir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü 80:10:10'luk bir THF:MeOH:su çözücü sistemi dir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü yaklaşık 82:08:10'luk bir THF:MeOH:su çözücü sistemi dir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü yaklaşık 82,2:8,2:9,6'luk bir THF:MeOH:su çözücü sistemidir. Belirli somut gösterimlerde, uygun çözücü 82,2:8,2:9,6'luk bir THF:MeOH:su çözücü sistemi dir.
- Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %70 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %0,1 ila %70 arasında değişir.
- Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %60 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %1 ila %60 arasında değişir.
- Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %60 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %5 ila %60 arasında değişir.
- Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %55 ila yaklaşık %65 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %55 ila %65

arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %60'dır. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %60'dır.

Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %35 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %25 ila %35 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %30'dur. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %30'dur.

Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %45 ila yaklaşık %55 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %45 ila %55 arasında değişir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça yaklaşık %50'dir. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyondaki etkin madde bileşeni miktarı, dispersiyon polimerine göre ağırlıkça %50'dir.

Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyon bir amorf katı dispersiyondur. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyon oral yolla uygulanır. Belirli somut gösterimlerde, katı dispersiyon bir tablet içinde bulunur. Belirli somut gösterimlerde, amorf katı dispersiyon bir tablet içinde bulunur. Belirli somut gösterimlerde, amorf katı dispersiyon bir tablet formunda uygulanır.

Belirli somut gösterimlerde, beyin kanserinin amorf katı dispersiyon ile tedavisi, başka bir terapötik ajan ile kombinasyon halindedir. Bu tür terapötik ajanlar, tasarlanan

amaç için etkili miktarlarda uygun bir şekilde kombinasyon halinde mevcuttur. Bileşikler, tek bir farmasötik bileşimde birlikte, veya ayrı olarak uygulanabilir ve ayrı uygulandığında bu, herhangi bir sırada eş zamanlı veya sıralı olarak meydana gelebilir. Bu sıralı uygulama zaman açısından yakın veya uzak bir zaman içinde olabilir.

Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan, trastuzumab, kapesitabin, bevacizumab ve taksanlardan seçilir. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan, trastuzumab, kapesitabin, bevacizumab, paklitaksel ve dosetaksel den seçilir. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan trastuzumabdır. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan kapesitabindir. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan bevacizumabdır. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan paklitaksel dir. Belirli somut gösterimlerde, terapötik ajan dosetaksel dir.

Belirli somut gösterimlerde, önceki tedavi beyin kanserine yöneliktir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanserine yönelik önceki tedavi, cerrahi müdahale, ışın tedavisi ve kemoterapi veya bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, beyin kanserine yönelik önceki tedavi, cerrahi müdahale, konvansiyonel harici ışın tedavisi, üç boyutlu konformal ışın tedavisi, yoğunluk modülasyonlu ışın tedavisi, stereotaktik radyocerrahi, fraksiyone stereotaktik ışın tedavisi, proton ışın tedavisi, dahili veya implant ışın tedavisi, temozolomid, bevacizumab, karmustin, lomustin, prokarbazin, vinkristin, tümör tedavi alanları tedavisi, everolimus, prokarbazin, lomustin, cisplatin, karboplatin ve metotreksat veya bunların karışımlarından seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, önceki tedavi meme kanserine yöneliktir. Belirli somut gösterimlerde, meme kanserine yönelik önceki tedavi, cerrahi müdahale, sentinel lenf nodu biyopsisi, ardından cerrahi müdahale, ışın tedavisi, kemoterapi, hormon tedavisi ve hedef odaklı tedaviden seçilir. Belirli somut gösterimlerde, meme kanserine yönelik önceki tedavi, lumpektomi, kısmi mastektomi, segmental mastektomi, total mastektomi,

modifiye radikal mastektomi, harici radyasyon, dahili radyasyon, ado-trastuzumab emtansin, anastrozol, bevacizumab, kapesitabin, karpoplatin, siklofosfamid, darbepoetin alfa, daunorubisin, denosumab, dosetaksel, doksorubisin, epirubisin, epoetin alfa, eribulin, everolimus, ekzemestan, filgrastim, floroürasil, floksimesteron, fulvestrant, gemsitabin, goserelin, ixabepilon, lapatinib, letrozol, lökovorin, löprolid, megestrol, metotreksat, mitoksantron, mutamisin, paklitaksel, paklitaksel albüminle stabilize edilmiş nanoparçacık formülasyonu, pamidronat, pegfilgrastim, pertuzumab, raloksifen, tamoksifen, tiyotepa, toremifen, trastuzumab, trastuzumab emtansin, triptorelin, vinkristin, vinorelbin ve zoledronik asit veya bunların karışımlarından seçilir. Belirli somut gösterimlerde, meme kanserine yönelik önceki tedavi, bevacizumab, kapesitabin, karboplatin, siklofosfamid, daunorubisin, dosetaksel, doksorubisin, epirubisin, eribulin, everolimus, floroürasil, gemsitabin, ixabepilon, metotreksat, mitoksantron, mutamisin, paklitaksel, paklitaksel albümin ile stabilize edilmiş nanoparçacık formülasyonu, tamoksifen, trastuzumab, trastuzumab emtansin, vinkristin ve vinorelbin veya bunların karışımlarından seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, etkili miktar, terapötik olarak etkili bir miktardır.

Uygun taşıyıcılar ve eksipiyanlar, teknikte uzman kişilerce iyi bilinir ve ayrıntılı olarak, *örneğin*, Ansel, Howard C., ve diğ., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., ve diğ. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; ve Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 belgelerinde tarif edilir.

Farmasötik bileşimler ayrıca tamponlar, dispersiyon ajanları, yüzey aktif maddeler, ıslatıcı ajanlar, yağlayıcı ajanlar, emülgatörler, süspanse edici ajanlar, koruyucular, antioksidanlar, opaklaştırıcı (opaquing) ajanlar, yapışmayı

önleyiciler, işleme yardımcıları, renklendiriciler, tatlandırıcılar, koku verici ajanlar, lezzet verici ajanlar, seyrelticiler gibi bir ya da daha fazla ilave bileşeni ve ilacın *diğer bir deyişle* burada tarif edilen bir bileşiğın ya da

5 bunun farmasötik bileşiminin daha zarif bir şekilde sunumunu sağlayacak ya da farmasötik ürünün *diğer bir deyişle* ilacın üretimine yardımcı olacak diğer bilinen katkı maddelerini de içerebilir. Farmasötik bileşimin bileşenleri farmasötik olarak kabul edilebilir olmalıdır.

10 **Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:**

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-

15 il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %70'lik bir katı

20 di spersi yon;

(b) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %20'lik bir dağıtıcı;

(c) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;

25 (d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %10'luk bir yapışmayı önleyici madde;

(e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %10'luk bir yağlayıcı; ve

30 (f) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-

35

il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-

5 içeren ağırlıkça %1 ila %70'lik bir katı dispersiyon;

(b) ağırlıkça %0,1 ila %20'lik bir dağıtıcı;

(c) ağırlıkça %0,1 ila %25'lik bir ozmojen;

(d) ağırlıkça %0,1 ila %10'luk bir yapışmayı önleyici madde;

10 (e) ağırlıkça %0,1 ila %10'luk bir yağlayıcı; ve

(f) ağırlıkça %0,1 ila %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:

15 (a) N4-(4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-

il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-

20 di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %60'luk bir katı di spers iyon;

(b) ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %15'lik bir dağıtıcı;

25 (c) ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;

(d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;

(e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yağlayıcı; ve

30 (f) ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:

35

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-met il feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %25 ila %60'lık bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça %5 ila %15'lik bir dağıtıcı;
- (c) ağırlıkça %15 ila %25'lik bir ozmojen;
- 10 (d) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;
- (e) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yağlayıcı; ve
- (f) ağırlıkça %10 ila %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.
- Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin
- 15 tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:
- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-met il feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60'lık bir katı di spers i yon;
- 20 (b) ağırlıkça yaklaşık %5 ila yaklaşık %15'lik bir dağıtıcı;
- (c) ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;
- (d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;
- 30 (e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yağlayıcı; ve
- (f) ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.
- 35 Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin

tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren amorf katı dispersiyonu tarif eder:

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %40 ila %60'lık bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça %5 ila %15'lik bir dağıtıcı;
- (c) ağırlıkça %15 ila %25'lik bir ozmojen;
- (d) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;
- (e) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yağlayıcı; ve
- (f) ağırlıkça %10 ila %25'lik bir bağlayıcı / seyreltici.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren bir amorf katı dispersiyon sunar:

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %70'lik bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %20'lik bir dağıtıcı;
- (c) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;
- (d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %10'luk bir yapışmayı önleyici madde;
- (e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %10'luk bir yağlayıcı; ve
- (f) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %25'lik bir dolgu

maddesi .

