



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122044** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

**A61K 31/437** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 11479</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Лі Патріс А. (US), Вінські Шанон Л. (US), Коч Кевін (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>25.03.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.09.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/615,082</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>KOCH KEVIN, "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 inhibitor for the Treatment of Solid Tumors", INTERNET CITATION, (20110403), PAGE 1-29 URL: <a href="http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf">http://www.arraybiopharma.com/_documents/ Publication/PubAttachment462.pdf</a>, (20130214), XP002692140 S L Moulder ET AL, "Arry-380, a selective HER2 inhibitor: From drug design to clinical evaluation", EORTC Conference, (20110114), PAGE 1, URL: <a href="http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment491.pdf">http://www.arraybiopharma.com/_documents/ Publication/PubAttachment491.pdf</a>, (20130524), XP055064078 WO 2009/042618 A1, 02.04.2009 WO 2007/059257 A2, 24.05.2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>23.03.2012</b>		
<b>(33)</b> Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.09.2020, Бюл.№ 17</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2013/033751, 25.03.2013</b>		

**(54) ЛІКУВАННЯ РАКУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування локального або метастатичного раку головного мозку, що характеризується надекспресією або ампліфікацією ErbB2, що включає введення аморфної твердої дисперсії, що містить аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін або аморфний (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)аміно-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-іл)метанол, і диспергуючий полімер, де аморфну тверду дисперсію застосовують після попереднього лікування раку мозку або молочної залози.

**UA 122044 C2**

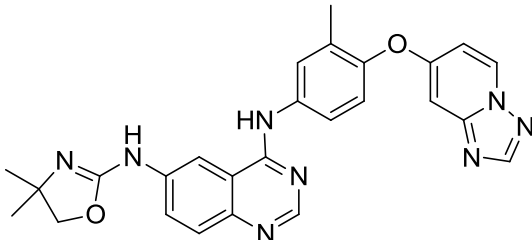


[0001] ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0002] У даному документі представлений N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін для лікування раку головного мозку.

5 [0003] РІВНЕНЬ ТЕХНІКИ

[0004] N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін (який також називають "ARRY-380"), що має структуру:



10 є селективним інгібітором ErbB2 (HER2), описаним в публікації WO 2007/059257, яка включена як посилання у всій своїй повноті. N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін був випробуваний у клінічних дослідженнях у людей щодо гіперпроліферативних захворювань, зокрема раку й, більш конкретно, метастатичного раку молочної залози, раку товстого кишечника й раку слинних залоз (див. публікацію Koch, Kevin. "ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor for the Treatment of Solid Tumors." American Association of Cancer Research 102<sup>nd</sup> Annual Meeting, April 3, 2011; яку також можна знайти за електронною адресою: [http://www.arraybiopharma.com/\\_documents/Publication/PubAttachment462.pdf](http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf)).

15 [0005] Як було показано, ампліфікація або надлишкова експресія ErbB2 відіграють роль у патогенезі й прогресуванні деяких видів раку, таких як рак молочної залози, яєчників, шлунка, матки, товстого кишечника й недрібноклітинний рак легенів.

[0006] У пацієнтів з раком молочної залози метастази в головний мозок є головною причиною смерті у пацієнтів з ErbB2+ раком молочної залози й серйозною незадоволеною медичною потребою. Пацієнти з ErbB2 + раком молочної залози після терапії трастузумабом мають значно підвищену частоту метастазів у головний мозок. Підвищення частоти виникнення метастазів у головний мозок існує тому, що завдяки покращенню способів лікування системного захворювання жінки живуть довше.

[0007] Відповідно, залишається необхідність у лікуванні раку головного мозку.

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

30 [0008] Один аспект даного винаходу представляє N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол для застосування в лікуванні раку головного мозку.

35 [0009] Інший аспект представляє спосіб лікування раку головного мозку в ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

40 [0010] Інший аспект представляє спосіб лікування раку головного мозку в пацієнта, який має рак головного мозку, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

45 [0011] Інший аспект представляє спосіб лікування або попередження раку головного мозку в ссавця, який потребує такого лікування, причому спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

50 [0012] Інший аспект представляє застосування N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу у виробництві лікарського засобу для лікування раку головного мозку.

[0013] Інший аспект представляє фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол, або їх суміші.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0014] На Фігурі 1 проілюстровані результати росту імплантованих інтракраніально клітин лінії NCI-N87 у мишей.

[0015] На Фігурі 2 проілюстровані результати дослідження росту ксенотрансплантата клітин лінії NCI-N87, імплантованого інтракраніально, у мишей.

[0016] На Фігурі 3 проілюстровані результати дослідження росту ксенотрансплантата клітин лінії NCI-N87, імплантованого інтракраніально, у мишей.

[0017] На Фігурі 4 проілюстровані результати в плазмі дослідження фармакокінетики в головному мозку в мишей.

[0018] На Фігурі 5 проілюстровані результати в головному мозку дослідження фармакокінетики в головному мозку в мишей.

[0019] На Фігурі 6 проілюстровані результати дослідження росту ксенотрансплантата клітин лінії BT474, імплантованого інтракраніально, в мишей.

[0020] На Фігурі 7 проілюстровані результати дослідження росту ксенотрансплантата клітин лінії NCI-N87, імплантованого підшкірно, в мишей.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0021] Далі будуть докладно описані деякі варіанти реалізації. У той час як будуть описані перераховані варіанти реалізації, необхідно розуміти, що вони не призначені для обмеження винаходу цими варіантами реалізації. Навпроти, винахід призначений для охоплення всіх альтернатив, модифікацій і еквівалентів, які можуть бути включені в об'єм даного винаходу, як визначено формулою винаходу. Фахівцю в даній галузі техніки будуть очевидні багаточисельні способи й матеріали, подібні або еквівалентні описаним у даному документі, які можуть бути використані в застосуванні даного винаходу на практиці. У випадку, якщо одне або декілька з введених літературних посилань і аналогічних матеріалів відрізняються або суперечать даній заявці, включаючи, але, не обмежуючись цим, визначені терміни, застосування термінів, описані методики тощо, то їх контролює дана заявка.

#### [0022] ВИЗНАЧЕННЯ

[0023] Термін "близько" використовується в даному документі для позначення понять приблизно, біля, орієнтовно або поблизу. Коли термін "близько" використовується в комбінації із цифровим діапазоном, він модифікує цей діапазон, розширюючи межі вище й нижче зазначених цифрових значень. Звичайно, термін "близько" використовується в даному документі для модифікації цифрового значення вище й нижче зазначеного значення на величину відхилення, що становить 20 %.

[0024] Термін "аморфний" означає тверду речовину у твердому стані, який є некристалічним станом. Аморфні тверді речовини, як правило, володіють кристалоподібною молекулярною структурою близького порядку, але молекулярне пакування далекого порядку, як у кристалічних твердих речовинах, відсутнє. Форма твердого стану твердої речовини може бути визначена шляхом мікроскопії в поляризованому світлі, рентгенівської порошкової дифракції, диференціальної скануючої калориметрії або іншими стандартними способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

[0025] Фраза "аморфна тверда дисперсія" означає тверду речовину, що містить лікарську речовину й диспергуючий полімер. Аморфна тверда дисперсія, обговорювана в даному документі, містить аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол як компонент лікарської речовини й диспергуючий полімер, причому аморфна тверда дисперсія містить компонент лікарської речовини по суті в аморфній твердій формі. У деяких варіантах реалізації по суті аморфна тверда форма означає щонайменше 80 % компонента аморфної лікарської речовини. У деяких варіантах реалізації по суті аморфна тверда форма означає щонайменше 85 % компонента лікарської речовини. У деяких варіантах реалізації по суті аморфна тверда форма означає щонайменше 90 % компонента аморфної лікарської речовини. У деяких варіантах реалізації по суті аморфна тверда форма означає щонайменше 95 % компонента аморфної лікарської речовини.

[0026] Фраза "диспергуючий полімер" означає полімер, який уможливорює диспергування N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-

2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу таким чином, що може утворюватися тверда дисперсія. Диспергуючий полімер краще є нейтральним або основним. Диспергуючий полімер може містити суміш двох або більше полімерів. Приклади диспергуючих полімерів включають, але не обмежуються перерахованим, вінілові полімери й сополімери, сополімер вінілпіролідину й вінілацетату ("ПВП-ВА"), полівінілові спирти, сополімери полівінілового спирту й полівінілацетату, полівінілпіролідин ("ПВП"), сополімери акрилату й метакрилату, сополімер метакрилової кислоти й метилметакрилату (наприклад, Eudragit®), сополімери поліетилену й полівінілового спирту, блок-сополімери поліоксietiлену й поліоксипропілену (також відомі як полоексамери), привитий сополімер, що складається з поліетиленгліколю, полівінілкапролактаму й полівінілацетату (наприклад, Soluplus®), целюлозні полімери, такі як, гідроксипропілметилцелюлози ацетат ("ГПМЦА"), гідроксипропілметилцелюлоза ("ГПМЦ"), гідроксипропілцелюлоза ("ГПЦ"), метилцелюлоза, гідроксиетилметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксиетилцелюлози ацетат і гідроксиетилметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози ацетатсукцинат ("ГПМЦАС"), гідроксипропілметилцелюлози фталат ("ГПМЦФ"), карбоксиметилетилцелюлоза ("КМЕЦ"), целюлози ацетатфталат ("ЦАФ"), целюлози ацетатсукцинат ("ЦАС"), гідроксипропілметилцелюлози ацетатфталат ("ГПМЦАФ"), целюлози ацетаттримелітат ("ЦАТ"), гідроксипропілметилцелюлози ацетаттримелітат ("ГПМЦАТ") і карбоксиметилцелюлози ацетатбутират ("КМЦАБ") тощо.

