



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2205244 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.01.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.21
(86)	Europeisk søknadsnr	08847113.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.11.07
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.07.14
(30)	Prioritet	2007.11.08, US, 2583 P 2007.12.07, US, 5803 P 2008.09.19, US, 98676 P 2008.11.06, US, 112060 P
(84)	Utpelte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Ambit Biosciences Corporation, , 11080 Roselle StreetSan Diego, CA 92121, US-USA
(72)	Oppfinner	JAMES, Joyce, K., 1931 Chalcedony Street, San DiegoCA 92109, US-USA EICHELBERGER, Shawn R., 4215 Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121, US-USA SAVALL, Traci L., 4215 Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FREMGANGSMÅTER FOR ADMINISTRERING AV N-(5-TERT-BUTYL-ISOKSAZOL-3-YL-N'[4-[7-(2-MORFOLIN-4-YL-ETOKSY)-]IMIDAZO-[2,1-B]-[1,3]-BENZOTIAZOL-2-YL]-FENYLUREA FOR A BEHANDLE PROUFERATIV SYKDOM
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/109120 WO-A2-2009/038757

FREMGANGSMÅTER FOR ADMINISTRERING AV N-(5-TERT-BUTYL-ISOKSAZOL-3-YL)-N'-{4-[7-(2-MORFOLIN-4-YL-ETOKSY-)IMIDAZO-[2,1-B]-[1,3]-BENZOTIAZOL-2-YL]-FENYL}UREA FOR Å BEHANDLE PROLIFERATIV SYKDOM

5 **OMRÅDE**

Tilveiebrakt heri er *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, til bruk i en fremgangsmåte for å behandle

10 akutt myeloid leukemi hos mennesker. Spesifikt tilveiebringes dosering, doseplaner eller doseregimer heri. Videre tilveiebringes farmasøytiske formuleringer. Fremgangsmåter for å behandle proliferative sykdommer eller FLT-3-medierte sykdommer hos mennesker tilveiebringes også.

15 **BAKGRUNN**

Fms-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3), som også er kjent som FLK-2 (fosterleverkinase 2) og STK-1 (stamcellekinase 1), spiller en viktig rolle i proliferasjonen og differensieringen av hematopoietiske stamceller. FLT3-

20 reseptorkinase er uttrykt i normale hematopoietiske celler, placenta, gonader og hjernen. Dette enzymet er imidlertid uttrykt med svært høye nivåer i cellene hos mer enn 80 % av myelogene pasienter og i en fraksjon av celler med akutt lymfoblastisk leukemi. Dette enzymet kan også finnes i celler fra pasienter med kronisk myelogen leukemi i lymfoid blastkrise.

25

Det er blitt rapportert at FLT3-kinase er mutert i 30 % av akutt myeloid leukemi (AML) og også i en undergruppe av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (Gilliland et al., Blood 2002, 100, 1532-1542; Stirewalt et al., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 650-665). De vanligste aktiverende mutasjonene i FLT3 er interne tandemduplikasjoner innenfor jukstamembranregionen. Punktmutasjoner, insersjoner eller delesjoner i kinaseområdet er mindre vanlig. Noen av disse

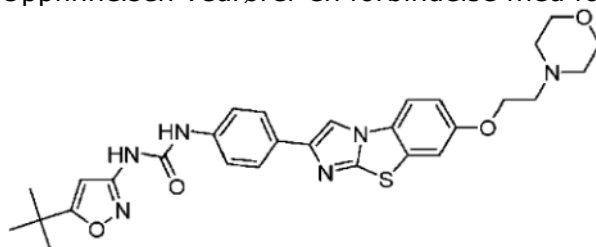
30 mutant-FLT3-kinasene er konstitutivt aktive. FLT3-mutasjoner har vært assosiert med en dårlig prognose (Malempati et al., Blood 2004, 104, 11).

Over et dusin kjente FLT3-inhibitorer utvikles, og noen har vist lovende klinisk effekt på AML (Levis et al. Int. J. Hematol. 2005, 82, 100-107). Det har blitt rapportert at noen av småmolekyl-FLT3-inhibitorene er effektive når det gjelder å indusere apoptose i cellelinjer med FLT3-aktiverende mutasjoner, og forlenge overlevelsen for mus som uttrykker mutant FLT3 i sine benmargceller (Levis et al., Blood 2002, 99, 3885-3891; Kelly et al., Cancer Cell 2002, 1, 421-432; Weisberg et al., Cancer Cell 2002, 1, 433-443; Yee et al., Blood 2002, 100, 2941-2949).

Til tross for suksessen med hensyn til identifikasjon av små molekyler som inhiberer proteintyrosinkinaser, er det fortsatt behov for en sikker og effektiv fremgangsmåte for å bruke eller administrere slike forbindelser, særlig til mennesker som har AML og ALL, inkludert forbindelser som er nyttige til behandling av FLT-3-medierte sykdommer.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

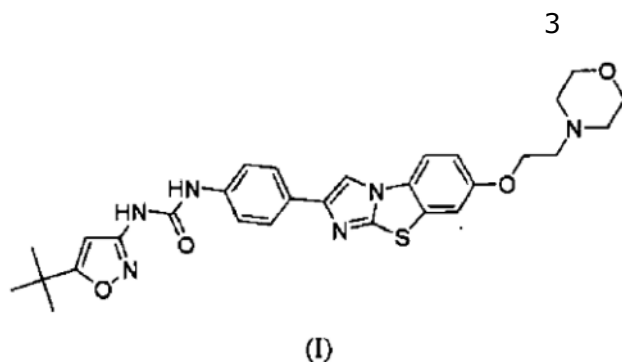
Oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel I:



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav til bruk i en fremgangsmåte for å behandle akutt myeloid leukemi hos et menneske, hvori fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelsen i en mengde på cirka 18, cirka 20, cirka 25, cirka 27, cirka 30, cirka 35, cirka 40, cirka 45, cirka 50, cirka 55, cirka 60, cirka 90, cirka 135, cirka 200, cirka 300 eller cirka 450 mg per dag, hvori den akutte myeloide leukemien er residivert eller refraktær eller legemiddelresistent.

Beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling av proliferative sykdommer ved å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom, minst 12 mg daglig av en forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

5

Videre beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling av proliferative sykdommer ved å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom, fra cirka 0,1 til cirka 10 mg/kg/dag av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav;

10

en fremgangsmåte for behandling av proliferative sykdommer ved å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom, forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i en mengde som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en stasjonær plasmakonsentrasjon av forbindelsen på cirka 0,01 til cirka 10 μM ;

15

en fremgangsmåte for behandling av proliferative sykdommer ved å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom, forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i en mengde som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en toppplasmakonsentrasjon av forbindelsen på cirka 0,01 til cirka 10 μM ;

20

en fremgangsmåte for behandling av proliferative sykdommer ved å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom, forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i en mengde som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en bunnplasmakonsentrasjon av forbindelsen på cirka 0,01 til cirka 10 μM når det administreres to eller flere doser av forbindelsen.

25

30

Som beskrevet heri er den proliferative sykdommen i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri kreft; den proliferative sykdommen i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri er en fast tumor; den proliferative sykdommen i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri er en blodbåren tumor; den proliferative sykdommen er en leukemi. Spesifikt er leukemien akutt myelogen leukemi.

Alternativt er leukemien akutt lymfocytisk leukemi; alternativt er leukemien en legemiddelresistent leukemi.

5 I én utførelsesform er den legemiddelresistente leukemien legemiddelresistent, akutt myelogen leukemi. Spesifikt har pattedyret som har den legemiddelresistente, akutte myelogene leukemien, en aktiverende mutant FLT3. Alternativt er den legemiddelresistente, akutte myelogene leukemien Philadelphia-positiv.

10 Som også beskrevet heri er den legemiddelresistente leukemien legemiddelresistent, akutt lymfocytisk leukemi. Spesifikt har pattedyret som har den legemiddelresistente, akutte myelogene leukemien, en aktiverende mutant FLT3. Alternativt er den legemiddelresistente, akutte myelogene leukemien Philadelphia-positiv.

15 Hver fremgangsmåte tilveiebrakt heri kan videre omfatte administrering av et andre terapeutisk middel. I én utførelsesform er det andre terapeutiske middelet et antikreftmiddel. I én utførelsesform er det andre terapeutiske middelet en proteinkinaseinhibitor; i en annen utførelsesform en tyrosinkinaseinhibitor; og i
20 enda en annen utførelsesform en andre FLT3-kinaseinhibitor.

Også beskrevet heri er fremgangsmåte for å administrere N-(5-tert-butyl-isoksazol-3-yl)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, til et
25 menneske som har en sykdom, i mengden på cirka 27 til cirka 1000 mg daglig på en kontinuerlig måte. Spesifikt administreres 200, 450 eller 675 mg kontinuerlig hver dag til et menneske som har en sykdom. I tillegg administreres 40 mg daglig til 675 mg daglig av N-(5-tert-butyl-isoksazol-3-yl)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea, eller et
30 farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, til et menneske som har AML for å behandle denne sykdommen.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

35 FIG. 1 viser virkningene av N-(5-tert-butyl-isoksazol-3-yl)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea på tumorvekst i en

mus xenograftmodell, i hvilken den FLT3-avhengige humane leukemicellelinjen MV4-11 ble implantert i musene.

FIG. 2 viser plasmakonsentrasjonene av *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea over tid hos mus ved en dose på 1 mg/kg eller 0,1 mg/kg og et menneske ved en dose på ca. 0,15 mg/kg i gjennomsnitt.

FIG. 3 viser plasmakonsentrasjonene av *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea over tid hos mennesker under et regime med multipl dosering: den første dosen var ved begynnelsen av dag 1 og den andre dosen var ved dag 8.

FIG. 4 viser plasmakonsentrasjonene av *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea over tid for hver pasient i 12 mg-kohorten og 18 mg-kohorten.