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren amorf katı dispersiyonu tarif eder:

- 5 (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin veya (2-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4,5-
- 10 dihidrooksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %1 ila %70'lik bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça %0,1 ila %20'lik bir dağıtıcı;
- (c) ağırlıkça %0,1 ila %25'lik bir ozmojen;
- (d) ağırlıkça %0,1 ila %10'luk bir yapışmayı önleyici
- 15 madde;
- (e) ağırlıkça %0,1 ila %10'luk bir yağlayıcı; ve
- (f) ağırlıkça %0,1 ila %25'lik bir dolgu maddesi.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren bir amorf

- 20 katı dispersiyon sunar:
- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin veya (2-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-
- 25 metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidrooksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %60'lık bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10'luk bir dağıtıcı;
- 30 (c) ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;
- (d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;
- 35 (e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir

yağlayıcı; ve

(f) ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %25'lik bir dolgu maddesi.

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren amorf katı dispersiyonu tarif eder:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %25 ila %60'lık bir katı dispersiyon;

(b) ağırlıkça %1 ila %10'lık bir dağıtıcı;

(c) ağırlıkça %15 ila %25'lik bir ozmojen;

(d) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;

(e) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yağlayıcı; ve

(f) ağırlıkça %10 ila %25'lik bir dolgu maddesi.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren bir amorf katı dispersiyon sunar:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60'lık bir katı dispersiyon;

(b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %10'luk bir dağıtıcı;

(c) ağırlıkça yaklaşık %15 ila yaklaşık %25'lik bir ozmojen;

(d) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir

yapışmayı önleyici madde;

(e) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %3'lük bir yağlayıcı; ve

(f) ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %25'lik bir dolgu maddesi.

Bir başka somut gösterimde, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik amorf katı dispersiyon aşağıdakileri içerir:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %40 ila %60'luk bir katı dispersiyon;

(b) ağırlıkça %1 ila %10'luk bir dağıtıcı;

(c) ağırlıkça %15 ila %25'lik bir ozmojen;

(d) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yapışmayı önleyici madde;

(e) ağırlıkça %0,1 ila %3'lük bir yağlayıcı; ve

(f) ağırlıkça %10 ila %25'lik bir dolgu maddesi.

Belirli somut gösterimlerde, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik amorf katı dispersiyon, bir amorf

N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-diamin katı dispersiyonu içerir.

Belirli somut gösterimlerde, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik amorf katı dispersiyon, bir amorf (2-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridi n-7-iloksi)-3-

metilfenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol katı dispersiyonu içerir.

Belirli somut gösterimlerde, ozmojen, NaCl ve KCl ve bunların karışımlarından seçilir.

Belirli somut gösterimlerde, yağlayıcı magnezyum stearattır.

Belirli somut gösterimlerde, yapışmayı önleyici madde koloidal

silikon di oksittir.

Belirli somut gösterimlerde, bağlayıcı / seyreltici mikrokristalin selül ozdur. Belirli somut gösterimlerde, bağlayıcı / seyreltici hem bir bağlayıcı hem de bir seyreltici görevi görür.

Belirli somut gösterimlerde, bağlayıcı mikrokristalin selül ozdur.

Belirli somut gösterimlerde, seyreltici mikrokristalin selül ozdur.

10 Belirli somut gösterimlerde, dolgu maddesi lakt ozdur.

Belirli somut gösterimlerde, dağıtıcı, krospovidon ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3), ve bunların karışımlarından seçilir.

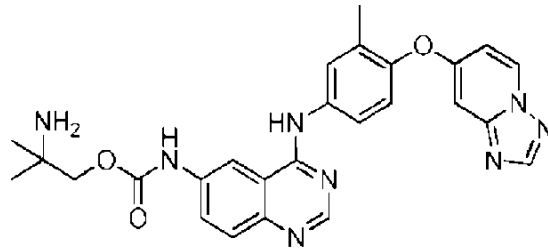
Belirli somut gösterimlerde, dağıtıcı, krospovidon ve sodyum bikarbonattan seçilir. Belirli somut gösterimlerde, dağıtıcı

15 sodyum bikarbonattır. Belirli somut gösterimlerde, dağıtıcı krospovondur.

Belirli somut gösterimlerde, bileşim sodyum bikarbonat içerir.

N4-(4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-

20 4,6-diamin, hidroliz ya da diğer yollarla bir karbamat safsızlığına yavaşça degrade olabilir:



Sodyum bikarbonat, karbamat safsızlığına olan degradasyonu yavaşlatmaya yardımcı olur. Sodyum bikarbonat ayrıca, tabletler

25 farklı nemlere maruz kaldığında, uygun bir tablet ayrışmasının sağlanmasına yardımcı olur.

Tarifi nimenin belirli yönleri, beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:

30 (a) N4-(4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-

metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroksazol-2-il)kinazoln-4,6-diamin veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol-5-yl)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazoln-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidroksazol-4-il)metanol veya bunların karışımları; ve
5 (b) sodyum bikarbonat.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik
10 bir bileşimi tarif eder:

(a) N4-(4-([1,2,4]triazol-5-yl)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroksazol-2-il)kinazoln-4,6-diamin veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol-5-yl)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazoln-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidroksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarını
15 içeren ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %70'lik bir katı dispersiyon; ve
(b) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %30'luk sodyum
20 bikarbonat.

Bir başka somut gösterimde, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşim aşağıdakileri içerir:

(a) N4-(4-([1,2,4]triazol-5-yl)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroksazol-2-il)kinazoln-4,6-diamin veya (2-((4-((4-([1,2,4]triazol-5-yl)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazoln-6-il)amino)-4-metil-4,5-dihidroksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarını
25 içeren ağırlıkça %1 ila %70'lik bir katı dispersiyon; ve
30 (b) ağırlıkça %0,1 ila %30'luk sodyum bikarbonat.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik
35

bir bileşimi tarif eder:

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-
il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
5 ([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %70'lik bir katı
di spers iyon;
- 10 (b) ağırlıkça yaklaşık %0,1 ila yaklaşık %30'luk sodyum
bi karbonat; ve
- (c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul
edilebilir ekspiyanlar ve taşıyıcılardır.

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin
15 t edavi si nde kul lanılmaya yönelik farmasötik bileşim
aşağıdakileri içerir:

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-
il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
20 ([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça %1 ila %70'lik bir katı dispersiyon;
- (b) ağırlıkça %0,1 ila %30'luk sodyum bikarbonat; ve
- 25 (c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul
edi lebi lir ekspiyanlar ve taşıyıcılardır.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin
tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik
bir bileşimi tarif eder:

- 30 (a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-
il)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il feni l)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-
35 di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını

içeren ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %60'lık bir katı dispersiyon; ve

(b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %15'lik sodyum bikarbonat.

5 Bir başka somut gösterimde, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşim aşağıdakileri içerir:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-

10 il)ki nazol in-4, 6-di amin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça %25 ila %60'lık bir katı dispersiyon; ve

15 (b) ağırlıkça %1 ila %15'lik sodyum bikarbonat.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik bir bileşimi tarif eder:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-

20 il)ki nazol in-4, 6-di amin veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)ki nazol in-6-il)amino)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içeren ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %60'lık bir katı

25 dispersiyon;

(b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %15'lik sodyum bikarbonat; ve

(c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler ve taşıyıcılardır.

30

Bir başka somut gösterim, istemlere göre beyin kanserinin tedavisinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşim aşağıdakileri içerir:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-

35

il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il fen il)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-

- 5 di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça %25 ila %60'lık bir katı dispersiyon;
(b) ağırlıkça %1 ila %15'lik sodyum bikarbonat; ve
(c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul
edilebilir eksipiyanlar ve taşıyıcılardır.

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin
10 tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik
bir bileşimi tarif eder:

- (a) N4-(4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il fen il)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-
il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
15 ([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il fen il)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60'lık bir katı
di spers iyon; ve
20 (b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %15'lik sodyum
bi kar bonat .

Bir başka somut gösterimde, istemlere göre beyin kanserinin
tedavisinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşim
aşağıdakileri içerir:

- 25 (a) N4-(4-([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il fen il)-N6-(4, 4-di met il -4, 5-di hi drooksazol -2-
il)ki nazol in-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]tri azol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-
met il fen il)ami no)ki nazol in-6-il)ami no)-4-met il -4, 5-
30 di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça %40 ila %60'lık bir katı dispersiyon; ve
(b) ağırlıkça %1 ila %15'lik sodyum bi karbonat .

Belirli somut gösterimler, istemlere göre beyin kanserinin
tedavisinde kullanılmaya yönelik aşağıdakileri içeren farmasötik
35 bir bileşimi tarif eder:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-
met i l feni l)-N6-(4, 4-di met i l -4, 5-di hi drooksazol -2-
i l)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-

5 met i l feni l)ami no)ki nazol i n-6-i l)ami no)-4-met i l -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60'lık bir katı
di spers i yon;

10 (b) ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %15'lik sodyum
bi kar bonat ;

(c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul
edilebilir eksipiyanlar ve taşıyıcılardır.