[0027] Термін "компонент лікарської речовини" означає компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу твердої дисперсії.

[0028] Термін "смавець" означає теплокровну тварину, яка має захворювання, описане в даному документі, або в якій існує ризик розвитку такого захворювання й включає, не обмежуючись перерахованим, морських свинок, собак, котів, щурів, мишей, хом'яків і приматів, у тому числі людину.

[0029] Фраза "фармацевтично прийнятний" показує, що речовина або композиція є хімічно й/або токсикологічно сумісною з іншими інгредієнтами, що містяться в композиції, й/або зі ссавцем, якого піддають лікуванню цією речовиною або композицією.

[0030] Фраза "тверда дисперсія" означає систему у твердому стані, що містить щонайменше два компоненти, при цьому один компонент повністю диспергований в іншому компоненті. Тверда дисперсія, обговорювана в даному документі, містить один компонент N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол, компонент лікарської речовини, повністю диспергований в іншому компоненті, зокрема, у диспергуючому полімері.

[0031] Фраза "сушіння розпиленням" означає процеси, залучені в розпилення рідких сумішей у дрібні краплі (атомізація) й швидкого видалення розчинника із суміші в апараті для сушіння розпиленням, у якому є значна рушійна сила для випаровування розчинника із крапель. Фраза "сушіння розпиленням" використовується традиційно й широко. Процеси сушіння розпиленням і обладнання для сушіння розпиленням загалом описані в публікації Perry, Robert H., and Don W. Green (ред.). Perry's Chemical Engineers' Handbook. New York: McGraw-Hill, 2007 (8е видання).

[0032] Фрази "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" означають кількість сполуки, описаної в даному документі, яка при введенні ссавцю, що потребує такого лікування, є достатньою для (i) лікування або запобігання конкретного захворювання, стану або розладу, (ii) ослаблення, покращення стану або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу або (iii) запобігання або затримки настання одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаних у даному документі. Кількість сполуки, яка буде відповідати такій кількості, буде варіюватися залежно від таких факторів, як конкретна сполука, стан захворювання і його тяжкість, індивідуальні характеристики (наприклад, маса тіла) ссавця, який потребує лікування, але, тим не менше, вона звичайно може бути визначена фахівцем у даній галузі техніки.

[0033] Терміни "лікувати" й "лікування" відносяться до терапевтичних, профілактичних, паліативних або превентивних заходів. Сприятливі або бажані клінічні результати включають, але не обмежуються перерахованим, ослаблення симптомів, зменшення ступеня захворювання, стабілізований (тобто, такий що не погіршується) стан захворювання, затримку або вповільнення прогресування захворювання, покращення або полегшення стану

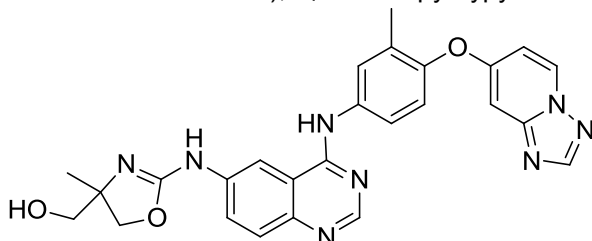
захворювання й ремісію (часткову або повну), визначувану або невизначувану. Термін "лікування" може також означати продовження часу виживання порівняно з очікуваним часом виживання без одержання лікування. Ті, хто потребують лікування включають тих, які вже мають захворювання або розлад, а також тих, хто схильний до стану або розладу, або тих, у

кого необхідно попередити стан або розлад.

[0034] ЛІКУВАННЯ РАКУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

[0035] У даному документі представлений N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін для застосування в лікуванні раку головного мозку.

[0036] Було виявлено, що (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол (який також називають "AR00440993"), що має структуру:



є активним метаболітом ARRY-380. (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол має більш високий ступінь проникнення в головний мозок, порівняно з ARRY-380 або лапатинібом (див. приклад 1). Цей активний метаболіт допомагає підтримувати стійкі рівні лікарського засобу в головному мозку після перорального прийому ARRY-380, що може сприяти підвищеній активності.

[0037] У деяких варіантах реалізації для застосування в лікуванні раку головного мозку представлений N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін.

[0038] У деяких варіантах реалізації для застосування в лікуванні раку головного мозку представлений (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол.

[0039] У деяких варіантах реалізації для застосування в лікуванні раку головного мозку представлені N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол, або їх суміші.

[0040] У деяких варіантах реалізації для застосування в лікуванні раку головного мозку представлений (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол, включаючи введення N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну.

[0041] Рак головного мозку включає анапластичну астроцитому, анапластичну змішану гліому, анапластичну олігоастроцитому, анапластичну олігодендрогліому, герміному, багатоформну гліобластому, гліосаркому, астроцитому низького ступеня злоякісності, змішану олігоастроцитому низького ступеня злоякісності, олігодендрогліому низького ступеня злоякісності, лімфому центральної нервової системи, медулобластому, менінгіому, волосоподібну астроцитому, невриному слухового нерва, хордому, краніофарингіому, гліому стовбура головного мозку, епендімому, гліому зорового нерва, субепендімому, метастатичні пухлини головного мозку, пухлини гіпофіза, примітивні нейроектодермальні пухлини й шванному.

[0042] У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, який обумовлений ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, обумовленим ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, що викликаний надлишковою експресією й ампліфікацією ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, що викликаний надлишковою експресією або ампліфікацією ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, що викликаний надлишковою експресією ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним

або метастатичним раком головного мозку, що викликаний ампліфікацією ErbB2. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є локальним або метастатичним раком головного мозку, що є ErbB2-позитивним.

[0043] Рак головного мозку включає гліоми, менінгіоми, аденоми гіпофіза й пухлини оболонки нерва. Рак головного мозку також включає анапластичну астроцитому, анапластичну змішану гліому, анапластичну олігоастроцитому, анапластичну олігодендрогліому, герміному, багатоформну гліобластому, гліосаркому, астроцитому низького ступеня злоякісності, змішану олігоастроцитому низького ступеня злоякісності, олігодендрогліому низького ступеня злоякісності, лімфому центральної нервової системи, медулобластому, менінгіому (зокрема, II і III ступеня злоякісності згідно класифікації WHO) і волосоподібну астроцитому. Рак головного мозку також включає невриному слухового нерва, волосоподібну астроцитому (I ступінь злоякісності згідно класифікації WHO), астроцитому низького ступеня злоякісності (II ступінь злоякісності згідно класифікації WHO), анапластичну астроцитому (III ступінь злоякісності згідно класифікації WHO), багатоформну гліобластому (IV ступінь злоякісності згідно класифікації WHO), хордому, лімфому центральної нервової системи, краніофарингіому, гліому стовбура головного мозку, епендімому, змішану гліому, гліому зорового нерва, субепендімому, медулобластому, менінгіому, метастатичні пухлини головного мозку, олігодендрогліому, пухлини гіпофіза, примітивні нейроектодермальні пухлини й шванному. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку є ErbB2-позитивним. У деяких варіантах реалізації рак головного мозку викликаний надлишковою експресією або ампліфікацією ErbB2.

[0044] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін для застосування в лікуванні раку головного мозку вводять у дозі від близько 0,1 до близько 2000 мг на добу. Немає необхідності вводити загальну дозу за один раз. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 25 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 100 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 800 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 800 до 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 800 до близько 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 800 до 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 1100 до близько 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 1100 до 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 1200 до близько 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 1200 до 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 1200 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить 1200 мг на добу.

[0045] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін для лікування раку головного мозку вводять в дозі від близько 400 до близько 800 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 400 до 800 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 400 до близько 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 400 до 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 550 до близько 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 550 до 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 600 до близько 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 600 до 650 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить близько 600 мг двічі на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить 600 мг двічі на добу.

[0046] У деяких варіантах реалізації (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол для лікування раку головного мозку вводять у дозі від близько 0,1 до близько 2000 мг на добу. Немає необхідності вводити загальну дозу за один раз. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 25 до близько 1800 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 25 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 100 до близько 1800 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 100 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 800 до близько 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 800 до 1600 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 800 до близько 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 800 до 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від близько 1100 до близько 1300 мг на добу. У деяких варіантах реалізації введення становить від 1100 до 1300 мг





([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для лікування раку головного мозку вводять у вигляді лікарської форми для перорального застосування.

[0051] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для лікування раку головного мозку представлені в лікарській формі у вигляді твердої дисперсії. У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для лікування раку головного мозку представлені в лікарській формі для перорального застосування у вигляді твердої дисперсії.