FIG. 5 viser doseresponsen på eksponeringen (AUC) hos mennesker for *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea ved dag 1 (FIG. 5A) og dag 8 (FIG. 5B).

DETALJERT BESKRIVELSE

For å lette forståelsen av beskrivelsen angitt heri defineres en rekke betegnelser nedenfor.

Betegnelsene "FLT3-medierte sykdommer eller lidelser" skal inkludere sykdommer knyttet til eller som impliserer FLT3-aktivitet, for eksempel, overaktivitet av FLT3, og forhold som ledsager disse sykdommene. Betegnelsen "overaktivitet av FLT3" betyr enten 1) FLT3-ekspresjon i celler som normalt ikke uttrykker FLT3; 2) FLT3-ekspresjon ved celler som normalt ikke uttrykker FLT3; 3) økt FLT3-ekspresjon som fører til uønsket celleproliferasjon; eller 4) mutasjoner som fører til konstitutiv aktivering av FLT3. Eksempler på "FLT3-medierte sykdommer eller lidelser" inkluderer lidelser som skyldes overstimulering av FLT3 eller unormalt høy mengde FLT3-aktivitet, på grunn av unormalt høy mengde FLT3 eller mutasjoner i FLT3. Det er kjent at overaktivitet

av FLT3 er implisert i patogenesen til en rekke sykdommer, inkludert inflammatoriske og autoimmune sykdommer, celleproliferative sykdommer, neoplastiske lidelser og kreft som beskrevet heri.

5 Betegnelsen "proliferativ lidelse eller sykdom" betyr uønsket celleproliferasjon av én eller flere undergrupper av celler i en multicellulær organisme som medfører skade (dvs. ubehag eller redusert forventet levetid) for de multicellulære organismene. En proliferativ lidelse eller sykdom kan forekomme hos forskjellige typer dyr og mennesker. For eksempel, som anvendt heri inkluderer "proliferativ
10 lidelse eller sykdom" neoplastiske lidelser og andre proliferative lidelser.

Betegnelsen "neoplastisk lidelse eller sykdom" eller "kreft" betyr en tumor som skyldes unormal eller ukontrollert cellevekst. Eksempler på neoplastiske lidelser inkluderer, men er ikke begrenset til, hematopoietiske lidelser, slik som
15 myeloproliferative lidelser, trombocytemi, essensiell trombocytose (ET), angiogenisk myeloid metaplasti, myelofibroze (MF), myelofibroze med myeloid metaplasti (MMM), kronisk idiopatisk myelofibroze (IMF), polycytemi vera (PV), cytopeni, og premaligne myelodysplastiske syndromer; kreft, slik som gliomkreft, lungekreft, brystkreft, kolorektal kreft, prostatakreft, magekreft,
20 spiserørskreft, tykktarmskreft, kreft i bukspyttkjertelen, eggstokkreft og hematologiske ondartetheter.

Betegnelsen "hematologisk ondartethet" betyr kreft i kroppens bloddannende system og immunsystem – benmargen og lymfevevet. Eksempler på
25 hematologiske ondartetheter inkluderer for eksempel myelodysplasi, lymfomer, leukemier, lymfomer (non-Hodgkins lymfom), Hodgkins sykdom (også kalt Hodgkins lymfom), og myelom, slik som akutt lymfocytisk leukemi (ALL), akutt myeloid leukemi (AML), akutt promyelocytisk leukemi (APL), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), kronisk myeloid leukemi (CML), kronisk nøytrofil leukemi (CNL), akutt udifferensiert leukemi (AUL), anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), prolymfocytisk leukemi (PML), juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML), voksen T-celle-ALL, AML med Trilineage myelodysplasi (AML/TMDS), Mixed Lineage-leukemi (MLL), myelodysplastiske syndromer (MDS-er), myeloproliferative lidelser (MPD) og multippelt myelom, (MM).
30

35 Betegnelsen "leukemi" betyr maligne neoplasmer i bloddannende vev, inkludert, men ikke begrenset til, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelocytisk

leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, akutt myelogen leukemi og akutt myeloblastisk leukemi. Leukemien kan være residivert, refraktær eller resistent mot konvensjonell behandling.

5 Betegnelsen "promyelocytisk leukemi" eller "akutt promyelocytisk leukemi" betyr en ondartethet i benmargen hvor det er mangel på modne blodceller i den myeloide cellelinjen og overskudd av umodne celler kalt promyelocytter. Den er vanligvis kjennetegnet av et bytte av deler av kromosom 15 og 17.

10 Betegnelsen "akutt lymfocytisk leukemi," "akutt lymfoblastisk leukemi," eller "ALL" betyr en malign sykdom som skyldes unormal vekst og utvikling av tidlige ikke-granulære hvite blodceller eller lymfocytter.

15 Betegnelsen "T-celle-leukemi" betyr en sykdom der enkelte celler i lymfesystemet kalt T-lymfocytter eller T-celler er maligne. T-celler er hvite blodceller som normalt kan angripe virusinfiserte celler, fremmede celler og kreftceller; og produsere stoffer som regulerer immunresponsen.

20 Betegnelsen "residivert" betyr en situasjon der en pasient eller et pattedyr som har hatt remisjon av kreft etter behandling, opplever tilbakekomst av kreftceller.

25 Betegnelsen "refraktær eller resistent" betyr en omstendighet der en pasient eller et pattedyr, selv etter intensiv behandling, fremdeles har kreftceller igjen i kroppen.

30 Betegnelsen "antikreftmiddel" skal omfatte anti-proliferative midler og kjemoterapeutiske midler, inkludert, men ikke begrenset til, antimetabolitter (f.eks. 5-fluoruracil, metotreksat, fludarabin, cytarabin (også kjent som cytosin arabinosid eller Ara-C) og HDAC (høydosecytarabin)), antimikrotubulimidler (f.eks. vincaalkaloider, slik som vinkristin og vinblastin; og taksaner, slik som paklitaksel og docetaksel), alkylende midler (f.eks. mekloretamin, klorambucil, syklofosfamid, melfalan, melfalan, ifosfamid, karmustin, azacitidin, decitibin, busulfan, syklofosfamid, dakarbazin, ifosfamid, og nitrosoureaer, slik som karmustin, lomustin, biskloretylnitrosourea og hydroksyurea), platinamidler (f.eks. cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, satraplatin (JM-216) og CI-973), antrasyklinere (f.eks. doksorubicin og daunorubicin), antitumorantibiotika (f.eks. mitomycin, bleomycin, idarubicin, adriamycin, daunomycin (også kjent som

35

daunorubicin, rubidomycin eller cerubidin), og mitoksantron), topoisomeraseinhibitorer (f.eks. toposid og kamptoteciner), purinantagonister eller pyrimidinantagonister (f.eks. 6-merkaptopurin, 5-fluoruracil, cytarabil, klofarabin og gemcitabin), cellemodningsmidler (f.eks. arsenikktrioksid og tretinoin), DNA-reparasjonsenzymh inhibitorer (f.eks. podofyllotoksiner, etoposid, irinotekan, topotekan og teniposid), enzymer som hindrer celleoverlevelse (f.eks. asparaginase og pegaspargase), histondeacetylaseinhibitorer (f.eks. vorinostat), alle andre cytotoksiske midler (f.eks. estramustinfosfat, deksametason, prednimustin og prokarbazin), hormoner (f.eks. deksametason, prednison, metylprednisolon, tamoksifen, leuprolid, flutamid og megestrol), monoklonale antistoffer (f.eks. gemtuzumab ozogamicin, alemtuzumab, rituksimab og yttrium-90-ibritumomab tiuksetan), immunmodulatorer (f.eks. talidomid og lenalidomid), Bcr-Abl kinaseinhibitorer (f.eks., AP23464, AZD0530, CGP76030, PD180970, SKI-606, imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN107 (nilotinib) og VX-680), hormonagonister eller -antagonister, delvise agonister eller delvise antagonister, kinaseinhibitorer, kirurgi, strålebehandling (f.eks. gammastråling, nøytronstråling, elektronstråling, protonbehandling, brakyterapi og systemiske radioaktive isotoper), endokrin behandling, biologiske responsmodifikatorer (f.eks. interferoner, interleukiner og tumornekrosefaktor), hypertermi og kryobehandling og midler for å svekke eventuelle bivirkninger (f.eks. antiemetika).

Betegnelsen "individ" betyr et dyr, inkludert, men ikke begrenset til, et pattedyr, inkludert en primat (f.eks. menneske), ku, sau, geit, hest, hund, katt, kanin, rotte eller mus. Betegnelsene "individ" og "pasient" brukes om hverandre heri som referanse, for eksempel om et pattedyrindivid, slik som et menneskelig individ.

Betegnelsene "behandle," "å behandle" og "behandling" skal inkludere å lindre eller eliminere en lidelse, sykdom eller tilstand, eller ett eller flere av symptomene knyttet til lidelsen, sykdommen eller tilstanden, eller å lindre eller fjerne årsaken/årsakene til selve lidelsen, sykdommen eller tilstanden.

Betegnelsene "forebygge", "å forebygge" og "forebygging" skal inkludere en fremgangsmåte for å forsinke og/eller hindre debuten på en lidelse, sykdom eller tilstand og/eller dens medfølgende symptomer; å forhindre at et individ får en

sykdom; eller redusere et individs risiko for å få lidelsen, sykdommen eller tilstanden.