Bir başka somut gösterimde, istemlere göre beyin kanserinin
tedavisinde kullanılmaya yönelik farmasötik bileşim
15 aşağıdakileri içerir:

(a) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-
met i l feni l)-N6-(4, 4-di met i l -4, 5-di hi drooksazol -2-
i l)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-
([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-

20 met i l feni l)ami no)ki nazol i n-6-i l)ami no)-4-met i l -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını
içeren ağırlıkça %40 ila %60'lık bir katı dispersiyon;

(b) ağırlıkça %1 ila %15'lik sodyum bikarbonat;

25 (c) kalan ağırlık, diğer farmasötik olarak kabul
edilebilir eksipiyanlar ve taşıyıcılardır.

Amorf katı dispersiyon tercihen, terapötik olarak etkili bir
mi ktarda N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-

met i l feni l)-N6-(4, 4-di met i l -4, 5-di hi drooksazol -2-i l)ki nazol i n-
4, 6-di ami n veya (2-((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-
30 i l oksi)-3-met i l feni l)ami no)ki nazol i n-6-i l)ami no)-4-met i l -4, 5-
di hi drooksazol -4-il)metanol veya bunların karışımlarını içerir.

Bununla birlikte, bazı somut gösterimlerde, her bir tek doz,
terapötik olarak etkili bir mi ktardaki N4-(4-([1,
2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-i l oksi)-3-met i l feni l)-N6-(4, 4-

35 di met i l -4, 5-di hi drooksazol -2-i l)ki nazol i n-4, 6-di ami n veya (2-

((4-((4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazolin-6-il)amino)-4-metil-4,5-

dihidroooksazol-4-il)metanol veya bunların karışımlarının bir kısmını içerir, bu nedenle çoklu bileşim dozu gerekebilir (örneğin, terapötik olarak etkili bir miktar için iki veya daha fazla tablet gereklidir).

Dolayısıyla, bu uygulamada, farmasötik bileşimin terapötik olarak etkili bir miktar içerdiği belirtildiğinde, bileşimin bir doz (örneğin bir tablet) veya çoklu doz (örneğin iki tablet) olabileceği anlamına gelir.

ORNEKLER

Aşağıda tarif edilen Örneklerde, aksi belirtilmedikçe, tüm sıcaklıklar Celsius derece cinsinden verilmiştir.

Örnek 1

Intrakraniyal Olarak İmplant Edilmiş Çıplak Farelerde NCI-N87 Mi de Karsinomu Büyümesi

Tümör hücreleri (NCI-N87 mi de karsinomu hücreleri, NCI, Bethesda, MD) intrakraniyal enjeksiyon yoluyla doğrudan beyin içine çıplak BALB/c dişi farelere (Charles River Laboratories International, Inc.) implante edildi. Fareler dört gruba ayrıldı (N = 5) ve araç (salin), 1×10^5 tümör hücresi, $2,5 \times 10^5$ tümör hücresi veya 5×10^5 tümör hücresi ile enjekte edildi. Sonuçlar, Şekil 1'de gösterilmiştir. Beyin tümörü hücre yükü, NCI-N87 modelinde azalmış sağkalım ile ilişkiliydi.

Kan beyin bariyerinin (BBB) bozulması için izleyici olarak ^{14}C albumin ve pozitif kontrol olarak mannitol kullanılan bir pilot çalışmada, intrakraniyal inokülasyon prosedürünün kan beyin bariyerini mekanik olarak bozmadığı doğrulandı.

Ornek 2

Intrakraniyal Olarak İmplant Edilmiş Farelerde NCI-N87 Mi de

5 Karsinomu Ksenograft Büyümesini Önlenmesi (referans)

Anestezi uygulanmış çıplak BALB/c dişi fareleri (Taconic Laboratories Inc., Germantown, NY), lamba sütüründe intrakraniyal olarak insan tümör hücreleri (NCI-N87 mide karsinomui hücreleri, NCI, Bethesda, MD) ile aşılandı. Salin içindeki 5×10^5 hücre intrakraniyal enjeksiyon yoluyla implante edildi. Fareler, araç (asitleştirilmiş %30 Captisol®, pH yaklaşık 4,5), 50 mg/kg Iapatanib PO BID (%30 Captisol®) ve 75 mg/kg N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazol-4,6-diamin PO BID (asitleştirilmiş %30 Captisol®, pH yaklaşık 4,5) şeklinde üç gruba ayrıldı (N = 12). Dozlama, implantasyondan iki gün sonra başladı. İlaça bağlı kilo kaybı (yaklaşık olarak %5) gözlemlenmesi halinde doz gerektiği kadar azaltılmış olabilir. Fareler genel sağlık ve davranışsal/nörolojik etkiler için günde iki kez izlendi ve haftada iki kez vücut ağırlıkları (BW) belirlendi. İlk nörolojik problem veya %20'den fazla vücut ağırlığı kaybı belirtisinde, farelere CO₂ inhalasyonu ile ötanazi uygulandı. Analizler için beyin ve plazma toplandı. Şekil 2, hayatta kalan farelerin yüzdesini göstermektedir. Şekil 3,

N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazol-4,6-diamin'in beyindeki fosfo-ErbB2 / toplam ErbB2'yi önemli ölçüde azalttığını gösterir.

Ornek 3

30 Farelerde Beyin Farmakokinetik (PK) Çalışması (referans)

Çıplak dişi BALB/c farelerine tek bir PO dozu (doz hacmi 10mL/kg) Iapatanib (50 mg/kg, %30 Captisol®) ve N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazol-4,6-diamin uygulandı (75 mg/kg, %30 Captisol, bileşik tartılır ve 7,5 mg/mL

çözelti elde etmek üzere %30 Captisol® eklenir, daha sonra berrak, sarı bir çözelti oluşana dek 200 µL'lik artışla 5 N HCl eklenir). Fareler, gruplara ayrıldı ve PK'ları 4 zaman noktasında çalışıldı (0,5, 1, 2 ve 4 saat, her bir zaman noktası için grup başına 4 fare). Hayvanlara zaman noktalarında CO₂ inhalasyonu ile ötanazi uygulandı. Tam kan, kalp delme yoluyla (300 µL) çekildi ve etilendiami ntetraasetik asit ("EDTA") (37,5 µL, %1,5) içeren bir eppendorf tüpü içine yerleştirildi. Örnekler santrifüj edildi ve plazma boşaltıldı ve analitik kimyaya ulaştırılana kadar -20°C' de dondurul du. Beyi nler toplandı. Hayvanlar, 5-10 mL salin ile perfüze edil di ve beyi nler çıkarıldı, tartıldı ve DMPK analizi için sağlam bir hazırlık tüpüne yerleştirildi.

2-((4-((4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil fenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol ' üna]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil fenil)ami no)ki nazol i n-6-il)ami no)-4-metil -4, 5-di hi drooksazol -4-il)metanol ' ün beyi n penetrasyonu, lapatani b veya N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-il oksi)-3-metil fenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-diamin'den önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. Bileşiklerin plazma konsantrasyonu (µg/mL), Şekil 4 ve Tablo 1'de gösterilmiştir. Bileşiklerin beyin konsantrasyonu (ng/g), Şekil 5 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Beyin:plazma oranı sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1

	Ortal ama Plazma Konsantrasyonu (µg/mL)		
Zaman noktası	Lapatani b	ARRY-380	AR00440993
0, 5	1913, 75	3350, 00	20, 20
1	4310, 00	6417, 50	67, 33
2	1743, 75	6012, 50	134, 40
4	1942, 50	2640, 00	70, 43

Tablo 2

	Ortalama Beyin Konsantrasyonu (ng/g)		
Zaman noktası (saat)	Lapatani b	ARRY-380	AR00440993
0,5	44,92	122,38	BLQ
1	90,77	116,44	28,95
2	57,36	134,15	35,84

(devam)

	Ortalama Beyin Konsantrasyonu (ng/g)		
Zaman noktası (saat)	Lapatani b	ARRY-380	AR00440993
4	65,43	42,14	39,96

Tablo 3

Zaman noktası	Lapatani b	ARRY-380	AR00440993
0,5	0,026	0,048	-
1	0,022	0,048	2,083
2	0,039	0,021	0,480
4	0,038	0,019	1,311

Ornek 4

Intrakraniyal Olarak İmplant Edilmiş Farelerde BT474 Meme

5 Karsinomu Ksenograft Büyümesini Önlenmesi (referans)

Çıplak NCr dişi fareleri (Taconic Laboratories Inc., Germantown, NY) dört gruba ayrıldı (N = 13). BT-474 tümör hücresi i nokülasyonundan 1 gün önce 17 β -östradiol (0,5 mg)/progesteron (10 mg) pelletleri (35 günlük salım) implante edildi. Tümör hücreleri (1 X 10¹ BT474 meme karsinomu hücreleri, ATCC, Manassas, VA) farelere doğrudan intrakraniyal enjeksiyon yoluyla beyne implante edildi. Araç veya ilaçlarla tedavi, tümör hücresi implantasyonundan 2 gün sonra başladı. Farelere araç

(asitleştirilmiş %30 Captisol®, pH yaklaşık 4,5, 10 mL/kg, PO, BID), lapatanib (50 mg/kg, PO, BID, %30 Captisol®), neratinib (40 mg/kg, QD, PO, asitleştirilmiş %30 Captisol®) ve N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-

- 5 (4,4-di metil -4,5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol in-4,6-di ami n uygulandı (75 mg/kg, PO, BID, %30 Captisol, bileşik tartılır ve 7,5 mg/mL çözelti elde etmek üzere %30 Captisol® eklenir, daha sonra berrak, sarı bir çözelti oluşana dek 200 µL'lik artışla 5 N HCl eklenir). Fareler genel sağlık ve davranışsal/nörolojik
- 10 etkiler için her gün izlendi ve haftada iki kez vücut ağırlıkları belirlendi. İlk nörolojik problem veya %20'den fazla vücut ağırlığı kaybı belirtisinde, farelere CO₂ inhalasyonu ile ötanazi uygulandı. Analizler için beyin ve plazma toplandı. Şekil 6, hayatta kalan farelerin yüzdesi ni göstermektedir.