[0052] Тверді дисперсії звичайно одержують за допомогою розчинення лікарської речовини й диспергуючого полімеру в відповідному розчиннику для одержання подаваного розчину і наступного сушіння розпиленням подаваного розчину для одержання твердої дисперсії (і видалення розчинника). Сушіння розпиленням є відомим процесом. Сушіння розпиленням звичайно виконують шляхом розчинення компонента лікарської речовини й диспергуючого полімеру в відповідному розчиннику для одержання подаваного розчину. Подаваний розчин можна накачувати в сушильну камеру через розпилювач. Подаваний розчин може бути розпилений за допомогою загальноприйнятих засобів, відомих у даній галузі техніки, таких як дворідинна ультразвукова форсунка, форсунка для подачі під тиском, обертова форсунка і дворідинна неультразвукова форсунка. Потім розчинник видаляють у сушильній камері з утворенням твердої дисперсії. У типовій сушильній камері застосовуються нагріті гази, такі як повітря, що нагнітається, азот, збагачене азотом повітря або аргон. Розмір сушильної камери може регулюватися для досягнення властивостей часток або пропускної спроможності.

[0053] Незважаючи на те, що тверді дисперсії краще одержують із застосуванням традиційних способів сушіння розпиленням, можуть бути використані інші способи, відомі в даній галузі техніки, такі як екструзія розплаву, ліофілізація, ротаційне випарювання, висушування в барабанній сушарці або інший процес видалення розчинника.

[0054] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ, ГПМЦАС і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ, ГПМЦАС і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ, ГПМЦАС класу М, ГПМЦ і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ, ГПМЦАС класу М і ГПМЦ.

[0055] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦАС, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦАС. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦАС класу М, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦАС класу М.

[0056] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ, ЦАФ і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55, ЦАФ і ГПМЦ.

[0057] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ і ЦАФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, сополімера метакрилової кислоти й метилметакрилату, ГПМЦФ і ЦАФ. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55 і ЦАФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА, Eudragit® L100, ГПМЦФ Н-55 і ЦАФ.

[0058] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ПВП-ВА.

[0059] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою сополімер метакрилової кислоти й метилметакрилату. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою Eudragit®. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою Eudragit® L100.

5 [0060] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ГПМЦФ. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ГПМЦФ Н-55.

[0061] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ЦАФ.

[0062] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ГПМЦАС. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ГПМЦАС класу М.

10 [0063] У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер краще є нейтральним або основним. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер вибирають із ПВП-ВА і ГПМЦ. У деяких варіантах реалізації диспергуючий полімер являє собою ГПМЦ.

[0064] Придатні розчинники є розчинником або сумішшю розчинників, у якій і компонент лікарської речовини, й диспергуючий полімер мають достатню розчинність (розчинність більше 15 1 мг/мл). Якщо для одержання бажаної розчинності кожний компонент твердої дисперсії (тобто, компонент лікарської речовини й диспергуючий полімер) потребує різних розчинників, тоді може використовуватися суміш розчинників. Розчинник може бути летючим з температурою кипіння 150 °С або менше. Крім того, необхідно, щоб розчинник мав відносно низьку токсичність і віддалявся з дисперсії до прийнятного рівня, відповідно до норм міжнародного комітету з гармонізації ("МКГ"). Видалення розчинника до цього рівня може потребувати наступної стадії обробки, такої як лоткове сушіння. Приклади відповідних розчинників включають, але не обмежуються перерахованим, спирти, такі як метанол ("MeOH"), етанол ("EtOH"), н-пропанол, ізопропанол ("ІПС") і бутанол; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон ("МЕК") і метилізобутилкетон; складні ефіри, такі як етилацетат ("ЕА") і пропілацетат; і різні інші розчинники, такі як тетрагідрофуран ("ТГФ"), ацетонітрил ("АЦН"), метиленхлорид, толуол і 25 1,1,1-трихлоретан. Можуть використовуватися розчинники з більш низькою летючістю, такі як диметилацетат або диметилсульфоксид ("ДМСО"). Також можуть бути використані суміші розчинників з водою доти, поки диспергуючий полімер і лікарська речовина є достатньо розчинними, щоб зробити процес сушіння розпиленням доцільним. Як правило, завдяки гідрофобній природі лікарських засобів з низькою розчинністю, можуть бути використані неводні розчинники, тобто розчинник, що містить менше близько 10 мас. % води.

[0065] У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник вибирають із MeOH і ТГФ, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників MeOH:ТГФ у співвідношенні близько 1:3. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник 35 являє собою систему розчинників 1:3 MeOH:ТГФ.

[0066] У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник вибирають із MeOH, ТГФ і води, і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник вибирають із MeOH, ТГФ і води. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників ТГФ:MeOH:вода в співвідношенні близько 80:10:10. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник 40 являє собою систему розчинників 80:10:10 ТГФ:MeOH:вода. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників ТГФ:MeOH:вода в співвідношенні близько 82:8:10. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників 82:8:10 ТГФ:MeOH:вода. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників ТГФ:MeOH:вода в співвідношенні близько 45 82,2:8,2:9,6. У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою систему розчинників 82,2:8,2:9,6 ТГФ:MeOH:вода.

[0067] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 0,1 % до близько 70 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини 50 в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 0,1 % до 70 мас. % відносно диспергуючого полімеру.

[0068] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 1 % до близько 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 1 % до 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру. 55

[0069] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 5 % до близько 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 5 % до 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру.

[0070] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 55 % до близько 65 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 55 % до 65 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить близько 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить 60 мас. % відносно диспергуючого полімеру.

[0071] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 25 % до близько 35 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 25 % до 35 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить близько 30 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить 30 мас. % відносно диспергуючого полімеру.

[0072] У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від близько 45 % до близько 55 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії знаходиться в діапазоні від 45 % до 55 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить близько 50 мас. % відносно диспергуючого полімеру. У деяких варіантах реалізації кількість компонента лікарської речовини в твердій дисперсії становить 50 мас. % відносно диспергуючого полімеру.

[0073] У деяких варіантах реалізації тверда дисперсія є аморфною твердою дисперсією. У деяких варіантах реалізації тверду дисперсію вводять перорально. У деяких варіантах реалізації тверда дисперсія знаходиться в таблетці. У деяких варіантах реалізації аморфна тверда дисперсія знаходиться в таблетці.

[0074] У деяких варіантах реалізації введення N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх суміші здійснюють перорально. У деяких варіантах реалізації введення N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх суміші здійснюють у формі таблетки.

[0075] У деяких варіантах реалізації лікування раку головного мозку N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміном або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолом або їх сумішшю проводять у комбінації з іншим терапевтичним засобом. Такі терапевтичні засоби, відповідно, знаходяться в комбінації в кількостях, ефективних для призначеної мети. Сполуки можна вводити разом у єдиній фармацевтичній композиції або окремо й, при окремому введенні, воно може відбуватися одночасно або послідовно в будь-якому порядку. Таке послідовне введення може бути близьким за часом або віддаленим за часом.

[0076] У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб вибирають із трастузумабу, капецитабіну, бевацизумабу й таксанів. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб вибирають із трастузумабу, капецитабіну, бевацизумабу, паклітакселу й доцетакселу. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб є трастузумабом. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб є капецитабіном. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб є бевацизумабом. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб є паклітакселом. У деяких варіантах реалізації терапевтичний засіб є доцетакселом.

[0077] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для застосування в лікуванні раку головного мозку застосовують після попереднього лікування раку.

[0078] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-

дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для застосування в лікуванні раку головного мозку застосовують після попереднього лікування раку головного мозку. У деяких варіантах реалізації попереднє лікування раку головного мозку вибирають із хірургічного втручання, променевої терапії і хіміотерапії або їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації попереднє лікування раку головного мозку вибирають із хірургічного втручання, традиційної зовнішньої променевої терапії, тривимірної конформної променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, стереотаксичної радіохірургії, фракціонованої стереотаксичної променевої терапії, протонної променевої терапії, внутрішньої або з використанням імплантатів променевої терапії, темозоломиду, бевацизумабу, кармустину, ломустину, прокарбазину, вінкрестину, терапії "протиухлинними полями", еверолімусу, прокарбазину, ломустину, цисплатину, карбоплатину й метотрексату або їх комбінацій.

[0079] У деяких варіантах реалізації N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші для застосування в лікуванні раку головного мозку застосовують після попереднього лікування раку молочної залози. У деяких варіантах реалізації попереднє лікування раку молочної залози вибирають із хірургічного втручання, біопсії "сторожових" лімфатичних вузлів з наступним хірургічним втручанням, променевої терапії, хіміотерапії, гормональної терапії і прицільної терапії. У деяких варіантах реалізації попереднє лікування раку молочної залози вибирають із лампектомії, парціальної мастектомії, сегментарної мастектомії, загальної мастектомії, модифікованої радикальної мастектомії, зовнішнього опромінення, внутрішнього опромінення, адо-трастузумаб емтанзину, анастрозолу, бевацизумабу, капецитабіну, карбоплатину, циклофосфаміду, дарбепоетину альфа, даунорубіцину, деносумабу, доцетакселу, доксорубіцину, епірубіцину, епоетину альфа, ерибуліну, еверолімусу, екземестану, філграстиму, фторурацилу, флуоксиместерону, фулвестранту, гемцитабіну, гозереліну, іксабепілону, лапатинібу, летрозолу, лейковорину, лейпроліду, мегестролу, метотрексату, мітоксантрону, мутаміцину, паклітакселу, композиції, що складається з наночасток паклітакселу, стабілізованого альбуміном, памідронату, пегфілграстиму, пертузумабу, ралоксифену, тамоксифену, тіотепи, тореміфену, трастузумабу, трастузумаб емтанзину, триптореліну, вінкрестину, вінорелбіну й золедронові кислоти або їх комбінацій. У деяких варіантах реалізації попереднє лікування раку молочної залози вибирають із бевацизумабу, капецитабіну, карбоплатину, циклофосфаміду, даунорубіцину, доцетакселу, доксорубіцину, епірубіцину, ерибуліну, еверолімусу, фторурацилу, гемцитабіну, іксабепілону, метотрексату, мітоксантрону, мутаміцину, паклітакселу, композиції, що складається з наночасток паклітакселу, стабілізованого альбуміном, тамоксифену, трастузумабу, трастузумаб емтанзину, вінкрестину й вінорелбіну або їх комбінацій.