5 Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel bærer", "farmasøytisk akseptabelt
hjelpstoff", "fysiologisk akseptabel bærer" eller "fysiologisk akseptabelt
hjelpstoff" betyr et farmasøytisk akseptabelt materiale, sammensetning eller
vehikkel, slik som et flytende eller fast fyllstoff, fortynningsmiddel, hjelpstoff,
løsemiddel eller innkapslingsmateriale. I én utførelsesform er hver komponent
10 "farmasøytisk akseptabel" i betydningen å være kompatibel med de andre
ingrediensene i en farmasøytisk formulering, og egnet til bruk i kontakt med vev
eller organ hos mennesker og dyr uten overdreven toksisitet, irritasjon, allergisk
reaksjon, immunogenisitet eller andre problemer eller komplikasjoner, i samsvar
med et rimelig fordel/risiko-forhold. Se Remington: The Science and Practice of
Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005;
15 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The
Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; og
Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower
Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation,
Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

20 Betegnelsen "legemiddelresistens" betyr tilstanden da en sykdom ikke
responderer på behandlingen med et legemiddel eller legemidler.
Legemiddelresistens kan være iboende, hvilket betyr at sykdommen aldri har
respondert på legemiddelet eller legemidlene, eller den kan være ervervet,
25 hvilket betyr at sykdommen slutter å respondere på et legemiddel eller
legemidler som sykdommen tidligere har respondert på. I enkelte
utførelsesformer er legemiddelresistens iboende. I enkelte utførelsesformer er
legemiddelresistensen ervervet. Som anvendt heri skal betegnelsen
"legemiddelresistens" omfatte imatinibresistens, dasatinibresistens og/eller
30 nilotinibresistens.

Betegnelsen "hydrat" betyr en forbindelse tilveiebrakt heri eller et salt derav,
som ytterligere inkluderer en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde
vann bundet av ikke-kovalente intermolekylære krefter.

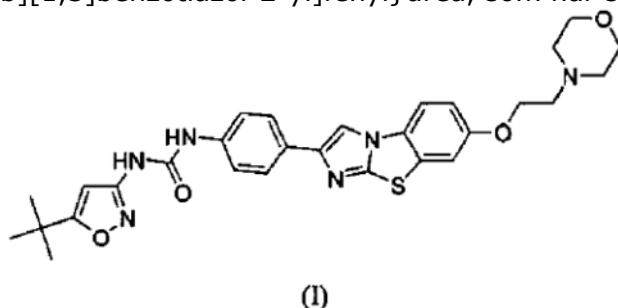
35 Betegnelsen "solvat" betyr et solvat dannet fra ett eller flere
løsemiddelmolekylers assosiasjon til en forbindelse tilveiebrakt heri. Betegnelsen

"solvat" inkluderer hydrater (f.eks. monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat og lignende).

Betegnelsen "cirka" eller "omtrent" betyr en akseptabel feil for en spesiell verdi som bestemt av en alminnelig fagperson, som delvis avhenger av hvordan verdien måles eller bestemmes. I enkelte utførelsesformer betyr betegnelsen "cirka" eller "omtrent" innenfor 1, 2, 3 eller 4 standardavvik. I enkelte utførelsesformer betyr betegnelsen "cirka" eller "omtrent" innenfor 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % eller 0,05 % av en gitt verdi eller område.

Forbindelsen

Forbindelsen egnet til bruk i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri er *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-(4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl)urea, som har strukturen til formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

Forbindelsen med formel I kan fremstiles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i U.S. patentsøknad serienr. 11/724,992, inngitt 16. mars 2007, publisert som U.S. Pub. No. 2007/0232604 den 4. oktober 2007. Forbindelsen kan også syntetiseres ifølge andre fremgangsmåter som er åpenbare for alminnelige fagpersoner basert på undervisning heri.

Som beskrevet heri er forbindelsen som brukes i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, en fri base av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav. Spesifikt er den frie basen et faststoff. Mer spesifikt er den frie basen et faststoff i en amorf form. Alternativt er den frie basen et faststoff i en krystallinsk form. Forbindelsen med formel I i fast form kan fremstilles ifølge

fremgangsmåten beskrevet i U.S. foreløpig patentsøknad serienr. 60/994,635, inngitt 19. september 2007, eller ved å bruke andre fremgangsmåter som er kjent i teknikken.

5 Alternativt er den frie basen et farmasøytisk akseptabelt solvat. Spesifikt er den frie basen et hydrat. Spesifikt er det farmasøytisk akseptable løsemiddelet et metanolsolvat. Metanolsolvatet av forbindelsen med formel I kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i U.S. foreløpig patentsøknad serienr. 60/994,635, inngitt 19. september 2007; eller ved å bruke fremgangsmåter som
10 er kjent i teknikken.

Forbindelsen brukt i fremgangsmåtene tilveiebrakt heri er et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen med formel I, som inkluderer acetat-, adipat-,
15 alginat-, aspartat-, benzoat-, benzensulfonat (besylat)-, bisulfat-, butyrat-, sitrat-, kamforat-, kamforsulfonat-, syklopentanpropionat-, diglukonat-, dodecylsulfat-, 1,2-etandisulfonat (edisylat)-, etansulfonat (esylat)-, format-, fumarat-, glukheptanoat-, glyserofosfat-, glykolat-, hemisulfat-, heptanoat-, heksanoat-, hydroklorid-, hydrobromid-, hydrojodid-, 2-hydroksyetansulfonat-, laktat-, maleat-, malonat-, metansulfonat (mesylat)-, 2-naftalensulfonat
20 (napsylat)-, nikotinat-, nitrat-, oksalat-, palmoat-, pektinat-, persulfat-, 3-fenylpropionat-, fosfat-, pikrat-, pivalat-, propionat-, salisylat-, sukkinat-, sulfat-, tartrat-, tiocyanat-, tosylat- eller undekanoatsalter.

Som beskrevet heri er det farmasøytisk akseptable saltet et hydroklorid-,
25 hydrobromid-, sulfat-, mesylat-, esylat-, edisylat-, besylat-, tosylat- eller napsylatsalt av forbindelsen med formel I. Spesifikt er det farmasøytisk akseptable saltet et hydrokloridsalt av forbindelsen med formel I, eller et hydrobromid av forbindelsen med formel I, eller et sulfat av forbindelsen med formel I, eller et mesylat av forbindelsen med formel I, eller et esylat av
30 forbindelsen med formel I, eller et edisylat av forbindelsen med formel I, eller et besylat av forbindelsen med formel I, eller et tosylat av forbindelsen med formel I, eller et napsylat av forbindelsen med formel I. Det farmasøytisk akseptable saltet av forbindelsen med formel I kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i U.S. foreløpig patentsøknad serienr. 60/994,635, inngitt 19.
35 september 2007; eller patentsøknad serienr. 12/233,906, inngitt 19. september 2008. Det farmasøytisk akseptable saltet av forbindelsen med formel I kan også fremstilles ved å bruke andre fremgangsmåter som er kjent i teknikken.

Som anvendt heri er forbindelsen med formel I ment å omfatte alle mulige stereoisomerer, med mindre en spesiell stereokjemi er spesifisert. Der hvor strukturelle isomerer av forbindelsen med formel I er interkonvertible via en energisvak barriere, kan forbindelsen med formel I finnes som en enkel tautomer eller en blanding av tautomerer. Denne kan ta form av protontautomerisme i forbindelsen som inneholder, f.eks. en ureagruppe; eller såkalt valenstautomerisme i forbindelsen som inneholder en aromatisk enhet.

10 **Farmasøytiske sammensetninger**

Beskrevet heri er farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som et virkestoff, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen minst ett ikke-frisettingskontrollerende hjelpestoff eller bærer. Alternativt omfatter den farmasøytiske sammensetningen minst ett frisettingskontrollerende og minst ett ikke-frisettingskontrollerende hjelpestoff eller bærer.

Beskrevet heri er farmasøytiske sammensetninger som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som et virkestoff, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, hvorav hver er valgt fra gruppen bestående av hydroksypropyl- β -syklodekstrin, mannitol, natriumstivelsesglykolat (EXPLOTAB[®]), sitronsyre, PEG400, PEG6000, polyvinylpyrrolidon (PVP), lauroylpolyoksyglyserider (GELUCIRE[®] 44/14, Gattefosse Corp., Paramus, N.J.), PLURONIC[®] F68, silikondioksid og vann. PLURONIC[®] F68 (også kjent som Poloxamer 188) er en blokkopolymer av etylenoksid og propylenoksid.

Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og hydroksypropyl- β -syklodekstrin (HPBCD). Spesifikt er den HPBCD-holdige sammensetningen formulert som en vandig løsning, som oppnås ved å tilsette en vandig HPBCD-løsning med ønsket konsentrasjon i den passende mengden av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, for å oppnå en ønsket sluttkonsentrasjon av forbindelsen,

inkludert sluttkonsentrasjoner på cirka 1, cirka 2, cirka 3, cirka 5, cirka 10, cirka 15, cirka 50 eller cirka 100 mg/ml. Spesifikt inneholder HPBCD-sammensetningen cirka 5 % HPBCD. Spesifikt inneholder HPBCD-sammensetningen cirka 22 % HPBCD. Spesifikt inneholder den farmasøytiske sammensetningen 2, 3 eller 5 mg/ml av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i 5 % HPBCD. Spesifikt inneholder den farmasøytiske sammensetningen 1, 3 eller 10 mg/ml av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i 22 % HPBCD. Eksempler på farmasøytiske sammensetninger er vist i tabell 1.

TABELL 1

Komponent	Formulering Ia (2 mg/ml preparat)	Formulering Ib (5 mg/ml preparat)
En forbindelse med formel I i glass (mg)	50 mg	50 mg
HPBCD (5 % stamløsning, nylaget)	25 ml	10 ml

Beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning for rekonstitusjon med en vandig løsning som omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable bærere, før administrering. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen forbindelsen med formel I i et glass. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen fra cirka 1 til cirka 200 mg, fra cirka 10 til cirka 100 mg, eller fra cirka 10 til 60 mg, eller 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg eller 60 mg av forbindelsen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt omfatter den vandige løsningen brukt til rekonstitusjon HPBCD. Spesifikt omfatter den vandige løsningen 5 vekt% av HPBCD. Spesifikt omfatter den vandige løsningen 22 vekt% av HPBCD.

Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat

derav, i kombinasjon med PEG 400 og vann. Spesifikt er forholdet mellom PEG400 og vann 3 til 1.

5 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med mannitol og EXPLOTAB®. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Eksempler på farmasøytiske sammensetninger er vist i tabell 2.

10 TABELL 2

Komponent	Formulering IIa	Formulering IIb
En forbindelse med formel I	75 mg	25 mg
Mannitol	282 mg	332 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg	22,8 mg

15 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med mannitol, EXPLOTAB® og sitronsyre. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Spesifikt er forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav mikronisert, .eks. ved å bruke strålemølle. Eksempler på farmasøytiske sammensetninger er vist i tabell 3.

20 TABELL 3

Komponent	Formulering IIIa	Formulering IIIb
En forbindelse med formel I	75 mg	25 mg
Mannitol	206 mg	309 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg	22,8 mg
Sitronsyre	76 mg	25 mg

Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med PEG6000, mannitol og EXPLOTAB®. Spesifikt er den

farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Eksempler på farmasøytiske sammensetninger er vist i tabell 4.

TABELL 4

Komponent	Formulering IVa	Formulering IVb
En forbindelse med formel I	50 mg	30 mg
PEG6000	113 mg (31 %)	70,5 mg (18,8 %)
Mannitol	158 mg (43,3 %)	229,5 mg (61,2 %)
EXPLOTAB®	44 (12 %)	45 mg (12 %)

5

Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med polyvinylpyrrolidon (PVP), mannitol og EXPLOTAB®. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Eksempler på farmasøytiske sammensetninger er vist i tabell 5.

10

TABELL 5

Komponent	Formulering Va	Formulering Vb
En forbindelse med formel I	75 mg	25 mg
Mannitol	226 mg	276 mg
PVP	14 mg	14 mg
EXPLOTAB®	35 mg	35 mg

I enda en videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med GELUCIRE®. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen et dihydroklorid av *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea og GELUCIRE® 44/14. Et eksempel på farmasøytisk sammensetning er vist i tabell 6.

15

20

TABELL 6

Komponent	Formulering VI
En forbindelse med formel I	50 mg
GELUCIRE®	470 mg

5 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med GELUCIRE® og PEG6000. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Spesifikt omfatter den farmasøytiske sammensetningen tre vektandeler av GELUCIRE® og én vektandel av PEG6000.

10 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med mannitol, EXPLOTAB® og PLURONIC® F68. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Et eksempel på farmasøytisk sammensetning er vist i tabell 7.

15 TABELL 7

Komponent	Formulering VII
En forbindelse med formel I	75 mg
Mannitol	275,5 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg
PLURONIC® F68	11,4 mg

20 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med GELUCIRE®, PEG6000, silikondioksid, mannitol og EXPLOTAB®. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Et eksempel på farmasøytisk sammensetning er vist i tabell 8.

TABELL 8

Komponent	Formulering VIII
En forbindelse med formel I	60 mg

Komponent	Formulering VIII
GELUCIRE®	37,5 mg
PEG 6000	112,5 mg
Silikondioksid	10 mg
Mannitol	117,5
EXPLOTAB®	37,5 mg

5 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med HPBCD, mannitol og EXPLOTAB®. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som kapsler. Et eksempel på farmasøytisk sammensetning er vist i tabell 9.

TABELL 9

Komponent	Formulering IX
Forbindelse med formel I	70 mg
HPBCD	140 mg
Mannitol	119 mg
EXPLOTAB®	21 mg

10 Videre beskrevet heri er en farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, i kombinasjon med HPBCD. Spesifikt er den farmasøytiske sammensetningen formulert som lyofilisert pulver. Spesifikt er forbindelsen med formel I brukt i den farmasøytiske sammensetningen et kokrystall av
15 forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og HPBCD. Som anvendt heri betyr betegnelsen "kokrystall" et krystall inneholdende to eller flere distinkte molekylkomponenter innenfor krystallgitteret (enhetscelle). Et eksempel på farmasøytisk sammensetning er vist i tabell 10.

20 TABELL 10

Komponent	Formulering Xa	Formulering Xb	Formulering Xc
Forbindelse med formel I	10 mg	10 mg	75 mg

Komponent	Formulering Xa	Formulering Xb	Formulering Xc
HPBCD	110 mg	50 mg	75 mg

Spesifikt er de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri formulert i en dosering fra cirka 1 til cirka 100 mg, eller fra cirka 1 til cirka 60 mg, eller fra cirka 10 til cirka 60 mg, fra cirka 10 til cirka 40 mg, fra cirka 10 til cirka 27 mg, eller fra cirka 10 til cirka 25 mg av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

Forbindelsen med formel I brukt i de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri, er i fast form. Egnede faste former inkluderer faste former omfattende den frie basen av forbindelsen med formel I, og faste former omfattende salter av forbindelsen med formel I, inkludert HCl-salter, HBr-salter, sulfatsalter, mesylatsalter, esylatsalter, edisylatsalter, besylatsalter, tosylatsalter og napsylatsalter. Spesifikt inkluderer HCl-saltene av forbindelsen med formel I mono-HCl-salter og bis-HCl-salter. Spesifikt inkluderer faste former tilveiebrakt heri polymorfer, solvater (inkludert hydrater) og kokrystaller omfattende forbindelsen med formel I og/eller salter derav. Spesifikt er den faste formen et kokrystall av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, og HPBCD. Spesifikt er forbindelsen med formel I anvendt i de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri et dihydrokloridsalt av *N*-(5-*tert*-butyl-isoksazol-3-yl)-*N'*-(4-[7-(2-morfolin-4-yl-etoksy)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-yl]fenyl}urea. Noen av disse faste formene er beskrevet i U.S. foreløpig søknad serienr. 60/994,635, inngitt 19. september 2007; patentsøknad serienr. 12/233,906, inngitt 19. september 2008.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan formuleres i forskjellige doseformer for oral, parenteral og topisk administrering. De farmasøytiske sammensetningene kan også formuleres som doseformer med modifisert frisetting, inkludert forsinket, utvidet, forlenget, vedvarende, pulsert, kontrollert, akselerert og hurtig, målrettet, programmert frisetting, og doseformer for gastrisk retensjon. Disse doseformene kan fremstilles ifølge konvensjonelle fremgangsmåter og metoder kjent blant fagfolk (*se, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

Spesifikt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene i en doseform for oral administrering. Alternativt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene i en doseform for parenteral administrering. Alternativt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene i en doseform for topisk administrering.

5

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan tilveiebringes i en enhetsdoseform eller multidoseform. En enhetsdoseform som anvendt heri betyr en fysisk adskilt enhet egnet til administrering til menneskelige individer og dyreindivider og pakket separat som kjent i teknikken. Hver enhetsdose inneholder en forhåndsbestemt mengde av virkestoffet/virkestoffene som er tilstrekkelig til å gi den ønskede terapeutiske virkningen, i tilknytning til nødvendige farmasøytiske bærere eller hjelpestoffer. Eksempler på enhetsdoseformer inkluderer en ampulle, sprøyte og separat pakket tablett og kapsel. En enhetsdoseform kan administreres i fraksjoner eller multipler derav. En multidoseform er flere identiske enhetsdoseformer pakket i en enkelt beholder for å administreres i adskilt enhetsdoseform. Eksempler på multidoseform inkluderer glass, flaske med tabletter eller kapsler, eller flaske med pints eller gallons.

10

15

20

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan administreres på én gang eller flere ganger med tidsintervall. Det er underforstått at den nøyaktige doseringen og varigheten av behandlingen kan variere ut fra alder, vekt og tilstanden til pasienten som behandles, og kan bestemmes empirisk ved å bruke kjente testprotokoller eller ved ekstrapolering fra *in vivo* eller *in vitro* test- eller diagnosedata. Det er videre underforstått at for et enkelt individ skal de spesifikke doseregimene justeres over tid ifølge individuelt behov og profesjonell vurdering av personen som administrerer eller overvåker administreringen av formuleringene.

25

30

A. Oral administrering

I tillegg til de som er drøftet over, kan de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri tilveiebringes i faste, halvfaste eller flytende doseformer for oral administrering. Som anvendt heri inkluderer oral administrering også bukkal, lingval og sublingval administrering. Egnede orale doseformer inkluderer

35

tabletter, kapsler, piller, pastiller, sugetabletter, oblatkapsler, pellets, antiseptisk tyggegummi, granulater, bulkpulvere, brusende eller ikke-brusende pulvere eller granulater, løsninger, emulsjoner, suspensjoner, løsninger, wafere, strø, eliksirer og siruper. I tillegg til virkestoffet/virkestoffene kan de farmasøytiske sammensetningene inneholde ett eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller hjelpestoffer, inkludert, men ikke begrenset til, bindemidler, fyllstoffer, fortynningsmidler, desintegreringsmidler, fuktemidler, smøremidler, glidemidler, fargestoffer, fargestoffmigrerende inhibitorer, søtningsstoffer og smakstilsetninger.

Bindemidler eller granulatorer gir en tablett bindekraft for å sikre at tablett forblir intakt etter komprimering. Egnede bindemidler eller granulatorer inkluderer stivelse, slik som maisstivelse, potetstivelse og pregelatinert stivelse (f.eks. STARCH 1500); gelatin; sukker, slik som sukrose, glukose, dekstrose, melasse og laktose; naturlige og syntetiske gummier, slik som akasie, alginsyre, alginater, ekstrakt av irsk mose, panwargummi, ghattigummi, planteslim fra isabgolblader, karboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon (PVP), Veegum, Larch Arabinogalactan, pulverisert tragant og guar gummi; celluloser slik som etylcellulose, celluloseacetat, karboksymetylcellulosekalsium, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksyetylcellulose (HEC), hydroksypropylcellulose (HPC), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC); mikrokrySTALLINSKE celluloser, slik som AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); og blandinger derav. Egnede fyllstoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, talkum, kalsiumkarbonat, mikrokrySTALLINSK cellulose, pulverisert cellulose, dekstrater, kaolin, mannitol, kiselsyre, sorbitol, stivelse, pregelatinisert stivelse og blandinger derav. Bindemiddelet eller fyllstoffet kan utgjøre fra cirka 50 til cirka 99 vekt% i de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri.