15 Örnek 5

Murin Ksenograft Modelinde N87 İnsan Mide Kanserinde Anti-Tümör Etkililiği (referans)

- Çıplak nu/nu dişi fareler (NCI, Bethesda, MD) beş gruba ayrıldı (N = 8). Tümör hücreleri (NCI-N87 mide karsinomu hücreleri, NCI,
- 20 Bethesda, MD 1 X 10²) sağ kenar üzerinde doğrudan subkütan enjeksiyon (100 µL) ile farelere implante edildi. İyi tümör alımını sağlamak için, hücreler %90'dan daha fazla hayatta kalabilir olmalıdır (bu nedenle, 1 x 10⁷ hücreler/mL'lik ilk hücre süspansiyonu, 1 x 10⁶ hücreleri enjekte / 100 µL için
- 25 enjekte edildi). Tümörlerin 150 ± 50 mm³'e büyümesine izin verildi. Tümör boyutu ölçüldü ve fareler tartıldı. Farelere araç (%30 Captisol®, 500 mL DI su içinde 150 g, PO, BID), lapatanib (50 mg/kg, PO, BID, %30 Captisol®), lapatanib (100 mg/kg, PO, BID, %30 CAPTISOL®), N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di metil -4,5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol in-4,6-di ami n (50 mg/kg, PO, QD, %30 Captisol) ve N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-di metil -4,5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol in-4,6-di ami n (100
- 30

mg/kg, PO, QD, %30 Captisol) uygulandı. Tümör hacmi ölçüldü. Farelerde kısmi yanıtların sayısı aşağıdaki şekilde olmuştur: Iapatanib (50 mg/kg) 0, Iapatanib (100 mg/kg) 1, ARRY-380 (50 mg/kg) 1, ARRY-380 (100 mg/kg) 4. Sonuçlar, Şekil 7'de gösterilmiştir.

Örnek 6

PVP-VA kullanılarak %30 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürtmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 30 N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-dimetil-4, 5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4, 6-diamin ve PVP-VA içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 22 mL/dakikalık bir akış hızında 100°C'lik bir giriş sıcaklığından, 35 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikinci kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi.

Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 19,6 gramını (%87,7 verim) verdi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Tablo 4'tedir. Çözücü kalıntısı analizi, dispersiyonun %0,5'den az THF'ye sahip olduğunu ve saptanabilir MeOH'ye sahip olmadığını gösterdi. Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspansiyon edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 63,46 µg/mL ve 245,05 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 52,50 µg/mL ve 204,12 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 7

Eudragit kullanılarak %30 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürtmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 30 N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]piridin-7-iloksi)-3-

metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve Eudragit L100 içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 22 mL/dakikalık bir akış hızında 100°C'lik bir giriş sıcaklığından, 35 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 18,6 gramını (%82,7 verim) verdi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Tablo 4'tedir. Çözücü kalıntısı analizi, dispersiyonun yaklaşık %4,5''lik THF'ye sahip olduğunu ve saptanabilir MeOH'ye sahip olmadığını gösterdi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspansiyon edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 22,70 µg/mL ve 71,06 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 9,26 µg/mL ve 35,49 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 8

HPMCP kullanılarak %30 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürtmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 30N4-(4-([1,2,4]triazol-5-il)piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve HPMCP H-55 içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 22 mL/dakikalık bir akış hızında 100°C'lik bir giriş sıcaklığından, 35 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi.

Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 20,3 gramını (%90,3 verim) verdi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Tablo 4'tedir. Çözücü kalıntısı analizi, dispersiyonun %0.5'den az THF'ye sahip olduğunu ve saptanabilir MeOH'ye sahip olmadığını gösterdi.

- 5 **Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da** gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 10 25,00 µg/mL ve 96,66 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 16,15 µg/mL ve 56,81 µg/mL*sa olmuştur.

Ornek 9

CAP kullanılarak %30 Katı Dispersiyon

- 15 Bir Buchi B-290 mini püskürtmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 30N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve CAP içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir 20 sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 22 mL/dakikalık bir akış hızında 100°C'lik bir giriş sıcaklığından, 35 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat 25 boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 20,0 gramını (%90,4 verim) verdi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Tablo 4'tedir. Çözücü kalıntısı analizi, dispersiyonun %0.5'den az THF'ye sahip olduğunu ve saptanabilir MeOH'ye sahip olmadığını gösterdi.
- 30 **Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da** gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 35 11,62 µg/mL ve 36,69 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri

için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 43,64 µg/mL ve 20,58 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 10

HPMCAS kullanılarak %30 Katı Dispersiyon

- 5 Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 30N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve HPMCAS Derece M içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü
- 10 sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 35 mL/dakikalık bir akış hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun
- 15 ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 163,19 miligramını (%48,3 verim) verdi. Fizikokimyasal analiz sonuçları Tablo 4'tedir. Çözücü kalıntısı analizi, dispersiyonun %0.5'den az THF'ye sahip olduğunu ve
- 20 saptanabilir MeOH'ye sahip olmadığını gösterdi.
- Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç
- 25 türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 19,04 µg/mL ve 68,09 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 13,50 µg/mL ve 51,74 µg/mL*sa olmuştur.

Tablo 4

Ornek	Polimer	API : Polimer	HPLC (%alan)	T _g (°C)	TGA kilo kaybı	(%) THL (w/w)	Higroskopisite (%80 RH' de % kilo değişimi)
6	PVP-VA	3:7	99,45	117	2,3	0,5	14,4
8	HPMCP H-55	3:7	97,30	149	1,7	0,3	7,5
10	HPMCAS	3:7		113	NA	NA	NA

Ornek 11

PVP-VA kullanılarak %60 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 60 N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve PVP-VA içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 35 mL/daki kalık bir akış hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 135,0 miligramını (%88,2 verim) verdi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspansiyon edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 34,80 µg/mL ve 133,76 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 21,88 µg/mL ve 84,43 µg/mL*sa

olmuştur.

Örnek 12

5 Eudragit kullanılarak %60 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 60N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve Eudragit L100 içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir spreysel çözeltisi konsantrasyonundan, 35 mL/dakikalık bir akış hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 88,1 gramını (%52,4 verim) verdi.

20 Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspansiyon edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 26,82 µg/mL ve 84,49 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 9,85 µg/mL ve 34,89 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 13

HPMCP kullanılarak %60 Katı Dispersiyon

30 Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 60N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve HPMCP H-55 içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir spreysel çözeltisi konsantrasyonundan, 35 mL/dakikalık bir akış

hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 98,0 miligramını (%58,0 verim) verdi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla, 32,21 µg/mL ve 38,28 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 9,96 µg/mL ve 38,28 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 14

CAP kullanılarak %60 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürtmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 60N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve CAP içeren bir katı dispersiyon hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 35 mL/dakikalık bir akış hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 74,9 miligramını (%44,6 verim) verdi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için C_{max} ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla,

51,98 µg/mL ve 144,91 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri için Cmax ve AUC, sırasıyla, 15,07 µg/mL ve 59,69 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 15

5 HPMCAS kullanılarak %60 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 60N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-

metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve HPMCAS Derece M içeren bir katı dispersiyon

10 hazırlandı. Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %5'lik bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 35

mL/dakikalık bir akış hızında 80°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul

basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik

15 bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 16 saat boyunca 40°C'de vakum

altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 113,3 miligramını (%44,6 verim) verdi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da

20 gerçekleştirildi. Katı dispersiyon H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili

yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Toplam ilaç türleri için Cmax ve AUC (koloidal + serbest), sırasıyla,

26,45 µg/mL ve 96,21 µg/mL*sa olmuştur. Serbest ilaç türleri

25 için Cmax ve AUC, sırasıyla, 10,96 µg/mL ve 42,83 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 16

30 PVP-VA kullanılarak %50 Katı Dispersiyon

Bir Buchi B-290 mini püskürmeli kurutucu kullanılarak ağırlıkça yüzde 50 N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-

metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooksazol-2-il)kinazolin-4,6-diamin ve PVP-VA içeren bir katı dispersiyon hazırlandı.