[0080] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування раку головного мозку в ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

[0081] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування раку головного мозку в пацієнта, який має рак головного мозку, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

[0082] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування або попередження раку головного мозку в ссавця, що потребує такого лікування, причому спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

[0083] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування раку головного мозку в ссавця з застосуванням (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну.

[0084] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування раку головного мозку із застосуванням (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-

6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолю у пацієнта, який має рак головного мозку, при цьому спосіб включає введення зазначеному пацієнту ефективної кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну.

5 [0085] В іншому варіанті реалізації представлений спосіб лікування або попередження локального або метастатичного раку головного мозку, який викликаний надлишковою експресією або ампліфікацією ErbB2 із застосуванням (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолю в ссавця, що потребує такого лікування, причому спосіб включає введення зазначеному ссавцю ефективною кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну.

[0086] У деяких варіантах реалізації ефективна кількість є терапевтично ефективною кількістю.

15 [0087] Інший варіант реалізації представляє застосування N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолю у виробництві лікарського засобу для лікування раку головного мозку.

20 [0088] Придатні носії й допоміжні речовини добре відомі фахівцям у даній галузі техніки й докладно описані, наприклад, в публікації Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; i Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

25 [0089] Фармацевтичні композиції можуть також включати один або більше додаткових компонентів, таких як буфери, диспергуючі засоби, поверхнево-активні речовини, змочувальні засоби, змащувальні засоби, емульгатори, суспендуєчі засоби, консерванти, антиоксиданти, засоби, що надають непрозорість, речовини, що надають сипкість, технологічні добавки, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори, речовини, що надають смак і аромат, розріджувачі й інші відомі добавки, що забезпечують привабливу форму лікарського засобу, тобто описаної тут сполуки або фармацевтичної композиції, або такі, що полегшують виготовлення фармацевтичного продукту, тобто лікарського засобу (див. Ansel; Gennaro; i Rowe вище). Необхідно, щоб компоненти фармацевтичної композиції були фармацевтично прийнятними.

30 [0090] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолю, або їх сумішей;

40 (б) від близько 0,1 до близько 20 мас. % розпушувача;

(в) від близько 0,1 до близько 25 мас. % осмогену;

(г) від близько 0,1 до близько 10 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від близько 0,1 до близько 10 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від близько 0,1 до близько 25 мас. % зв'язувальної речовини /розріджувача.

45 У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

(а) від 1 до 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолю або їх сумішей;

50 (б) від 0,1 до 20 мас. % розпушувача;

(в) від 0,1 до 25 мас. % осмогену;

(г) від 0,1 до 10 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від 0,1 до 10 мас. % змащувальної речовини; й

55 (є) від 0,1 до 25 мас. % зв'язувальної речовини /розріджувача.

[0091] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 25 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-

діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від близько 5 до близько 15 мас. % розпушувача;

(в) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;

5 (г) від близько 0,1 до близько 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від близько 10 до близько 25 мас. % зв'язувальної речовини / розріджувача.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

10 (а) від 25 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від 5 до 15 мас. % розпушувача;

15 (в) від 15 до 25 мас. % осмогену;

(г) від 0,1 до 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від 0,1 до 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від 10 до 25 мас. % зв'язувальної речовини / розріджувача.

[0092] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

20 (а) від близько 40 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

25 (б) від близько 5 до близько 15 мас. % розпушувача;

(в) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;

(г) від близько 0,1 до близько 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від близько 10 до близько 25 мас. % зв'язувальної речовини / розріджувача.

30 У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

(а) від 40 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

35 (б) від 5 до 15 мас. % розпушувача;

(в) від 15 до 25 мас. % осмогену;

(г) від 0,1 до 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від 0,1 до 3 мас. % змащувальної речовини; й

40 (є) від 10 до 25 мас. % зв'язувальної речовини / розріджувача.

[0093] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей;

45 (б) від близько 0,1 до близько 20 мас. % розпушувача;

(в) від близько 0,1 до близько 25 мас. % осмогену;

(г) від близько 0,1 до близько 10 мас. % речовини, що надає сипкість;

50 (д) від близько 0,1 до близько 10 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від близько 0,1 до близько 25 мас. % наповнювача.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

55 (а) від 1 до 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей;

(б) від 0,1 до 20 мас. % розпушувача;

(в) від 0,1 до 25 мас. % осмогену;

60 (г) від 0,1 до 10 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від 0,1 до 10 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від 0,1 до 25 мас. % наповнювача.

[0094] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

5 (а) від близько 25 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від близько 1 до близько 10 мас. % розпушувача;

10 (в) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;

(г) від близько 0,1 до близько 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від близько 10 до близько 25 мас. % наповнювача.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

15 (а) від 25 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

20 (б) від 1 до 10 мас. % розпушувача;

(в) від 15 до 25 мас. % осмогену;

(г) від 0,1 до 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від 0,1 до 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від 10 до 25 мас. % наповнювача.

25 [0095] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 40 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

30 (б) від близько 1 до близько 10 мас. % розпушувача;

(в) від близько 15 до близько 25 мас. % осмогену;

(г) від близько 0,1 до близько 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

(д) від близько 0,1 до близько 3 мас. % змащувальної речовини; й

35 (є) від близько 10 до близько 25 мас. % наповнювача.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

(а) від 40 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від 1 до 10 мас. % розпушувача;

(в) від 15 до 25 мас. % осмогену;

(г) від 0,1 до 3 мас. % речовини, що надає сипкість;

45 (д) від 0,1 до 3 мас. % змащувальної речовини; й

(є) від 10 до 25 мас. % наповнювача.

[0096] У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить тверду дисперсію N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну.

50 [0097] У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить тверду дисперсію (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу.

[0098] У деяких варіантах реалізації осмоген вибирають із NaCl і KCl, і їх сумішей.

[0099] У деяких варіантах реалізації змащувальна речовина є стеаратом магнію.

55 [00100] У деяких варіантах реалізації речовина, що надає сипкість, являє собою колоїдний діоксид кремнію.

[00101] У деяких варіантах реалізації зв'язувальна речовина / розріджувач є мікрокристалічною целюлозою. У деяких варіантах реалізації зв'язувальна речовина / розріджувач діє й як зв'язувальна речовина й як розріджувач.

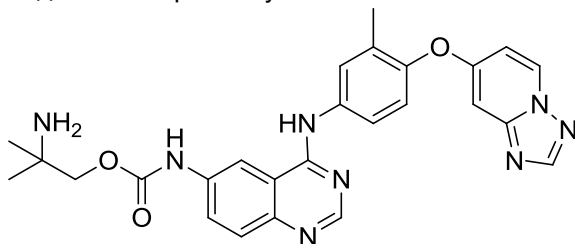
[00102] У деяких варіантах реалізації зв'язувальна речовина є мікрокристалічною целюлозою.

[00103] У деяких варіантах реалізації розріджувач є мікрокристалічною целюлозою.

[00104] У деяких варіантах реалізації наповнювач є лактозою.

5 [00105] У деяких варіантах реалізації розпушувач вибирають із кросповідону й бікарбонату натрію ( $\text{NaHCO}_3$ ), і їх сумішей. У деяких варіантах реалізації розпушувач вибирають із кросповідону й бікарбонату натрію. У деяких варіантах реалізації розпушувач є бікарбонатом натрію. У деяких варіантах реалізації розпушувач є кросповідоном.

10 [00106] У деяких варіантах реалізації композиція містить бікарбонат натрію. N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін може повільно розкладатися шляхом гідролізу або інших способів до появи домішки карбамату:



15 Бікарбонат натрію допомагає сповільнити розклад до появи домішки карбамату. Бікарбонат натрію також допомагає забезпечити послідовне руйнування таблеток, коли таблетки зазнають впливу різних рівнів вологості.

[00107] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

20 (а) N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанол або їх суміші; й

(б) бікарбонат натрію.

25 [00108] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей; і

30 (б) від близько 0,1 до близько 30 мас. % бікарбонату натрію.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

35 (а) від 1 до 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей; і

(б) від 0,1 до 30 мас. % бікарбонату натрію.

[00109] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

40 (а) від близько 1 до близько 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей;

(б) від близько 0,1 до близько 30 мас. % бікарбонату натрію; й

45 (в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

50 (а) від 1 до 70 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей;

(б) від 0,1 до 30 мас. % бікарбонату натрію; й



(в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

[00110] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

5 (а) від близько 25 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей; і

(б) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію.

10 У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

(а) від 25 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей; й

(б) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію.

[00111] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

20 (а) від близько 25 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію; і

25 (в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

30 (а) від 25 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

(б) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію; й

(в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

35 [00112] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

40 (а) від близько 40 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей; і

(б) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

45 (а) від 40 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей; і

(б) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію.