Egnede fortynningsmidler inkluderer dikalsiumfosfat, kalsiumsulfat, laktose, sorbitol, sukrose, inositol, cellulose, kaolin, mannitol, natriumklorid, tørr stivelse, og strøsukker. Enkelte fortynningsmidler slik som mannitol, laktose, sorbitol, sukrose og inositol kan, når de forekommer i tilstrekkelig mengde, gi egenskaper til enkelte komprimerte tabletter som gjør det mulig med desintegrering i munnen ved tygging. Slike komprimerte tabletter kan brukes som tyggetabletter.

Egnede desintegreringsmidler inkluderer agar; bentonitt; celluloser, slik som metylcellulose og karboksymetylcellulose; treprodukter; natursvamp; kationbytteharpikser; alginsyre; gummier, slik som guar gummi og Veegum HV; sitruspulp; kryssbundne celluloser, slik som kroskarmellose; kryssbundne polymerer slik som kros povidon; kryssbundne stivelser; kalsiumkarbonat; mikrokrySTALLinsk cellulose, slik som natriumstivelsesglykolat; polakrilinkalium; stivelser, slik som maisstivelse, potetstivelse, tapiokastivelse og pregelatinisert stivelse; leirer; justeringer og blandinger derav. Mengden av desintegreringsmiddel i de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri varierer etter typen formulering og er lett å skjønne for alminnelige fagpersoner. De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan inneholde fra cirka 0,5 til cirka 15 % eller fra cirka 1 til cirka 5 vekt% av et desintegreringsmiddel.

Egnede smøremidler inkluderer kalsiumstearat; magnesiumstearat; mineralolje; lett mineralolje; glyserin; sorbitol; mannitol; glykoler, slik som glyserolbehenat og polyetylglykol (PEG) (f.eks. PEG400 og PEG6000); stearinsyre; natriumlaurylsulfat; talkum; hydrogenert planteolje, inkludert peanøttolje, bomullsfrøolje, solsikkeolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyaolje; sinkstearat; etyloleat; etyllaureat; agar; stivelse; lycopodium; silika (silikondioksid) eller silikageler, slik som AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) og CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); og blandinger derav. De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan inneholde cirka 0,1 til cirka 5 vekt% av et smøremiddel.

Egnede glidemidler inkluderer kolloidalsilikondioksid, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) og asbestfritt talkum. Fargestoffer inkluderer alle godkjente, sertifiserte, vannløselige FD&C-fargestoffer, og vannuløselige FD&C-fargestoffer suspendert på aluminiumhydroksid, og pigmentfarger og blandinger derav. En pigmentfarge er kombinasjonen ved adsorpsjon av et vannløselig fargestoff og et vannholdig oksid av et tungmetall, og resultatet er en uløselig form av fargestoffet. Smakstilsetninger inkluderer naturlige aromastoffer fra planter, slik som frukt, og syntetiske blandinger av forbindelser som gir en behagelig smaksfornemmelse, slik som peppermynte og metylsalisylat. Søtningsstoffer inkluderer sukrose, laktose, mannitol, siruper, glyserin og kunstige søtningsstoffer slik som sakkarin og aspartam. Egnede emulgeringsmidler inkluderer gelatin, akasie, tragant, bentonitt og surfaktanter, slik som polyoksyetylsorbitanmonooleat (f.eks. , TWEEN® 20), poloksamerer (f.eks.,

PLURONIC® F68), polyoksyetylenorbitanmonoleat 80 (*f.eks.*, TWEEN® 80) og trietanolaminoleat. Suspensjonsmidler og dispergerende midler inkluderer natriumkarboksymetylcellulose, pektin, tragant, Veegum, akasie, natriumkarbometylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon og lauroylpolyoksyglyserider (*f.eks.*, GELUCIRE® 44/14). Konserveringsmidler inkluderer glyserin, metyl og propylparaben, benzosyre, natriumbenzoat og alkohol. Fuktemidler inkluderer propylenglykolmonostearat, sorbitanmonoleat, dietylenglykolmonolaurat og polyoksyetylenlauryleter. Løsemidler inkluderer glyserin, sorbitol, etylalkohol og sirup. Eksempler på ikke-vandige væsker som brukes i emulsjoner, inkluderer mineralolje og bomullsfrøolje. Organiske syrer inkluderer sitronsyre og vinsyre. Kilder til karbondioksid inkluderer natriumbikarbonat og natriumkarbonat.

Egnede kompleksende midler inkluderer, men er ikke begrenset til, syklodekstriner, inkludert α -syklodekstrin, β -syklodekstrin, hydroksypropyl- β -syklodekstrin, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og sulfobutyleter 7- β -syklodekstrin (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Det skal forstås at mange bærere og hjelpestoffer kan tjene flere funksjoner, selv innenfor den samme formuleringen.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan tilveiebringes som komprimerte tabletter, tablettitruater, tyggbare sugetabletter, hurtigoppløselige tabletter, flergangskomprimerte tabletter eller enterisk overtrukne tabletter, sukker- eller filmdrasjerte tabletter. Enterisk overtrukne tabletter er komprimerte tabletter overtrukket med stoffer som motstår virkningen av magesyren, men løses opp eller brytes ned i tarmene, og beskytter på den måten virkestoffene mot syremiljøet i magen. Enteriske overtrekk inkluderer fettsyrer, fett, fenylsalisylat, voks, skjellakk, ammonisert skjellakk og celluloseacetatftalater. Sukkerdrasjerte tabletter er komprimerte tabletter omgitt av et sukkerovertrekk, som kan være gunstig for å dekke over ubehagelig smak eller lukt og for å beskytte tablettene mot oksidering. Filmdrasjerte tabletter er komprimerte tabletter som er dekket av et tynt lag eller film av et vannløselig materiale. Filmdrasjering inkluderer hydroksyetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, polyetylenglykol 4000 og celluloseacetatftalat. Filmdrasjering gir de samme generelle egenskapene som sukkerdrasjering. Flergangskomprimerte tabletter er komprimerte tabletter laget gjennom mer enn

én komprimeringssyklus, inkludert lagdelte tabletter og trykkdrasjerte eller tørrdrasjerte tabletter.

5 Tablettdoseformene kan fremstilles av virkestoffet i pulverisert, krystallinsk eller granulert form, alene eller i kombinasjon med én eller flere bærere eller hjelpestoffer beskrevet heri, inkludert bindemidler, desintegreringsmidler, polymerer med kontrollert frisetting, smøremidler, fortynningsmidler og/eller fargestoffer. Smakstilsetninger og søtningsstoffer er spesielt nyttige ved lagring av tyggetabletter og sugetabletter.

10

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan tilveiebringes som myke eller harde kapsler, som kan lages av gelatin, metylcellulose, stivelse eller kalsiumalginat. Den harde gelatinkapselen, også kjent som tørrfylt kapsel (DFC), består av to deler, den ene overlapper den andre slik at virkestoffet kapsles helt inn. Den myke, elastiske kapselen (SEC) er et mykt, kuleformet skall, slik som 15 gelatinskall, som er plastifisert ved tilsetning av glyserin, sorbitol eller et lignende polyol. De myke gelatinskallene kan inneholde et konserveringsmiddel for å hindre vekst av mikroorganismer. Egnede konserveringsmidler er de som er beskrevet heri, inkludert metyl- og propylparabener og sorbinsyre. De 20 flytende, halvfaste og faste doseformene tilveiebrakt heri kan kapsles inn i en kapsel. Egnede flytende og halvfaste doseformer inkluderer løsninger og suspensjoner i propylenkarbonat, planteoljer eller triglyserider. Kapsler som inneholder slike løsninger, kan fremstilles som beskrevet i U.S. patent nr. 4,328,245; 4,409,239; og 4,410,545. Kapslene kan også drasjeres som kjent 25 blant fagpersoner for å modifisere eller opprettholde oppløsningen av virkestoffet.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan tilveiebringes i flytende og halvfaste doseformer, inkludert emulsjoner, løsninger, suspensjoner, 30 eliksirer og siruper. En emulsjon er et tofasesystem, der én væske dispergeres som små perler i den andre væsken, som kan være olje-i-vann eller vann-i-olje. Emulsjoner kan inkludere en farmasøytisk akseptabel ikke-vandig væske eller løsemiddel, emulgeringsmiddel og konserveringsmiddel. Suspensjoner kan inkludere et farmasøytisk akseptabelt suspensjonsmiddel og 35 konserveringsmiddel. Vandige alkoholløsninger kan inkludere et farmasøytisk akseptabelt acetal, slik som di(lavere alkyl)acetal av et lavere alkylaldehyd, f.eks. acetaldehyddietylacetal; og et vannblandbart løsemiddel som har én eller

flere hydroksylgrupper, slik som propylenglykol og etanol. Elik sirer er klare, søtete og hydroalkoholiske løsninger. Siruper er konsentrerte vandige løsninger av et sukker, for eksempel sukrose, og kan også inneholde et konserveringsmiddel. Til en flytende doseform kan for eksempel en løsning i et

5 polyetylenglykol fortynnes med tilstrekkelig mengde av en farmasøytisk akseptabel flytende bærer, *f.eks.* vann, for å kunne måles praktisk til administrering.