Katı dispersiyon, bir MeOH:THF (1:3) çözücü sistemden, %3,9'luk bir sprey çözeltisi konsantrasyonundan, 30 mL/dakikalık bir akış hızında 100°C'lik bir giriş sıcaklığından, 40 m³/saatlik kurutma gazı akış hızından, 80 psig'lik nozul basıncından, 0,66 m³/saatlik nozul gaz akışından ve 1,5 mm'lik bir nozul tipinden püskürtülerek kurutuldu. Dispersiyonun ikincil kurutulması, yaklaşık 72 saat boyunca 50°C'de vakum altında gerçekleştirildi. Püskürtmeli kurutma, katı dispersiyonun 28,7 gramını (%72,7 verim) verdi.

10 Örnek 17

Farmasötik Bileşim 1

Örnek 6 ila 16'nın herhangi birinin katı dispersiyonlarını içeren tabletler konvansiyonel bir şekilde hazırlanabilir:

Fonksiyon	İçerik	Karışımın % ' si
API	Örnek 16'da hazırlanan şekilde katı dispersiyon	50
Dağıtıcı	Krospovidon – Polylactone®	6
Osmojen	NaCl	5
Osmojen	KCl	5
Yapışmayı önleyici madde	Kolloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25
Granül dışı		
Bağlayıcı / Seyreltici	Mikrokristalin selüloz – Avicel®	19,25
Osmojen	NaCl	4,625
Osmojen	KCl	4,625
Dağıtıcı	Polylactone	4
Yapışmayı önleyici madde	Kolloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25

Bir preparasyonda, tabletler bir tablet kaplama olarak ağırlıkça %3'te OPADRY II 85F92727 kullanılarak yapılmıştır. Tabletler 150 mg API içermiştir.

5 Örnek 18

Farmasötik Bileşim 2

Örnek 2 ila 12'nin herhangi birinin katı dispersiyonlarını içeren tabletler konvansiyonel bir şekilde hazırlanabilir:

Fonksiyon	İçerik	Karışımın %' si
API	Örnek 16'da hazırlanan şekilde katı dispersiyon	50
Dağıtıcı	Krospovidon - Polylactone®	6
Dağıtıcı	NaHCO ₃	3

(devam)

Fonksiyon	İçerik	Karışımın %' si
Ozmojen	NaCl	5
Ozmojen	KCl	5
Yapışmayı önleyici	Kolloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25
Granül dışı		
Bağlayıcı / Seyreltici	Mikrokristalin selüloz - Avicel®	16,25
Ozmojen	NaCl	4,625
Ozmojen	KCl	4,625
Dağıtıcı	Polylactone	4
Yapışmayı önleyici	Kolloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25

- 5 Bir preparasyonda, tabletler bir tablet kaplama olarak ağırlıkça %3'te OPADRY II 85F92727 kullanılarak yapılmıştır. Tabletler 150

mg API içermiştir.

Örnek 19

Farmasötik Bileşim 3

Örnek 2 ile 12'nin herhangi birinin katı dispersiyonlarını

5 içeren tabletler konvansiyonel bir şekilde hazırlanabilir:

Fonksiyon	İçerik	Karışımın % ' si
API	Örnek 16'da hazırlanan şekilde katı dispersiyon	50
Dağıtıcı	Krospovidon - Polylactone®	6
Ozmojen	NaCl	10,625
Ozmojen	KCl	10,625
Dolgu maddesi	Laktöz	21,25
Yapışmayı önl eyici	Koloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25
Granül dışı		
Yapışmayı önl eyici	Koloidal Silikon Dioksit	0,5
Yağlayıcı	Magnezyum Stearat	0,25

Bir preparasyonda, tabletler bir tablet kaplama olarak ağırlıkça %3'te OPADRY II 85F92727 kullanılarak yapılmıştır. Tabletler 150 mg API içermiştir.

10 Örnek 20

Stabilite Ekranı

Püskürtmeli kurutulmuş dispersiyonların bir stabilite ekranı, açık koşullar altında, cam şişelerde 8 gün boyunca 40°C'de, %75 nispi nemde tamamlanmıştır. Sonuçlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tabl o 5

Süre	% HPLC Alanı			
	Ornek 6	Ornek 7	Ornek 8	Ornek 9
Standart	99,39	99,39	99,39	99,39
Alındığı şekilde	99,45	98,63	97,30	95,45
4 gün	99,21	96,10	93,03	90,89
8 gün	99,35	93,16	86,63	87,15

Gözlenen başlıca bozulma, muhtemelen bu polimerlerin bazılarının asidik doğasına bağlı olarak bir karbamat safsızlığıydı. Çalışma boyunca XRPD analizi, Ornek 6-9'a ait herhangi bir katı dispersiyon için kristallenme kanıtı göstermedi.

Ornek 21

N4-(4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroksazol-2-il)kinazol in-4,6-diamin serbest baz hemi-etanolat (referans)

Aşama 1: 1-(4-((4-([1,2,4]Triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazol in-6-il)-3-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)tiyoürea]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazol in-6-il)-3-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)tiyoüre (%91) elde etmek üzere izopropil asetat:asetik asit (65:35 v/v) içinde 45°C'de (E)-N'-(2-Siyano-4-(3-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)tiyoüre)fenil)-N,N-dimetilformimidamidi, 4-([1,2,4]triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilani lin ile birleştirildi.

Aşama 2: 1-(4-((4-([1,2,4]Triazol o[1,5-a]piridin-7-iloksi)-3-metilfenil)amino)kinazol in-6-il)-3-(1-hidroksi-2-metilpropan-2-il)tiyoüre, tetrahidrofuran içinde bazik koşullar (2,5N NaOH) altında ajite edildi, ardından p-toluensülfonil klorür ilave edildi. Bir polimor karışımı olarak (genellikle bir veya daha fazla Form C, Form G hemi-THF, Form G mono-THF, Form M veya Form

P içeren bir karışım) N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n (%96) el de etmek üzere su dol durul du.

Aşama 3: N4-(4-([1, 2, 4]triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-diamin Form B Etanol (%89) sağlamak amacıyla etanol içinde 65°C'nin üstünde Aşama 2'deki N4-(4-([1, 2, 4]Triazol o[1, 5-a]pi ri di n-7-iloksi)-3-metilfenil)-N6-(4, 4-di metil -4, 5-di hi drooksazol -2-il)ki nazol i n-4, 6-di ami n toz haline getirildi.

Çözünme testi, fosfat tamponunda 6,5'lik bir pH'da gerçekleştirildi. Kristaller (parçacıklar) H₂O içinde süspanse edildi ve 37°C'de tampon çözeltisine doğrudan eklendi. Çözünme profili yaklaşık 240 dakikalık bir süre boyunca toplandı. Serbest ilaç türleri için C_{max} ve AUC, sırasıyla, 0,44 µg/mL ve 5,49 µg/mL*sa olmuştur.

Örnek 22

Beagle'larda in vivo Farmakokinetik

Örnek 6'daki katı dispersiyon, normal aç bırakılmış koşullar altında Örnek 21'deki bir kristalin, mikronize süspansiyon formülasyonuna ($d(v, 0, 9) = 3,0$ µkarşı pentagastrin veya famotidin kullanılan ön tedavi ile birlikte test edildi. Örnek 6'daki katı dispersiyon su içinde süspansiyon halinde hazırlandı ve oral yoldan verildi. Örnek 21'deki mikronize süspansiyon, SyrSpend® SF Dry ile bir süspansiyon halinde hazırlandı, su ile yeniden yapılandırıldı ve oral yoldan uygulandı. Değişkenliği azaltmak için, 5 günlük bir arınma döneminden sonra beagle'lar pentagastrin'den famotidin'e geçirildi. Pentagastrin, mide pH'ını yaklaşık 2 ila 3 olarak değiştirmeye yönelik bir pH modifiye edicidir ve famotidin, mide pH'ını 5 ila 7,5'e değiştirmeye yönelik bir pH modifiye edicidir (Zhou, Rong, ve diğ. "pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model." Pharm. Res. Cilt 22, No. 2 (Şubat 2005): s. 188-192). Grup başına dört tane beagle vardı. A Grubuna, pentagastrin ön tedavisi, Örnek

21'deki mikronize süspansiyon, ardından 5 günlük bir arınma dönemi, daha sonra famotidin ön tedavisi ve son olarak Örnek 21'deki mikronize süspansiyonu uygulandı. B Grubuna, pentagastrin ön tedavisi, Örnek 6'daki katı dispersiyon, ardından 5 günlük bir arınma dönemi, daha sonra famotidin ön tedavisi ve son olarak Örnek 6'daki katı dispersiyon uygulandı. C Grubuna, Örnek 21'deki mikronize süspansiyon, ardından 5 günlük bir arınma dönemi ve son olarak Örnek 6'daki katı dispersiyon uygulandı. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