50 [00113] Деякі варіанти реалізації представляють фармацевтичну композицію для лікування раку головного мозку, що містить:

(а) від близько 40 до близько 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей;

55 (б) від близько 1 до близько 15 мас. % бікарбонату натрію;

(в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

У додатковому варіанті реалізації фармацевтична композиція для лікування раку головного мозку містить:

(а) від 40 до 60 мас. % твердої дисперсії N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей;

5 (б) від 1 до 15 мас. % бікарбонату натрію;

(в) масу, що залишилася, становлять інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини й носії.

[00114] Фармацевтична композиція краще містить терапевтично ефективну кількість N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу, або їх сумішей. Однак, у деяких варіантах реалізації кожна окрема доза містить частину терапевтично ефективною кількості N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну або (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу або їх сумішей, так що можуть бути необхідними багатократні дози композиції (наприклад, для терапевтично ефективною кількості необхідні дві або більше таблеток). Таким чином, у даній заявці, коли стверджується, що фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість, це означає, що композиція може бути у вигляді однократної дози (наприклад, одна таблетка) або багатократних доз (наприклад, дві таблетки).

#### ПРИКЛАДИ

[00115] У прикладах, описаних нижче, якщо не зазначене інше, всі температури наведені в градусах Цельсія.

#### Приклад 1

25 Ріст імплантованої інтракраніально клітинної лінії карциноми шлунка NCI-N87 у голих мишей [00116] Пухлинні клітини (клітинну лінію карциноми шлунка NCI-N87, від національного інституту раку, NCI, Бетесда, штат Мериленд) імплантували самкам голих мишей BALB/c (Charles River Laboratories International, Inc.) за допомогою інтракраніальної ін'єкції безпосередньо в головний мозок. Миші були розділені на чотири групи (N=5) і їм вводили за допомогою ін'єкції носій (фізіологічний розчин), 1 × 10<sup>5</sup> пухлинних клітин, 2,5 × 10<sup>5</sup> пухлинних клітин або 5 × 10<sup>5</sup> пухлинних клітин. Результати проілюстровані на Фігурі 1. Навантаження головного мозку пухлинними клітинами було пов'язане зі зниженням виживаності в моделі NCI-N87.

35 [00117] В експериментальному дослідженні з використанням <sup>14</sup>C альбуміну як міченого атома й маніту як позитивного контролю порушення гемантоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), було підтверджено, що процедура інтракраніальної інокуляції не руйнує гемантоенцефалічний бар'єр механічно.

#### Приклад 2

40 Інгібування росту імплантованого інтракраніально ксенотрансплантата карциноми шлунка NCI-N87 у мишей

[00118] Самкам голих мишей лінії BALB/c (Taconic Laboratories Inc., Джермантаун, штат Нью-Йорк) під анестезією інокулювали інтракраніально біля ламбдоподібного шва пухлинні клітини людини (клітинна лінія карциноми шлунка NCI-N87, NCI, Бетесда, штат Мериленд). За допомогою інтракраніальної ін'єкції імплантували 5 × 10<sup>5</sup> клітин у фізіологічному розчині. Миші були розділені на три групи (N=12); носій (підкислений 30 % Каптизол®, рН близько 4,5), 50 мг/кг лапатанібу ПО BID (30 % Каптизол®) і 75 мг/кг N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну ПО BID (підкислений 30 % Каптизол®, рН близько 4,5). Введення дози починали через два дні після імплантації. За необхідності, якщо спостерігалася пов'язана з лікарським засобом втрата маси тіла (близько 5 %), дозу можна було знижувати. Контроль загального стану здоров'я й поведінкових / неврологічних ефектів у мишей проводили двічі на добу, а маси тіла (МТ) визначали двічі на тиждень. За перших ознак неврологічної проблеми або втрати маси тіла, що перевищувала 20 %, мишей умертвляли шляхом інгаляції CO<sub>2</sub>. Головний мозок і плазму збирали для аналізів. На Фігурі 2 показаний відсоток мишей, що вижили. На Фігурі 3 проілюстровано, що N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін значно знижує рівень фосфо-ErbB2/загального ErbB2 у головному мозку.

#### Приклад 3

Дослідження фармакокінетики (ФК) у головному мозку в мишей

[00119] Самкам голих мишей лінії BALB/c вводили однократну ПО дозу (об'єм дози 10 мл/кг) лапатаніб (50 мг/кг, 30 % Каптизол®) і N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну (75 мг/кг, 30 % Каптизол, відважували сполуку й додавали 30 % Каптизол®, щоб одержати розчин 7,5 мг/мл, потім додавали 5 н. HCl із кроком 200 мкл до утворення прозорого жовтого розчину). Миші були розділені на групи, й у них досліджували ФК в 4 часових точках (0,5, 1, 2 і 4 години, 4 миші на групу на часову точку). В часових точках мишей умертвляли шляхом інгаляції CO<sub>2</sub>. Цільну кров (300 мкл) відбирали за допомогою серцевої пункції, й поміщали в пробірку Еппендорфа, що містить етилендіамінтетраоцтову кислоту ("ЕДТК") (37,5 мкл, 1,5 %). Зразки центрифугували, і плазму зливали й заморожували за температури -20 °C, доки не доставляли для аналітичної хімії. Збирали головний мозок. Тварин перфузували 5-10 мл фізіологічного розчину, й мозок видаляли, зважували й поміщали в пробірку "fast prep" для аналізу метаболізму лікарського засобу й фармакокінетики МЛФК

[00120] Ступінь проникнення в головний мозок (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-ил)метанолу була значно вищою порівняно з лапатанібом або N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміном. Концентрація сполук у плазмі (мкг/мл) проілюстрована на Фігурі 4 і в Таблиці 1. Концентрація сполук у головному мозку (нг/г) проілюстрована на Фігурі 5 і в Таблиці 2. Результати співвідношення в головному мозку:плазмі наведені в Таблиці 3.

Таблиця 1

Часова точка (год.)	Середня концентрація в плазмі (мкг/мл)		
	Лапатаніб	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

Таблиця 2

Часова точка (год.)	Середня концентрація в головному мозку (нг/г)		
	Лапатаніб	ARRY-380	AR00440993
0,5	44,92	122,38	НПКО
1	90,77	116,44	28,95
2	57,36	134,15	35,84
4	65,43	42,14	39,96

Таблиця 3

Часова точка (год.)	Лапатаніб	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

#### Приклад 4

Інгібування росту імплантованого інтракраніально ксенотрансплантата карциноми молочної залози BT474 у мишей

[00121] Самок голих мишей лінії NCr (Taconic Laboratories Inc., Джермантаун, штат Нью-Йорк) розділили на чотири групи (N=13). За 1 день до інокуляції пухлинних клітин лінії BT-474 імплантували гранули 17β-естрадіолу (0,5 мг) / прогестерону (10 мг) (35-денне вивільнення). За допомогою інтракраніальної ін'єкції безпосередньо в головний мозок мишам імплантували пухлинні клітини (1 × 10<sup>6</sup> клітин карциноми молочної залози лінії BT474, ATCC, Манассас, штат Вірджинія). Лікування носієм або лікарськими засобами починали через 2 дні після імплантації пухлинних клітин. Мишам вводили носій (підкислений 30 % Каптизол®, рН близько 4,5, 10 мл/кг, ПО, BID), лапатаніб (50 мг/кг, ПО, BID, 30 % Каптизол®), нератиніб (40 мг/кг, QD, ПО,

підкислений 30 % Каптизол®) і N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін (75 мг/кг, ПО, BID, 30 % Каптизол, відважували сполуку й додавали 30 % Каптизол®, щоб одержати розчин 7,5 мг/мл, потім додавали 5 н. HCl із кроком 200 мкл до утворення прозорого жовтого розчину). Контроль загального стану здоров'я і поведінкових / неврологічних ефектів у мишей проводили щоденно, а маси тіла визначали двічі на тиждень. За перших ознак неврологічної проблеми або втрати маси тіла, що перевищувала 20 %, мишей умертвляли шляхом інгаляції CO<sub>2</sub>. Головний мозок і плазму збирали для аналізів. На Фігурі 6 показаний відсоток мишей, що вижили.

#### Приклад 5

Протипухлинна ефективність у відношенні раку шлунка людини лінії N87 у мишачій моделі ксенотрансплантата

[00122] Самок голих мишей лінії nu/nu (NCI, Бетесда, штат Мериленд) розділили на п'ять груп (N=8). Пухлинні клітини (клітинну лінію карциноми шлунка NCI-N87, NCI, Бетесда, штат Мериленд, 1 × 10<sup>7</sup>) імпантували мишам за допомогою підшкірної ін'єкції (100 мкл) безпосередньо в правий бік. Для забезпечення гарного проникнення пухлини, необхідно, щоб клітини були життєздатними більше, ніж на 90 % (відповідно вводили шляхом ін'єкції початкову клітинну суспензію в концентрації 1 × 10<sup>7</sup> клітин/мл для одержання концентрації 1 × 10<sup>6</sup> введених ін'єкцією клітин/100 мкл). Пухлинам надавали можливість росту до 150±50 мм<sup>3</sup>. Вимірювали розмір пухлини й зважували мишей. Мишам вводили носій (30 % Каптизол®, 150 г у 500 мл ДІ води, ПО, BID), лапатаніб (50 мг/кг, ПО, BID, 30 % Каптизол®), лапатаніб (100 мг/кг, ПО, BID, 30 % Каптизол®), N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін (50 мг/кг, ПО, QD, 30 % Каптизол) і N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін (100 мг/кг, ПО, QD, 30 % Каптизол). Вимірювали об'єм пухлини. Кількість часткових відповідей у мишей була наступною: лапатаніб (50 мг/кг) 0, лапатаніб (100 мг/кг) 1, ARRY-380 (50 мг/кг) 1, ARRY-380 (100 мг/кг) 4. Результати проілюстровані на Фігурі 7.