Andre nyttige flytende og halvfast doseformer inkluderer, men er ikke begrenset til dem som inneholder virkestoffet/virkestoffene tilveiebrakt heri, og et dialkylert mono- eller polyalkylenglykol, inkludert 1,2-dimetoksymetan, diglym, triglym, tetraglym, polyetylenglykol-350-dimetyler, polyetylenglykol-550-dimetyler, polyetylenglykol-750-dimetyler, hvori 350, 550 og 750 betyr den omtrentlige gjennomsnittlige molekylvekten for polyetylenglykolet. Disse

10 formuleringene kan videre omfatte én eller flere antioksidanter, slik som butylert hydroksytoluen (BHT), butylert hydroksyanisol (BHA), propylgallat, vitamin E, hydrokinon, hydroksykumariner, etanolamin, lecitin, sefalin, askorbinsyre, maleinsyre, sorbitol, fosforsyre, bisulfitt, natriummetabisulfitt, tiodipropionsyre og dens estere, og ditiokarbamater.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan tilveiebringes som ikke-brusende eller brusende granulater og pulvere, for å bli rekonstituert i flytende doseform. Farmasøytisk akseptable bærere og hjelpestoffer brukt i de ikke-brusende granulatene eller pulverne kan inkludere fortynningsmidler,

15 søtningsstoffer og fuktemidler. Farmasøytisk akseptable bærere og hjelpestoffer brukt i brusende granulater eller pulvere kan inkludere organiske syrer og en karbondioksidkilde.

Fargestoffer og smakstilsetninger kan brukes i alle doseformene ovenfor.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan formuleres som doseformer med umiddelbar eller modifisert frisetting, inkludert doseformer med forsinket, vedvarende, pulsert, kontrollert, målrettet og programmert frisetting.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan være koformulerte med andre virkestoffer som ikke svekker den ønskede terapeutiske virkningen, eller med stoffer som utfyller den ønskede virkningen.

35

B. Parenteral administrering

5 De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan administreres parenteralt ved injeksjon, infusjon eller implantasjon, for lokal eller systemisk administrering. Parenteral administrasjon, som anvendt heri inkluderer intravenøs, intraarteriell, intraperitoneal, intratekal, intraventrikulær, intrauretral, intrasternal, intrakranial, intramuskulær, intrasynovial og subkutan administrering.

10

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan formuleres i enhver doseform som er egnet til parenteral administrering inkludert løsninger, suspensjoner, emulsjoner, miceller, liposomer, mikrosfærer, nanosystemer og faste former egnet for løsninger eller suspensjoner i væske før injeksjon. Slike doseformer kan fremstilles ifølge konvensjonelle fremgangsmåter og metoder som er kjent innenfor farmasøytisk vitenskap (se, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

15

20

De farmasøytiske sammensetningene beregnet for parenteral administrering kan inkludere én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller hjelpestoffer, inkludert vandige vehikler, vannblandbare vehikler, ikke-vandige vehikler, antimikrobielle midler eller konserveringsmidler mot vekst av mikroorganismer, stabilisatorer, løselighetsforsterkende midler, isotoniske stoffer, buffermidler, antioksidanter, lokalbedøvelsesmidler, suspensjonsmidler og dispergerende midler, fuktemidler og emulgeringsmidler, komplekserende midler, sekvestrerende eller chelaterende midler, kryobeskyttere, lyobeskyttere, tykningsmidler, pH-justeringsmidler og inerte gasser.

25

30

Egnede vandige vehikler inkluderer vann, saltløsning, fysiologisk saltløsning eller fosfatbufret saltløsning (PBS), natriumkloridinjeksjon, Ringers injeksjon, isotonisk dekstroseinjeksjon, injeksjon med sterilt vann, dekstrose og laktert Ringers injeksjon. Ikke-vandige vehikler inkluderer fikserte oljer med vegetabilsk opprinnelse, ricinusolje, maisolje, bomullsfrøolje, olivenolje, peanøttolje, peppermynteolje, saflorolje, sesamolje, soyaolje, hydrogenerte planteoljer, hydrogenert soyaolje og mediumkjedede triglyserider av kokosnøttolje og palmefrøolje. Vannblandbare vehikler inkluderer, men er ikke begrenset til,

35

etanol, 1,3-butandiol, flytende polyetylglykol (f.eks. polyetylglykol 300 og polyetylglykol 400), propylglykol, glyserin, *N*-metyl-2-pyrrolidon, *N,N*-dimetylacetamid og dimetylsulfoksid.

5 Egnede antimikrobielle midler eller konserveringsmidler inkluderer fenoler, kresoler, merkurialer, benzylalkohol, klorbutanol, metyl og propyl *p*-hydroksybenzoater, timerosal, benzalkoniumklorid (f.eks. benzetoniumklorid), metyl- og propylparabener og sorbinsyre. Egnede isotoniske stoffer inkluderer natriumklorid, glyserin og dekstrose. Egnede buffermidler inkluderer fosfat og
10 sitrat. Egnede antioksidanter er de som er beskrevet heri, inkludert bisulfitt og natriummetabisulfitt. Egnede lokalbedøvelsesmidler inkluderer procaine hydroklorid. Egnede suspensjonsmidler og dispergerende midler er de som er beskrevet heri, inkludert natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidon. Egnede emulgeringsmidler
15 inkluderer de som er beskrevet heri, inkludert polyoksyetylsorbitanmonolaurat, polyoksyetylsorbitanmonoleat 80 og trietanolaminoleat. Egnede sekvestrerende eller chelaterende midler inkluderer EDTA. Egnede pH-justeringsmidler inkluderer natriumhydroksid, saltsyre, sitronsyre og melkesyre. Egnede kompleksende midler inkluderer
20 syklodekstriner, inkludert α -syklodekstrin, β -syklodekstrin, hydroksypropyl- β -syklodekstrin, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og sulfobutyleter 7- β -syklodekstrin (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan formuleres for enkelt-
25 eller multidoseadministrering. Enkeltdoseformuleringene er pakket i en ampulle, et glass eller en sprøyte. De parenterale multidoseformuleringene må inneholde et antimikrobielt middel i bakteriostatisk eller fungistatisk konsentrasjon. Alle parenterale formuleringer må være sterile, som kjent og praktisert i teknikken.

30 Som beskrevet heri tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene som bruksklare, sterile løsninger. Spesifikt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene som sterile, tørrløselige produkter, inkludert lyofiliserte pulvere og hypodermiske tabletter, for å bli rekonstituert med et vehikkel før
35 bruk. Alternativt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene som bruksklare, sterile suspensjoner. Alternativt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene som sterile, tørre, uløselige produkter for å bli rekonstituert

med et vehikkel før bruk. Alternativt tilveiebringes de farmasøytiske sammensetningene som bruksklare, sterile emulsjoner.

5 De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan formuleres som doseformer med umiddelbar eller modifisert frisetting, inkludert doseformer med forsinket, vedvarende, pulsert, kontrollert, målrettet og programmert frisetting.

10 De farmasøytiske sammensetningene kan formuleres som en suspensjon, faststoff, halvfast stoff eller tiksotropisk væske for administrering som et implantert depot. Spesifikt dispergeres de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri i et fast stoffs indre matrise, som er omgitt av en ytre polymerisk membran som er uløselig i kroppsvæsker, men som lar virkestoffet i de farmasøytiske sammensetningene diffundere gjennom.

15 Egnede indre matriser inkluderer polymetylmetakrylat, polybutylmetakrylat, plastifisert eller uplastifisert polyvinylklorid, plastifisert nylon, plastifisert polyetylentereftalat, naturgummi, polyisopren, polyisobutylene, polybutadien, polyetylen, etylenvinylacetatkopolymerer, silikongummier, polydimetylsiloksaner, silikonkarbonatkopolymerer, hydrofiliske polymerer, slik
20 som hydrogeler av estere av akryl- og metakrylsyre, kollagen, kryssbundet polyvinylalkohol og kryssbundet delvis hydrolysert polyvinylacetat.

Egnede ytre polymeriske membraner inkluderer polyetylen, polypropylen, etylen-
25 /propylenkopolymerer, etylen-/etylakrylatkopolymerer, etylen-/vinylacetatkopolymerer, silikongummier, polydimetylsiloksaner, neoprengummi, klorinert polyetylen, polyvinylklorid, vinylkloridkopolymerer med vinylacetat, vinylidenklorid, etylen og propylen, ionomer polyetylentereftalat, butylgummiepiklorhydringummier, etylen-/vinylalkoholkopolymer, etylen-/vinylacetat/vinylalkoholterpolymer og etylen-/vinylloksyetanolkopolymer.

30

C. Topisk administrering

35 De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan administreres rektalt, uretralt, vaginalt eller perivaginalt i form av stikkpiller, pessarer, bougier, omslag eller kataplasma, pastaer, pulvere, forbindinger, kremer, plastere, prevensjonsmidler, salver, løsninger, emulsjoner, suspensjoner, tamponger,

geler, skumstoffer, sprayer eller klystre. Disse doseformene kan produseres ved å anvende konvensjonelle prosesser som beskrevet i *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

5 Rektale, uretrale og vaginale stikkpiller er faststoffer for innføring i kroppsåpninger, som er faststoffer ved ordinære temperaturer, men smelter eller mykner ved kroppstemperatur for å frisetten virkestoffet/virkestoffene inni åpningene. Farmasøytisk akseptable bærere brukt i rektale og vaginale stikkpiller inkluderer baser eller vehikler, slik som stivnemidler, som gir et

10 smeltepunkt i nærheten av kroppstemperaturen, når formulert med de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri, og antioksidanter som beskrevet heri, inkludert bisulfitt og natriummetabisulfitt. Egnede vehikler inkluderer, men er ikke begrenset til, kakaosmør (teobromolje), glyseringelatin, karbovoks (polyoksyetylenglykol), spermasett, parafin, hvit og gul voks, og

15 passende blandinger av mono-, di- og triglyserider av fettsyrer, hydrogeler, slik som polyvinylalkohol, hydroksyetylmetakrylat, polyakrylsyre; glyserinert gelatin. Kombinasjoner av de ulike vehiklene kan brukes. Rektale og vaginale stikkpiller kan fremstilles med den komprimerte fremgangsmåten eller ved støping. Typisk vekt for en rektal eller vaginal stikkpille er cirka 2 til cirka 3 g.