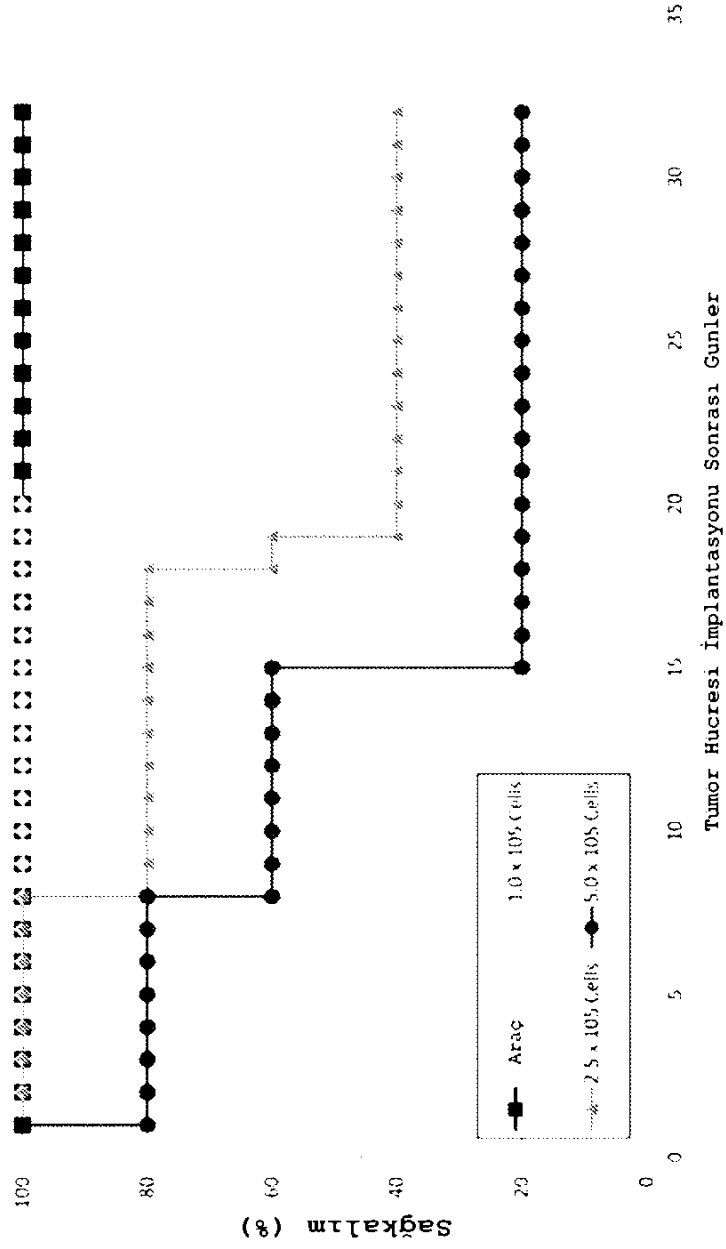
10

Tablo 6

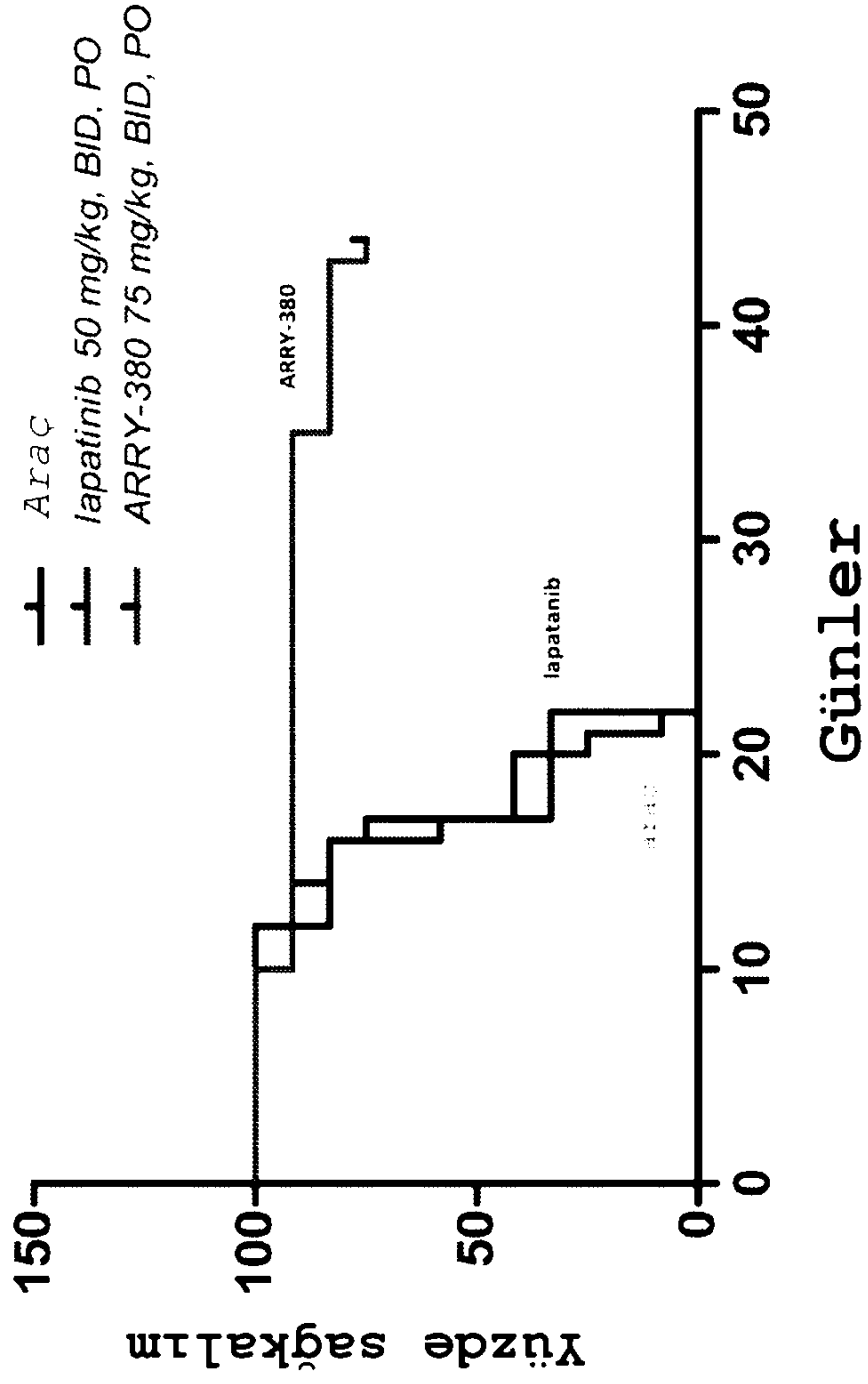
Ön tedavi	Dozlama Formülasyonu	AUC _{inf} (µg*sa/mL)	C _{max} (µg/mL)
Yok	Örnek 21'deki Mikronize Süspansiyon	7,43 ± 1,77	1,88 ± 0,35
	Örnek 6'daki Katı Dispersiyon	10,0 ± 2,7	2,29 ± 0,54
6 µg/kg Pentagastrin	Örnek 21'deki Mikronize Süspansiyon	17,2 ± 2,7	3,29 ± 0,13
	Örnek 6'daki Katı Dispersiyon	13,0 ± 3,6	3,12 ± 0,62
40 mg/kg Famotidin	Örnek 21'deki Mikronize Süspansiyon	1,74 ± 0,39	0,514 ± 0,092
	Örnek 6'daki Katı Dispersiyon	6,32 ± 2,88	1,45 ± 0,54

Bu tarifnamede ve aşağıdaki istemlerde kullanıldığında "içerir", "içerme", "arasında bulunma", "arasında bulunan" ve "arasında bulunur" kelimeleri ile belirtilen özelliklerin, tam sayıların, bileşenlerin veya aşamaların varlığının belirtilmesi amaçlanmıştır, ancak bir veya daha fazla başka özellik, tam sayı, bileşen, aşama veya bunların bir grubunun varlığına veya eklenmesine engel olmazlar.