#### Приклад 6

30 % тверда дисперсія з використанням ПВП-ВА

[00123] Готували тверду дисперсію, що містить 30 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ПВП-ВА з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, температурою на вході 100 °C за швидкості потоку 22 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 35 м<sup>3</sup>/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м<sup>3</sup>/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 19,6 г (87,7 % вихід) твердої дисперсії. Результати фізико-хімічного аналізу наведені в таблиці 4. Аналіз залишкових розчинників продемонстрував, що в дисперсії було менше 0,5 % ТГФ, а виявлюваний MeOH був відсутнім.

[00124] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 63,46 мкг/мл і 245,05 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 52,50 мкг/мл і 204,12 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 7

30 % тверда дисперсія з використанням Eudragit

[00125] Готували тверду дисперсію, що містить 30 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й Eudragit L100 з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 100 °C за швидкості потоку 22 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 35 м<sup>3</sup>/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м<sup>3</sup>/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 18,6 г (82,7 % вихід) твердої дисперсії. Результати фізико-хімічного аналізу наведені в таблиці 4. Аналіз залишкових розчинників продемонстрував, що в дисперсії було близько 4,5 % ТГФ, а виявлюваний MeOH був відсутнім.

[00126] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °С. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 22,70 мкг/мл і 71,06 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 9,26 мкг/мл і 35,49 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 8

30 % тверда дисперсія з використанням ГПМЦФ

[00127] Готували тверду дисперсію, що містить 30 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ГПМЦФ Н-55 з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 100 °С за швидкості потоку 22 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 35 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °С у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 20,3 г (90,3 % вихід) твердої дисперсії. Результати фізико-хімічного аналізу наведені в таблиці 4. Аналіз залишкових розчинників продемонстрував, що в дисперсії було менше 0,5 % ТГФ, а виявлюваний MeOH був відсутнім.

[00128] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °С. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 25,00 мкг/мл і 96,66 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 16,15 мкг/мл і 56,81 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 9

30 % тверда дисперсія з використанням ЦАФ

[00129] Готували тверду дисперсію, що містить 30 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ЦАФ з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 100 °С за швидкості потоку 22 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 35 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °С у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 20,0 г (90,4 % вихід) твердої дисперсії. Результати фізико-хімічного аналізу наведені в таблиці 4. Аналіз залишкових розчинників продемонстрував, що в дисперсії було менше 0,5 % ТГФ, а виявлюваний MeOH був відсутнім.

[00130] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °С. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 11,62 мкг/мл і 36,69 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні C<sub>max</sub> і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 5,64 мкг/мл і 20,58 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 10

30 % тверда дисперсія з використанням ГПМЦАС

[00131] Готували тверду дисперсію, що містить 30 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ГПМЦАС класу М з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °С за швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °С у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 163,19 мг (48,3 % вихід) твердої дисперсії. Результати фізико-хімічного аналізу наведені в таблиці 4. Аналіз залишкових розчинників продемонстрував, що в дисперсії було менше 0,5 % ТГФ, а виявлюваний MeOH був відсутнім.

[00132] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури

37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 19,04 мкг/мл і 68,09 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 13,50 мкг/мл і 51,74 мкг/мл\*год., відповідно.

5

Таблиця 4

Приклад	Полімер	АФІ: Полімер	ВЕРХ (площа %)	T <sub>g</sub> (°C)	ТГА втрата маси (%)	% ТГФ (мас./мас.)	Гігроскопічність (% зміни маси за ВВ 80 %)
Посилання			99,39		4,9		<1 %
6	ПВП-ВА	3:7	99,45	117	2,3	0,5	14,4
7	Eudragit L100	3:7	98,63	116	5,9	4,5	7,5
8	ГПМЦФ Н-55	3:7	97,30	149	1,7	0,3	7,5
9	ЦАФ	3:7	95,45	179	1,9	0,5	7,8
10	ГПМЦАС	3:7		113	н.в.	н.в.	н.в.

#### Приклад 11

60 % тверда дисперсія з використанням ПВП-ВА

10 [00133] Готували тверду дисперсію, що містить 60 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ПВП-ВА з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °C за швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. 15 Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 135,0 мг (88,2 % вихід) твердої дисперсії.

20 [00134] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H2O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 34,80 мкг/мл і 133,76 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 21,88 мкг/мл і 84,43 мкг/мл\*год., відповідно.

#### Приклад 12

25 60 % тверда дисперсія з використанням Eudragit

30 [00135] Готували тверду дисперсію, що містить 60 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й Eudragit L100 з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °C за швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 88,1 мг (52,4 % вихід) твердої дисперсії.

35 [00136] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H2O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 26,82 мкг/мл і 84,49 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 9,85 мкг/мл і 34,89 мкг/мл\*год., відповідно. 40

#### Приклад 13

60 % тверда дисперсія з використанням ГПМЦФ

45 [00137] Готували тверду дисперсію, що містить 60 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ГПМЦФ Н-55 з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °C за

швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 98,0 мг (58,0 % вихід) твердої дисперсії.

- 5 [00138] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 32,21 мкг/мл і 38,28 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 9,96 мкг/мл і 38,28 мкг/мл\*год., відповідно.

Приклад 14

60 % тверда дисперсія з використанням ЦАФ

- 15 [00139] Готували тверду дисперсію, що містить 60 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ЦАФ з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °C за швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 74,9 мг (44,6 % вихід) твердої дисперсії.

- 20 [00140] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 51,98 мкг/мл і 144,91 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 15,07 мкг/мл і 59,69 мкг/мл\*год., відповідно.

Приклад 15

60 % тверда дисперсія з використанням ГПМЦАС

- 30 [00141] Готували тверду дисперсію, що містить 60 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ГПМЦАС класу М з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 5 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 80 °C за швидкості потоку 35 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 40 °C у вакуумі протягом близько 16 годин. Сушіння розпиленням дає 113,3 мг (67,2 % вихід) твердої дисперсії.

- 40 [00142] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Тверду дисперсію суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °C. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і AUC для всіх видів лікарських засобів (колоїдний + вільний) становили 26,45 мкг/мл і 96,21 мкг/мл\*год., відповідно. Рівні Стах і AUC для вільних видів лікарських засобів становили 10,96 мкг/мл і 42,83 мкг/мл\*год., відповідно.

- 45 Приклад 16

50 % тверда дисперсія з використанням ПВП-РА

- 50 [00143] Готували тверду дисперсію, що містить 50 відсотків за масою N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну й ПВП-ВА з використанням компактної розпилювальної сушарки Buchi B-290 mini spray drier. Тверду дисперсію сушили розпиленням із системи розчинників MeOH:ТГФ (1:3) з 3,9 % концентрацією розпилюваного розчину, з температурою на вході 100 °C за швидкості потоку 30 мл/хвилину, швидкістю потоку сушильного газу 40 м3/годину, тиском у форсунці 80 фунтів на кв. дюйм, потоком газу через форсунку 0,66 м3/годину й типом форсунки 1,5 мм. Вторинне сушіння дисперсії виконували за температури 50 °C у вакуумі протягом близько 72 годин. Сушіння розпиленням дає 28,7 г (72,7 % вихід) твердої дисперсії.

Приклад 17

Фармацевтична композиція 1

[00144] Таблетки, що містять тверді дисперсії згідно з будь-яким із прикладів від 6 до 16, можуть бути одержані традиційним способом і містити:

60

Функція	Інгредієнт	% від суміші
АФІ	Тверда дисперсія, як та, що приготовлена в Прикладі 16	50
Розпушувач	Кросповідон – Поліпласдон®	6
Осмоген	NaCl	5
Осмоген	KCl	5
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Зв'язувальна речовина / розріджувач	Мікрокристалічна целюлоза – Avicel®	19,25
Осмоген	NaCl	4,625
Осмоген	KCl	4,625
Розпушувач	Поліпласдон	4
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25

[00145] В одному препараті таблетки були виготовлені з використанням OPADRY II 85F92727 в кількості 3 мас. % у вигляді покриття таблетки. Таблетки містили 150 мг АФІ.

Приклад 18

5 Фармацевтична композиція 2

[00146] Таблетки, що містять тверді дисперсії згідно з будь-яким із прикладів від 2 до 12, можуть бути одержані традиційним способом і містити:

Функція	Інгредієнт	% від суміші
АФІ	Тверда дисперсія, як та, що приготовлена в Прикладі 16	50
Розпушувач	Кросповідон – Поліпласдон®	6
Розпушувач	NaHCO <sub>3</sub>	3
Осмоген	NaCl	5
Осмоген	KCl	5
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Зв'язувальна речовина / розріджувач	Мікрокристалічна целюлоза – Avicel®	16,25
Осмоген	NaCl	4,625
Осмоген	KCl	4,625
Розпушувач	Поліпласдон	4
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25

10 [00147] В одному препараті таблетки були виготовлені з використанням OPADRY II 85F92727 в кількості 3 мас. % у вигляді покриття таблетки. Таблетки містили 150 мг АФІ.