20 De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan administreres intranasalt eller ved inhalering i luftveiene. De farmasøytiske sammensetningene kan tilveiebringes i form av en aerosol eller løsning for administrering ved anvendelse av en sprayboks, pumpe, spray, sprayfordeler, slik som

25 sprayfordeler ved å bruke elektrohydrodynamikk for å produsere en fin tåke, eller forstøver alene eller i kombinasjon med en egnet drivgass slik som 1,1,1,2-tetrafluoretan eller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. De farmasøytiske sammensetningene kan også tilveiebringes som et tørt pulver for innblåsing, alene eller i kombinasjon med en inert bærer slik som laktose eller fosfolipider;

30 og nesesdråper. For intranasal anvendelse kan pulveret omfatte et bioadhesivt middel, inkludert kitosan eller syklodekstrin.

Løsninger eller suspensjoner for anvendelse i en trykkbeholder, pumpe, spray, sprayfordeler eller forstøver kan formuleres til å inneholde etanol, vandig etanol

35 eller et egnet alternativt middel for å dispergere, solubilisere eller forlenge frisettingen av virkestoffet tilveiebrakt heri, et drivmiddel som løsemiddel; og/eller en surfaktant, så som sorbitantrioleat, oleinsyre eller en oligomelkesyre.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan bli mikronisert til en størrelse egnet for administrering ved inhalering, slik som cirka 50 mikrometer eller mindre, eller cirka 10 mikrometer eller mindre. Partikler i slike størrelser kan fremstilles ved å anvende en fremgangsmåte for finmaling kjent i teknikken, så som spiralstrålemaling, virvelsjiktstrålemaling, superkritisk-fluid-behandling for å danne nanopartikler, høytrykkshomogenisering eller spraytørking.

Kapsler, trekkplastre og patroner for anvendelse i en inhalator eller et pusteapparat kan formuleres til å inneholde en pulverblanding av de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri, en egnet pulverbasis, så som laktose eller stivelse og en ytelsesmodifikator, så som *L*-leucin, mannitol eller magnesiumstearat. Laktosen kan være vannfri eller i monohydratform. Andre egnede hjelpestoffer eller bærere inkluderer dekstran, glukose, maltose, sorbitol, xylitol, fruktose, sukrose og trehalose. De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for inhalert/intranasal administrering kan videre omfatte en egnet smakstilsetning, slik som mentol og levomentol, eller søtningsstoffer, slik som sakkarin eller sakkarinnatrium.

De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri for topisk administrering kan formuleres til å være med umiddelbar eller modifisert frisetting, inkludert forsinket, vedvarende, pulsert, kontrollert, målrettet og programmert frisetting.

Fremgangsmåter for anvendelse

Beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilket omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt er den terapeutisk effektive mengden et område fra ca. 0,1 til ca. 1 000 mg per dag, fra ca. 0,1 til ca. 500 mg per dag, fra ca. 0,1 til ca. 450 mg per dag, fra ca. 0,1 til ca. 300 mg per dag, fra ca. 0,1 til ca. 200 mg per dag, fra ca. 1 til ca. 100 mg per dag, fra ca. 5 til ca. 100 mg per dag, fra ca. 10 til ca. 90 mg per dag, fra ca. 10 til ca. 80 mg per dag, fra ca. 10 til ca. 70 mg per dag, fra ca. 15 til ca. 65 mg per dag eller fra ca. 20 til ca. 60 mg per dag. Spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 1 000 mg per dag. Mer spesifikt er den

terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 500 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 450 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 400 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 200 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 1 til ca. 100 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 5 til ca. 100 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 10 til ca. 90 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 10 til ca. 80 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 10 til ca. 70 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 15 til ca. 65 mg per dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 20 til ca. 60 mg per dag.

I visse utførelsesformer er den terapeutisk effektive mengden ca. 12, ca. 18, ca. 20, ca. 25, ca. 27, ca. 30, ca. 35, ca. 40, ca. 45, ca. 50, ca. 55, ca. 60, ca. 90, ca. 135, ca. 200, ca. 300 eller ca. 450 mg per dag. I én utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 12 mg per dag. I en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 18 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 20 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 25 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 27 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 30 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 35 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 40 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 45 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 50 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 55 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 60 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 90 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 135 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 200 mg per dag. I enda en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 300 mg per dag. I ytterligere en annen utførelsesform er den terapeutisk effektive mengden ca. 450 mg per dag.

Som beskrevet heri er det heri tilveiebrakt en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilket omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt er den terapeutisk effektive mengden et område fra ca. 0,01 til ca. 20 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 15 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 10 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 9 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 8 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 7 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 6 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 5 mg/kg/dag, fra ca. 0,01 til ca. 5 mg/kg/dag, fra ca. 0,05 til ca. 5 mg/kg/dag, fra ca. 0,05 til ca. 4 mg/kg/dag, fra ca. 0,1 til ca. 3 mg/kg/dag, fra ca. 0,1 til ca. 2 mg/kg/dag, fra ca. 0,1 til ca. 1 mg/kg/dag eller fra ca. 0,24 mg/kg/dag til ca. 9 mg/kg/dag.

Som beskrevet heri er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 20 mg/kg/dag. Spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 15 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 10 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 9 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 8 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 7 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 6 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,01 til ca. 5 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,05 til ca. 5 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,05 til ca. 4 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 3 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 2 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,1 til ca. 1 mg/kg/dag. Mer spesifikt er den terapeutisk effektive mengden fra ca. 0,24 til ca. 9 mg/kg/dag.

Den administrerte dosen kan også uttrykkes i andre enheter enn mg/kg/dag. For eksempel kan doser for parenteral administrasjon uttrykkes som mg/m²/dag. En alminnelig fagperson vil vite hvordan doser konverteres fra mg/kg/dag til mg/m²/dag gitt enten individets høyde eller vekt eller begge deler (se www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). For eksempel tilsvarer en dose på 1 mg/kg/dag for et menneske på 65 kg ca. 38 mg/m²/dag.

Også beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilken omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor mengden av forbindelsen som administreres er tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stasjonær tilstand, hvilken strekker seg fra ca. 0,005 til ca. 100 μM , fra ca. 0,005 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 5 μM , fra ca. 0,005 til ca. 1 μM , fra ca. 0,005 til ca. 0,5 μM , fra ca. 0,005 til ca. 0,5 μM , fra ca. 0,01 til ca. 0,2 Spesifikt μM eller fra ca. 0,01 til ca. 0,1 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,005 til ca. 100 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,005 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,01 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,01 til ca. 5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,005 til ca. 1 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand på ca. 0,005 til ca. 0,5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stasjonær tilstand på ca. 0,01 til ca. 0,2 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en plasmakonsentrasjon av forbindelsen ved stasjonær tilstand på ca. 0,01 til ca. 0,1 μM . Som anvendt heri er betegnelsen "plasmakonsentrasjon ved stasjonær tilstand" den konsentrasjonen som oppnås etter en periode med administrering av en forbindelse. Når stasjonær tilstand er nådd, foreligger det mindre toppe og daler på den tidsavhengige kurven for plasmakonsentrasjonen til forbindelsen.

Også beskrevet heri er en metode for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilken omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor mengden av forbindelsen som administreres er tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal

plasmakonsentrasjon (toppkonsentrasjon) av forbindelsen, hvilken strekker seg fra ca. 0,005 til ca. 100 μM , fra ca. 0,005 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 5 μM , fra ca. 0,005 til ca. 1 μM , fra ca. 0,005 til ca. 0,5 μM , fra ca. 0,01 til ca. 0,2 μM , eller fra omtrent 0,01 til omtrent 0,1 M. Spesifikt er

5 mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 100 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig

10 til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen

15 på ca. 0,005 til ca. 1 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 0,5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 0,2 μM . Spesifikt er

20 mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en maksimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 0,1 μM .

Også beskrevet heri er en metode for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilken omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ

25 sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor mengden av forbindelsen som administreres er tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon (bunnkonsentrasjon) av forbindelsen, hvilken strekker seg fra ca. 0,005 til ca. 100 μM , fra ca. 0,005 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 10 μM , fra ca. 0,01 til ca. 5 μM , fra ca. 0,005 til ca. 1 μM , fra ca. 0,005 til ca. 0,5 μM , fra ca. 0,01 til ca. 0,2 μM , fra ca. 0,01 til ca. 0,1 μM når mer enn én dose administreres. Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen

30 på ca. 0,005 til ca. 100 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal

35

plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 10 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 1 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,005 til ca. 0,5 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 0,2 μM . Spesifikt er mengden av forbindelsen som administreres tilstrekkelig til å tilveiebringe en minimal plasmakonsentrasjon av forbindelsen på ca. 0,01 til ca. 0,1 μM .

Også beskrevet heri er en fremgangsmåte for behandling av en proliferativ sykdom hos et pattedyr, hvilken omfatter administrering til pattedyret som har en proliferativ sykdom en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor mengden som administreres er tilstrekkelig til å tilveiebringe et område under kurven (AUC) av forbindelsen, hvilket strekker seg fra ca. 100 til ca. 50 000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, fra ca. 100 to 25 000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ eller fra ca. 10 000 to 25 000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

I visse utførelsesformer er pattedyret et menneske.

Foretrukket er den proliferative sykdommen kreft. Mer foretrukket er kreften en leukemi.

Spesifikt er leukemien en kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelocytisk leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi, akutt myelogen leukemi og akutt myeloblastisk leukemi.