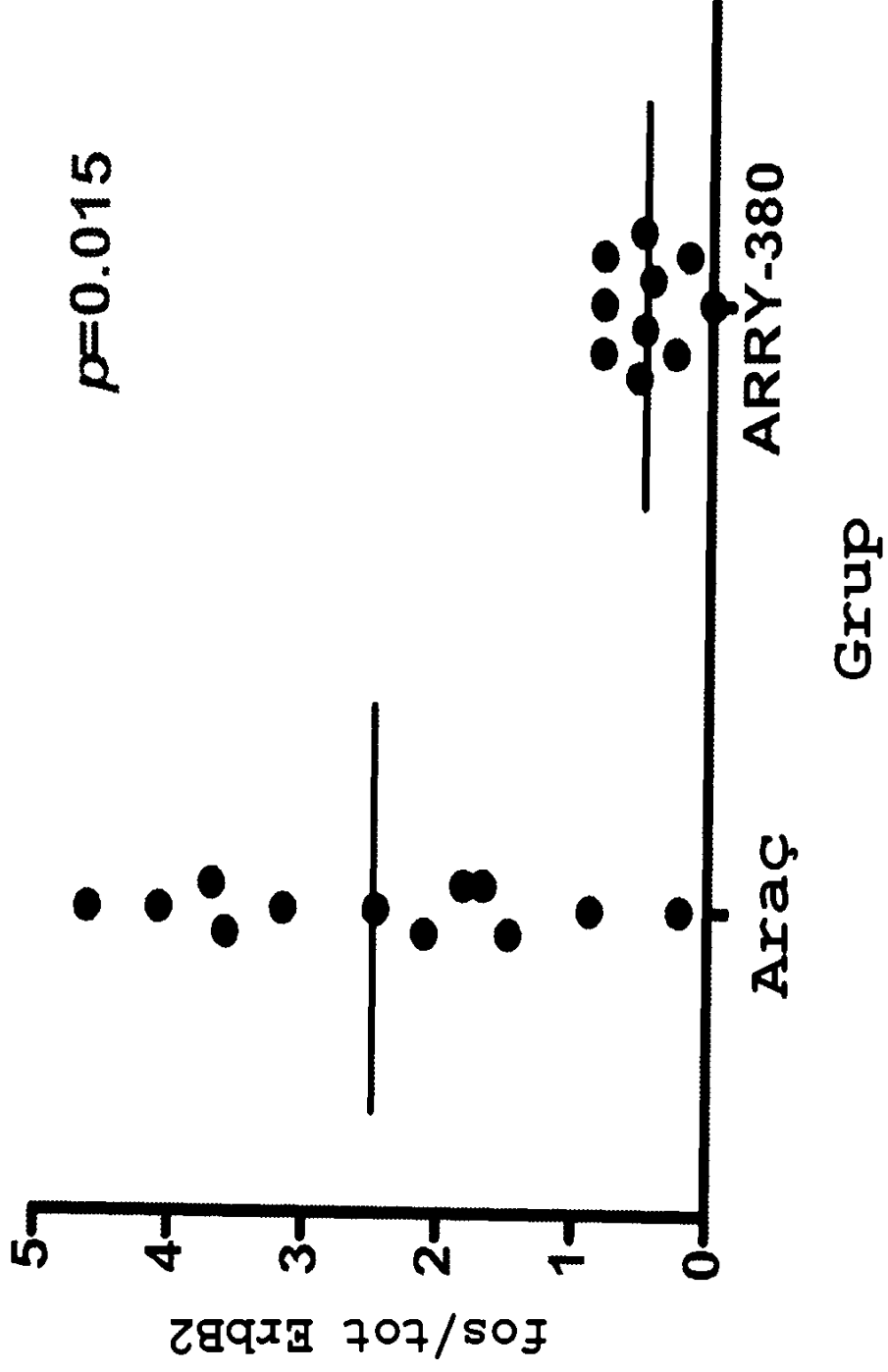
20



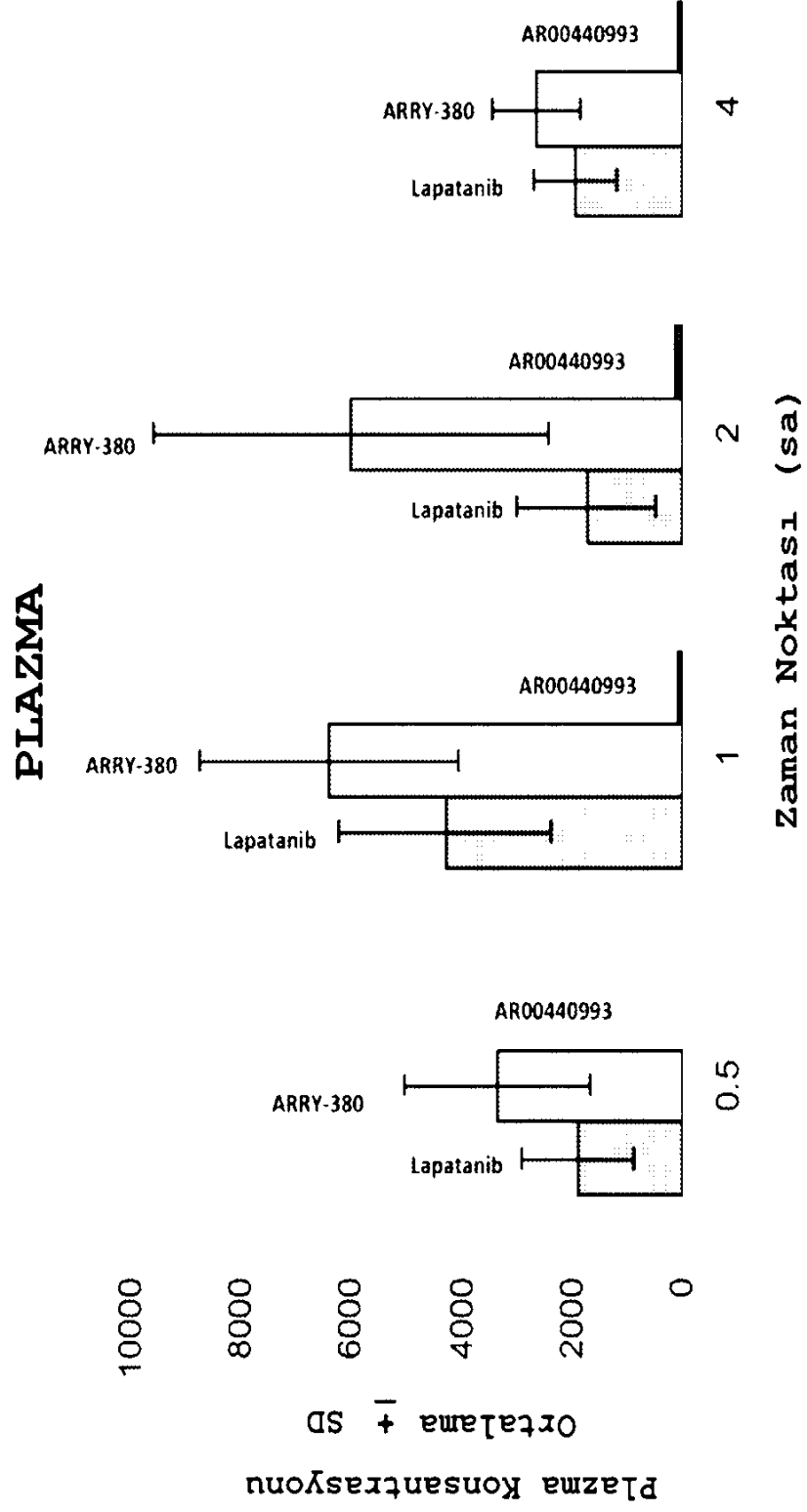
ŞEKİL 1



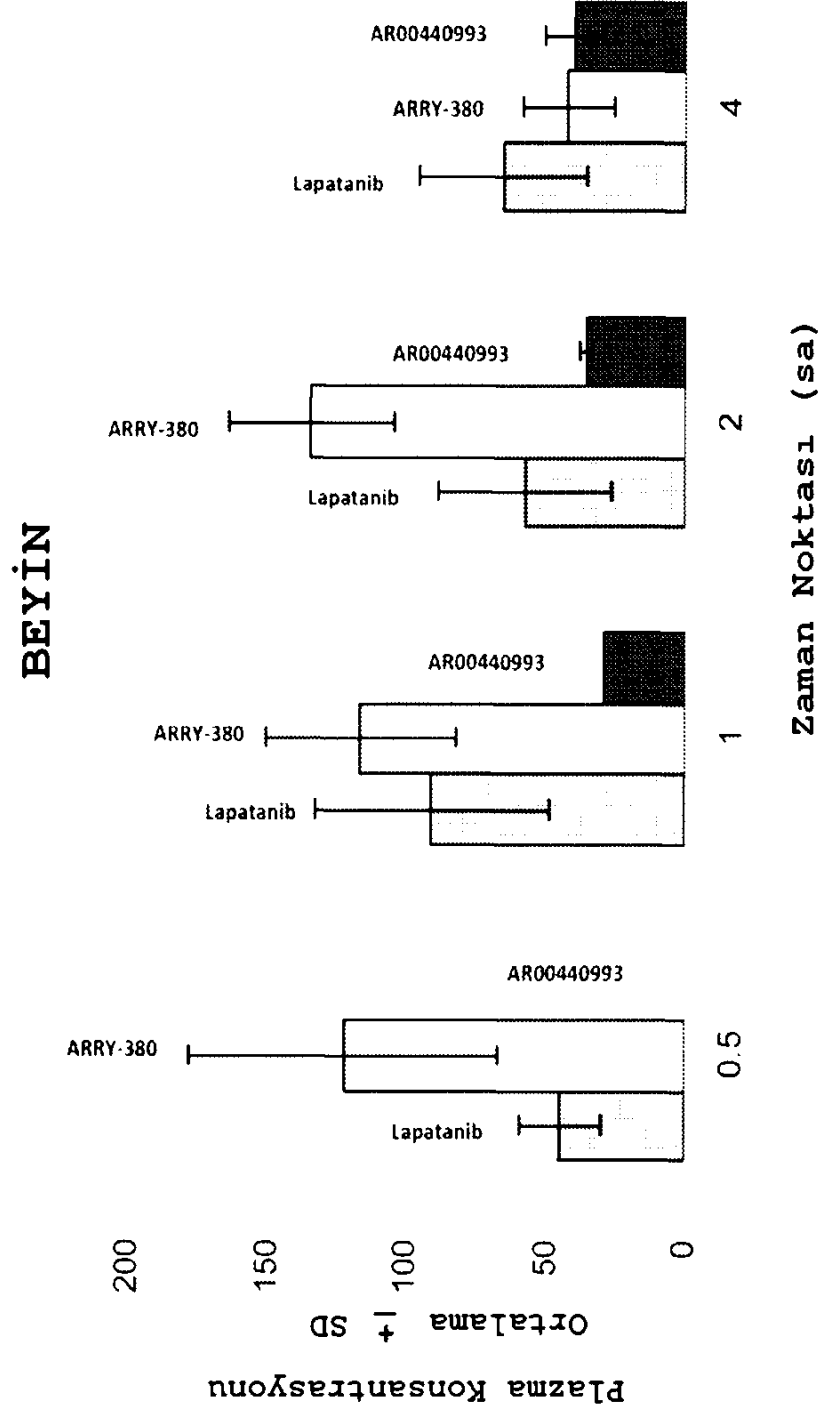
ŞEKİL 2