Приклад 19

15 Фармацевтична композиція 3

[00148] Таблетки, що містять тверді дисперсії згідно з будь-яким із прикладів від 2 до 12, можуть бути одержані традиційним способом і містити:



Функція	Інгредієнт	% від суміші
АФІ	Тверда дисперсія, як та, що приготовлена в Прикладі 16	50
Розпушувач	Кросповідон – Поліпласдон®	6
Осмоген	NaCl	10,625
Осмоген	KCl	10,625
Наповнювач	Лактоза	21,25
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25
Екстрагранулярні		
Речовина, що надає сипкість	Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Змащувальна речовина	Стеарат магнію	0,25

[00149] В одному препараті таблетки були виготовлені з використанням OPADRY II 85F92727 в кількості 3 мас. % у вигляді покриття таблетки. Таблетки містили 150 мг АФІ.

5 Приклад 20

Перевірка стабільності

[00150] Перевірку стабільності дисперсій, висушених розпиленням, виконували за температури 40 °С, відносної вологості 75 % у відкритих умовах, у скляних флаконах протягом періоду 8 днів. Результати наведені в Таблиці 5.

10

Таблиця 5

Час	ВЕРХ площа%			
	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8	Приклад 9
Стандарт	99,39	99,39	99,39	99,39
Після одержання	99,45	98,63	97,30	95,45
4 дні	99,21	96,10	93,03	90,89
8 днів	99,35	93,16	86,63	87,15

[00151] Основним спостережуваним продуктом розкладу була домішка карбамату, ймовірно, через кислоту природу деяких із цих полімерів. Аналіз способом рентгенівської порошкової дифракції РПД під час дослідження не продемонстрував ніяких ознак кристалізації будь-якої твердої дисперсії із прикладів 6-9.

15

Приклад 21

Геміетанолят вільної основи N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну

20

[00152] Етап 1: (Е)-N'-(2-ціано-4-(3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-ил)тіоуреїдо) феніл)-N, N-диметилформімідамід з'єднували з 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метиланіліном в ізопропілацетаті:оцтовій кислоті (65:35 об./об.) за температури 45 °С з одержанням 1-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-ил)тіосечовини (91 %).

25

[00153] Етап 2: 1-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-ил)-3-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-ил)тіосечовину перемішували в тетрагідрофурані в основних умовах (2,5 н. NaOH), з наступним додаванням п-толуолсульфонілхлориду. Завантажували воду для одержання N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діаміну (96 %) у вигляді суміші поліморфів (звичайно суміш містить одну або більш із форми С, форми G гемі-ТГФ, форми G моно-ТГФ, форми М або форми Р).

30

[00154] Етап 3: N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін із Етапу 2 розтирали в порошок в етанолі за температури вище 65 °С, щоб надати N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-илокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-ил)хіназолін-4,6-діамін у формі В етанол (89 %).

35

[00155] Дослідження розчинення проводили за рН 6,5 у фосфатному буфері. Кристали (частки) суспендували в H<sub>2</sub>O і додавали безпосередньо в буферний розчин за температури 37 °С. Показники профілю розчинення збирали протягом періоду близько 240 хвилин. Рівні Стах і АUC для вільних видів лікарських засобів становили 0,44 мкг/мл і 5,49 мкг/мл\*год., відповідно.

40

## Приклад 22

Показники фармакокінетики in vivo у біглів

[00156] Тверду дисперсію із прикладу 6 досліджували в порівнянні із кристалічною, мікронізованою композицією у вигляді суспензії (д(об., 0,9) = 3,0 мкм) із прикладу 21 за нормальних умов натще, а також під час попереднього лікування пентагастрином або фамотидином. Тверду дисперсію з прикладу 6 готували у вигляді суспензії у воді й вводили перорально. Мікронізовану суспензію з прикладу 21 готували у вигляді суспензії препарату SyrSpend® SF Dry, відновленого водою, і вводили перорально. Для зменшення мінливості, проводили перехрест біглів з пентагастрином на фамотидин після 5-денного періоду вимивання. Пентагастрин є модифікатором pH для зміни рівня pH шлунка до близько 2-3, а фамотидин є модифікатором pH для зміни рівня pH шлунка до близько 5-7,5 (Zhou, Rong, et al. "pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine Model." Pharm. Res. том 22, №. 2 (лютий 2005): стор. 188-192). У кожній групі було по чотири бігли. Група А одержувала попереднє лікування пентагастрином, мікронізованою суспензією з прикладу 21 з наступним 5-денним періодом вимивання, потім попереднє лікування фамотидином, і, нарешті, мікронізовану суспензію з прикладу 21. Група В одержувала попереднє лікування пентагастрином, тверду дисперсію з прикладу 6 з наступним 5-денним періодом вимивання, потім попереднє лікування фамотидином, і, нарешті, тверду дисперсію з прикладу 6. Група С одержувала мікронізовану суспензію з прикладу 21 з наступним 5-денним періодом вимивання, і, нарешті, тверду дисперсію із прикладу 6. Результати наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Попереднє лікування	Композиція для введення	AUC <sub>inf</sub> (мкг*год./мл)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)
Немає	Мікронізована суспензія з прикладу 12	7,43±1,77	1,88±0,35
	Тверда дисперсія з прикладу 1	10,0±2,7	2,29±0,54
6 мкг/кг пентагастрину	Мікронізована суспензія з прикладу 12	17,2±2,7	3,29±0,13
	Тверда дисперсія з прикладу 1	13,0±3,6	3,12±0,62
40 мг/кг фамотидину	Мікронізована суспензія з прикладу 12	1,74±0,39	0,514±0,092
	Тверда дисперсія з прикладу 1	6,32±2,88	1,45±0,54

[00157] Необхідно розуміти, що перераховані варіанти реалізації не призначені для обмеження винаходу цими варіантами реалізації. Напроти, винахід призначений для охоплення всіх альтернатив, модифікацій і еквівалентів, які можуть бути включені в обсяг даного винаходу, як визначено формулою винаходу. Таким чином, наведений вище опис розглядається тільки як такий, що ілюструє принципи даного винаходу.

[00158] Слова "містять", "такі, що містять", "включають", "такі, що включають" і "включає" при використанні в цій специфікації й у нижченаведеній формулі винаходу призначені для того, щоб задавати наявність заявлених ознак, цілих чисел, компонентів або етапів, але не виключають наявність або додавання однієї або більше інших ознак, цілих чисел, компонентів, етапів або їх груп.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Спосіб лікування локального або метастатичного раку головного мозку, що характеризується надекспресією або ампліфікацією ErbB2, що включає введення аморфної твердої дисперсії, що містить аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін або аморфний (2-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-іл)метанол і диспергуючий полімер, де аморфну тверду дисперсію застосовують після попереднього лікування раку мозку або молочної залози.
- Спосіб за п. 1, в якому аморфну тверду дисперсію вводять у вигляді лікарської форми для перорального застосування.
- Спосіб за п. 2, в якому аморфна тверда дисперсія знаходиться в таблетці.
- Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому аморфна тверда дисперсія знаходиться в комбінації з іншим терапевтичним засобом.
- Спосіб за п. 4, в якому терапевтичний засіб вибирають із трастузумабу, капецитабіну, бевацизумабу, паклітакселу й доцетакселу.

6. Спосіб за п. 1, в якому попереднє лікування раку головного мозку вибирають із хірургічного втручання, променевої терапії і хіміотерапії або їх комбінацій.

7. Спосіб за п. 6, в якому попереднє лікування раку головного мозку вибирають із хірургічного втручання, традиційної зовнішньої променевої терапії, тривимірної конформної променевої терапії, променевої терапії з модульованою інтенсивністю, стереотаксичної радіохірургії, фракціонованої стереотаксичної променевої терапії, протонної променевої терапії, внутрішньої або з використанням імплантатів променевої терапії, темозоломід, бевацизумабу, кармустину, ломустину, прокарбазину, вінкрестину, терапії "протиопухлинними полями", еверолімусу, прокарбазину, ломустину, цисплатину, карбоплатину й метотрексату або їх комбінацій.

8. Спосіб за п. 1, в якому попереднє лікування раку молочної залози вибирають із хірургічного втручання, біопсії "сторожових" лімфатичних вузлів з наступним хірургічним втручанням, променевої терапії, хіміотерапії, гормональної терапії і прицільної терапії.

9. Спосіб за п. 8, в якому попереднє лікування раку молочної залози вибирають із лампектомії, парціальної мастектомії, сегментарної мастектомії, загальної мастектомії, модифікованої радикальної мастектомії, зовнішнього опромінення, внутрішнього опромінення, метотрексату, композиції, що складається з наночастинок паклітакселу, стабілізованого альбуміном, адотрастузумабу емтанзину, доксорубіцину, фторурацилу, еверолімусу, анастрозолу, екземестану, капецитабіну, циклофосфаміду, доцетакселу, епірубіцину, екземестану, тореміфену, фулвестранту, летрозолу, гемцитабіну, трастузумабу, іксабепілону, лапатинібу, тамоксифену, пертузумабу й тореміфену або їх комбінацій.

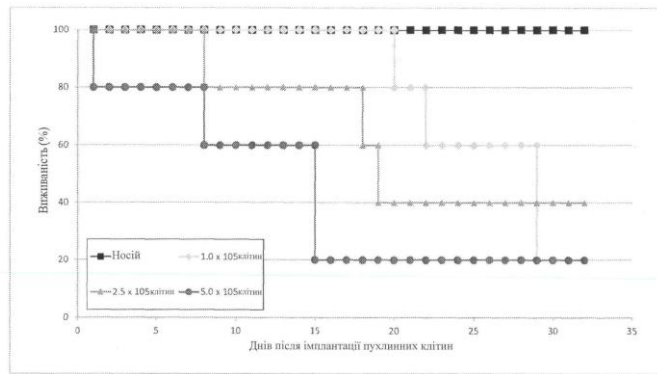
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому застосовують аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін.

11. Спосіб за п. 10, в якому аморфний N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)-N6-(4,4-диметил-4,5-дигідрооксазол-2-іл)хіназолін-4,6-діамін вводять у дозі від приблизно 550 до приблизно 650 мг двічі на добу.

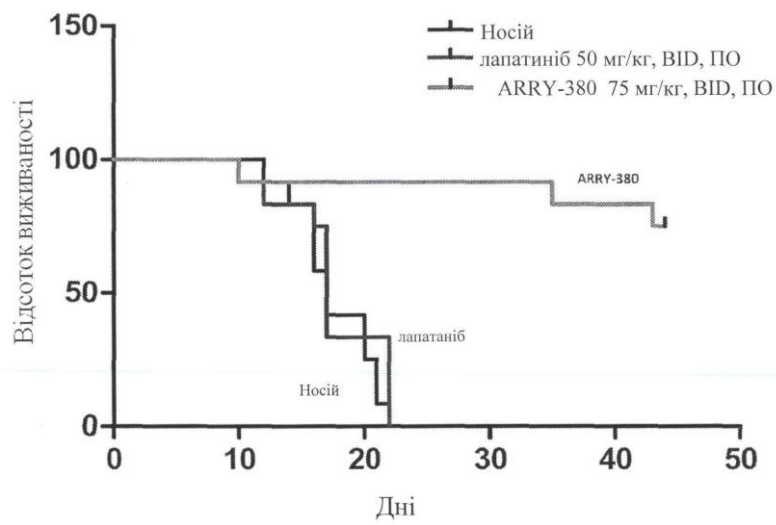
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому застосовують аморфний (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-іл)метанол.

13. Спосіб за п. 12, в якому аморфний (2-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ілокси)-3-метилфеніл)аміно)хіназолін-6-іл)аміно)-4-метил-4,5-дигідрооксазол-4-іл)метанол вводять у дозі від приблизно 25 до приблизно 1800 мг на добу.

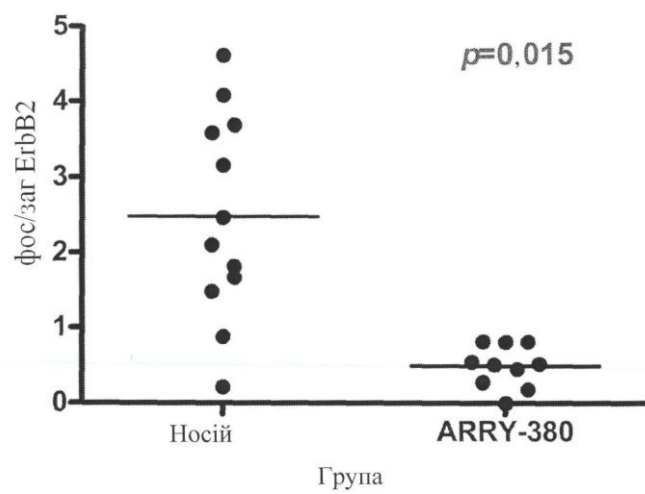
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, в якому диспергуючий полімер вибраний з вінілових полімерів і співполімерів, співполімерів вінілпіролідину і вінілацетату, полівінілових спиртів, співполімерів полівінілового спирту і полівінілацетату, полівінілпіролідину, співполімерів акрилату і метакрилату, співполімерів метакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімерів поліетилену і полівінілового спирту, блок-співполімерів поліоксіетилену і поліоксипропілену, прищепленого співполімеру, що складається з поліетиленгліколю, полівінілкапролактаму і полівінілацетату, целюлозного полімеру, такого як гідроксипропілметилцелюлози ацетат, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксіетилметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксіетилцелюлози ацетат і гідроксіетилетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози ацетатсукцинат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, карбоксиметилетилцелюлоза, целюлози ацетатфталат, целюлози ацетатсукцинат, гідроксипропілметилцелюлози ацетатфталат, целюлози ацетаттримелітат, гідроксипропілметилцелюлози ацетаттримелітат і карбоксиметилцелюлози ацетатбутират, і суміші з двох або більше таких полімерів.



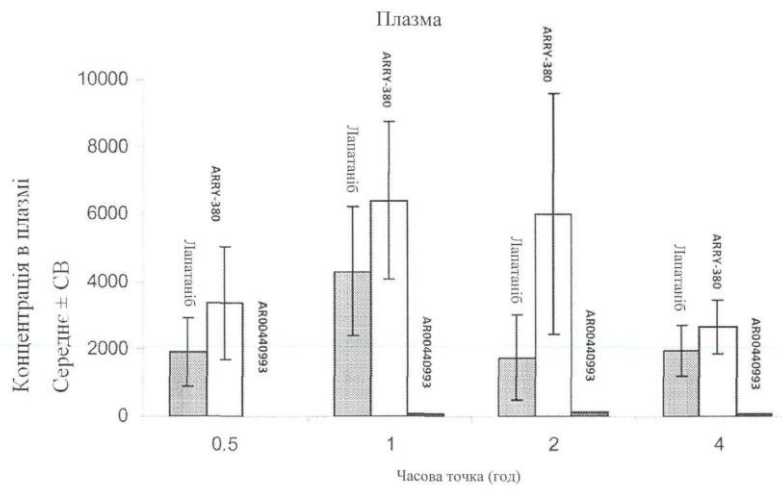
Фіг. 1



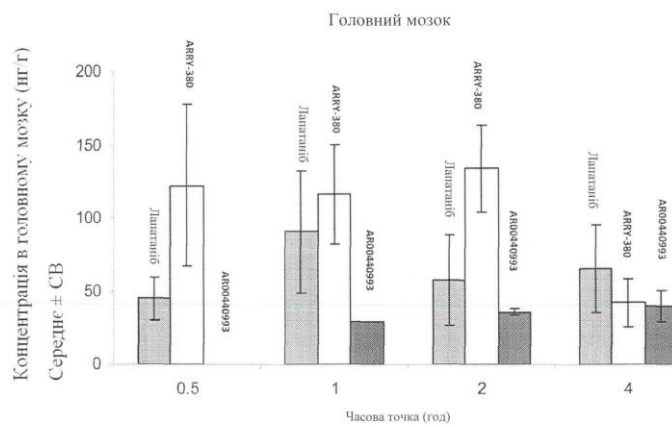
Фіг. 2



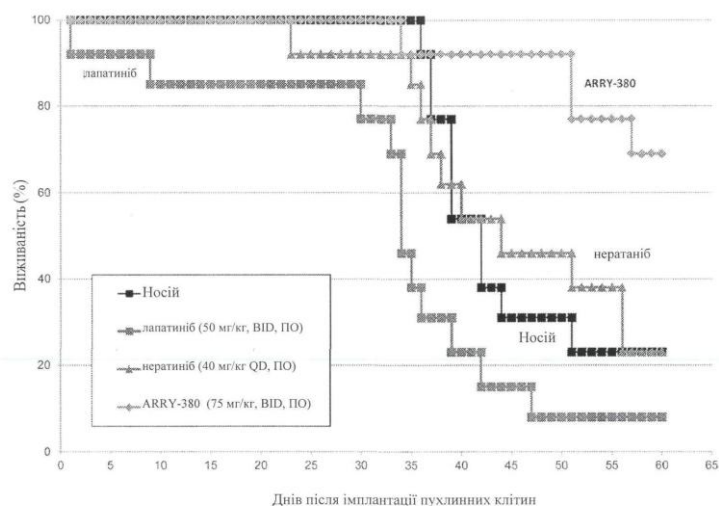
Фіг. 3



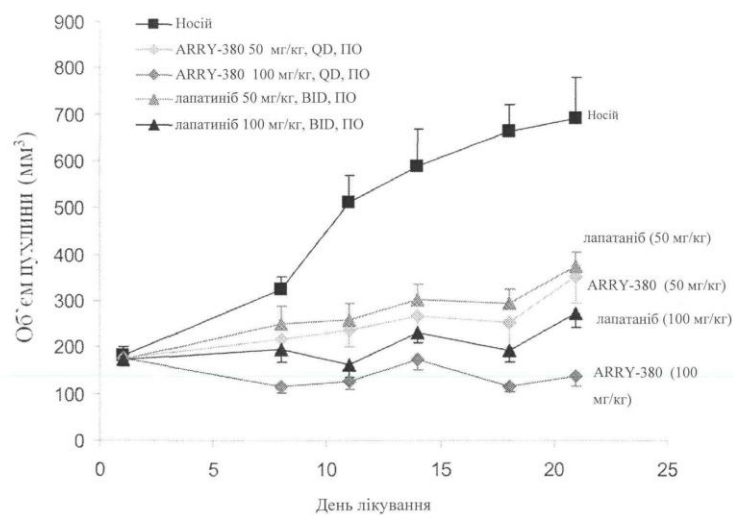
Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7