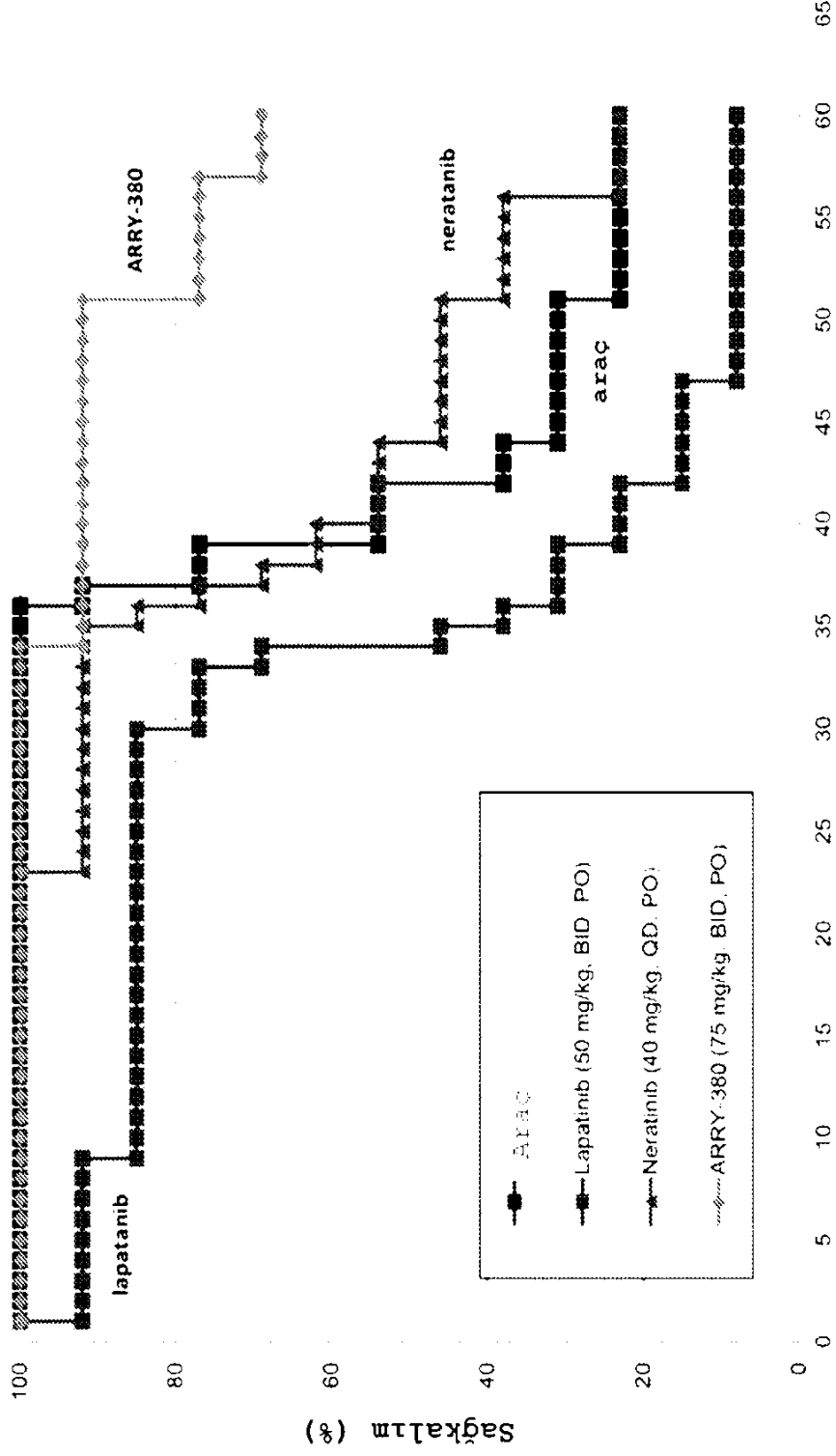
ŞEKİL 3



ŞEKİL 4

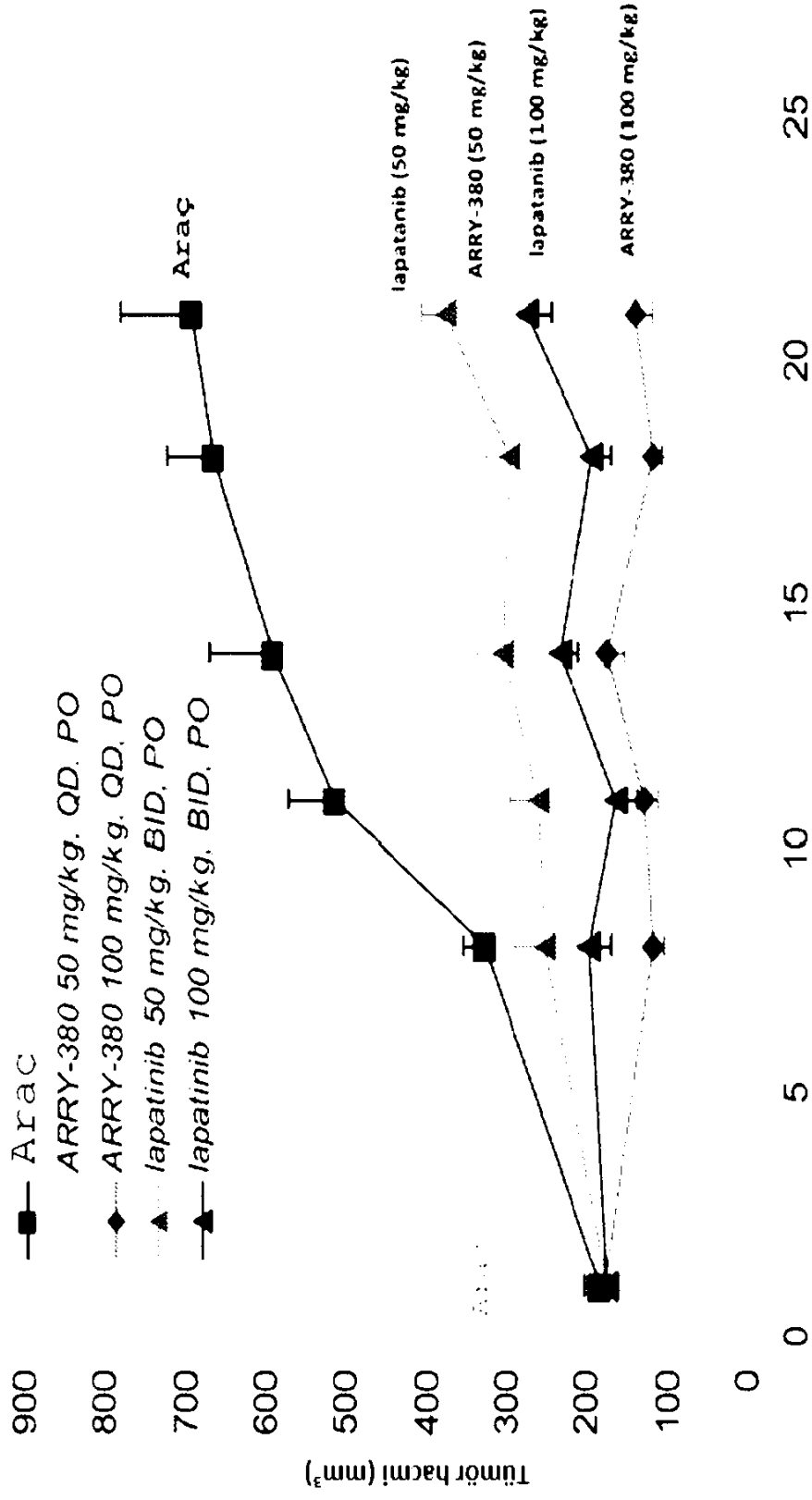


ŞEKİL 5



Tümör Hücresi İmplantasyonu Sonrası Günler

ŞEKİL 6



Tedavi Günü

ŞEKİL 7