Som beskrevet heri er leukemien akutt leukemi. Spesifikt er leukemien akutt myelogen leukemi (AML). Spesifikt er akutt myelogen leukemi udifferensiert AML (M0), myeloblastisk leukemi (M1), myeloblastisk leukemi (M2), promyelocytisk leukemi (M3 eller M3-variant [M3V]), myelomonocytisk leukemi (M4 eller M4-variant med eosinofili [M4E]), monocytisk leukemi (M5), erytroleukemi (M6) eller megakaryoblastisk leukemi (M7). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien udifferensiert AML (M0). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien

myeloblastisk leukemi (M1). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien myeloblastisk leukemi (M2). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien promyelocytisk leukemi (M3 eller M3-variant [M3V]). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien myelomonocytisk leukemi (M4 eller M4-variant med eosinofili [M4E]). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien monocytisk leukemi (M5). Spesifikt er den akutte leukemien erytroleukemi (M6). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien megakaryoblastisk leukemi (M7). Spesifikt er den akutte myelogene leukemien promyelocytisk leukemi. Spesifikt kan leukemien tilskrives en FLT3-intern tandemduplikasjon-(ITD)mutasjon. Spesifikt utførelsesform kan leukemien tilskrives en FLT3-punktmutasjon. Spesifikt utførelsesform er FLT3-punktmutasjonen en punktmutasjon ved aminosyre D835.

Som beskrevet heri er leukemien akutt lymfocytisk leukemi (ALL). Spesifikt er den akutte lymfocytiske leukemien leukemi som stammer fra blastcellene i benmargen (B-celler), thymus (T-celler) eller lymfeknuter. Akutt lymfocytisk leukemi klassifiseres ifølge det fransk-amerikansk-britiske (FAB) morfologiske klassifikasjonsskjemaet som L1 – modent utseende lymfoblaster (T-celler eller pre-B-celler), L2 – umodne og pleomorfe (med ulik form) lymfoblaster (T-celler eller pre-B-celler) og L3 – lymfoblaster (B-celler; Burkitts celler). Spesifikt stammer den akutte lymfocytiske leukemien fra blastcellene i benmargen (B-celler). Spesifikt stammer den akutte lymfocytiske leukemien fra thymus (T-celler). Spesifikt stammer den akutte lymfocytiske leukemien fra lymfeknutene. Spesifikt er den akutte lymfocytiske leukemien L1-type karakterisert ved modent utseende lymfoblaster (T-celler eller pre-B-celler). Spesifikt er den akutte lymfocytiske leukemien L2-type karakterisert ved umodne og pleomorfe (med ulik form) lymfoblaster (T-celler eller pre-B-celler). Spesifikt er den akutte lymfocytiske leukemien L3-type karakterisert ved lymfoblaster (B-celler; Burkitts celler).

Som også beskrevet heri er leukemien T-celle-leukemi. Spesifikt er T-celleleukemien perifer T-celleleukemi, T-celle lymfoblastisk leukemi, kutan T-celleleukemi og voksen T-celle-leukemi. Spesifikt er T-celleleukemien perifer T-celleleukemi. Spesifikt er T-celle-leukemien T-celle lymfoblastisk leukemi. Spesifikt er T-celleleukemien kutan T-celleleukemi. Spesifikt er T-celleleukemien voksen T-celleleukemi.

Som også beskrevet heri er leukemien Philadelphia-positiv. utførelsesform er den Philadelphia-positive leukemien Philadelphia-positiv AML, inkludert udiffereusiert AML (M0), myeloblastisk leukemi (M1), myeloblastisk leukemi (M2), promyelocytisk leukemi (M3 eller M3-variant [M3V]), myelomonocytisk leukemi (M4 eller M4-variant med eosinofili [M4E]), monocytisk leukemi (M5), erytroleukemi (M6) eller megakaryoblastisk leukemi (M7). den Philadelphia-positive leukemien er Philadelphia-positiv ALL.

I enda en annen utførelsesform er leukemien legemiddelresistent. I én utførelsesform har individet utviklet legemiddelresistens mot antikreftbehandlingen. I en annen utførelsesform har individet utviklet legemiddelresistens mot en FLT3-kinaseinhibitor. I enda en annen utførelsesform er individet blitt behandlet med PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU 11248, L-00021649 eller CHIR-258. I enda en annen utførelsesform har individet en konstitutiv aktiverende FLT3-mutant.

Som beskrevet heri inkluderer kreften som kan behandles med fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, blærekreft, brystkreft, livmorhalskreft, tykktarmskreft (.eks. kolorektal kreft), spiserørskreft, hode- og nakkekreft, leverkreft, lungekreft (.eks. småcellet og ikke-småcellet lungekreft), melanom, myelom, neuroblastom, eggstokkreft, kreft i bukspyttkjertelen, prostatakreft, nyrekreft, sarkom (f.eks. osteosarkom), hudkreft (f.eks. skvamøst cellekarsinom), magekreft, testikkelkreft, kreft i skjoldbruskkjertelen og livmorkreft.

Som beskrevet heri er kreften en metastatisk kreft, inkludert blærekreft, brystkreft, livmorhalskreft, tykktarmskreft (f.eks. kolorektal kreft), spiserørskreft, hode- og nakkekreft, leverkreft, lungekreft (f.eks. småcellet og ikke-småcellet lungekreft), melanom, myelom, neuroblastom, eggstokkreft, kreft i bukspyttkjertelen, prostatakreft, nyrekreft, sarkom (f.eks. osteosarkom), hudkreft (f.eks. skvamøst cellekarsinom), magekreft, testikkelkreft, kreft i bukspyttkjertelen og livmorkreft. Spesifikt er den metastatiske kreften brystkreft eller prostatakreft. Spesifikt er den metastatiske kreften brystkreft. Spesifikt er den metastatiske kreften prostatakreft.

- Som beskrevet heri har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, ikke blitt behandlet med antikreftbehandling før administrering av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, blitt behandlet med antikreftbehandling før administrering av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, blitt behandlet med en FLT3-kinaseinhibitor. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, blitt behandlet med PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, CHIR-258, eller andre kjente eller anerkjente terapeutiske midler for behandling av AML eller ALL. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, utviklet legemiddelresistens mot antikreftbehandlingen. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med én av fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, utviklet legemiddelresistens mot en FLT3-kinaseinhibitor. Spesifikt har pattedyret som skal behandles med fremgangsmåtene tilveiebrakt heri, en konstitutivt aktiverende FLT3-mutant.
- Fremgangsmåtene tilveiebrakt heri omfatter behandling av et individ uavhengig av pasientens alder, selv om enkelte sykdommer eller lidelser er mer vanlige hos bestemte aldersgrupper. Videre tilveiebrakt heri er en fremgangsmåte for behandling både av et individ som har gjennomgått kirurgi i et forsøk på å behandle den omtalte sykdommen eller lidelsen, og ett som ikke har det. Ettersom individene med kreft har heterogene kliniske manifestasjoner og varierende kliniske resultater, kan behandlingen gitt til et bestemt individ variere, avhengig av hans/hennes prognose.
- Avhengig av sykdommen som skal behandles og individets tilstand, kan forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, administreres ved orale, parenterale (f.eks. intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs, CIV, intracisternal injeksjon eller infusjon, subkutan injeksjon eller implantat), inhalerende, nasale, vaginale, rektale, sublingvale eller topiske (f.eks. transdermal eller lokal) administreringsveier. Forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan formuleres i egnet doseenheter, alene eller sammen med farmasøytisk akseptable

hjelpestoffer, bærere, adjuvanter og vehikler, som passer til hver administrasjonsvei. I én utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, oralt. I en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, parenteralt. I enda en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, intravenøst.

Forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kan administreres som enkeltdose, slik som f.eks. en enkelt bolusinjeksjon, eller orale tabletter eller piller; eller over tid, slik som f.eks. kontinuerlig infusjon over tid eller delte bolusdoser over tid. Forbindelsen kan administreres repetitivt hvis nødvendig, for eksempel til pasienten opplever stabil sykdom eller regresjon, eller til pasienten opplever sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For eksempel betyr stabil sykdom for faste tumorer generelt at den vinkelrette diameteren av målte lesjoner ikke har økt med 25 eller mer siden forrige måling. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). Stabil sykdom eller mangel derav bestemmes ved fremgangsmåter som er kjent i teknikken slik som evaluering av pasientsymptomer, fysisk undersøkelse, visualisering av tumoren som er blitt tatt bilde av med røntgen, CAT-, PET- eller MRI-skanning og andre alminnelig aksepterte evalueringsformer.

Forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kan administreres én gang daglig (QD) eller deles inn i flere daglige doser slik som to ganger daglig (BID), tre ganger daglig (TID) og fire ganger daglig (QID). I tillegg kan administreringen være kontinuerlig (vs. daglig i påfølgende dager eller hver dag), periodisk, f.eks. i sykluser (vs. inkludert dager, uker eller måneder med hvile som er uten legemiddel). Som anvendt heri skal betegnelsen "daglig" bety at den terapeutiske forbindelsen, slik som forbindelsen med formel I, administreres én eller mer enn én gang hver dag, for eksempel over en tidsperiode. Betegnelsen "kontinuerlig" skal bety at en terapeutisk forbindelse, slik som forbindelsen med formel I, administreres daglig i en uavbrutt periode på minst 10 dager til 52 uker. Betegnelsen "periodisk" som anvendt heri skal bety å stoppe og starte med enten regelmessige eller uregelmessige intervaller. For eksempel er periodisk administrering av forbindelsen med formel I

administrering i én til seks dager per uke, administrering i sykluser (*f.eks.*, daglig administrering i to til åtte etterfølgende uker, og deretter en hvileperiode uten administrering i inntil én uke), eller administrering annenhver dag. Betegnelsen "i syklus" som anvendt heri skal bety at en terapeutisk forbindelse, slik som forbindelsen med formel I, administreres daglig eller kontinuerlig, men med en hvileperiode.

Som beskrevet heri ligger administreringshyppigheten i området fra cirka en daglig dose til cirka en månedlig dose. Dette betyr at administreringen er én gang daglig, to ganger daglig, tre ganger daglig, fire ganger daglig, én gang annenhver dag, to ganger i uken, én gang i uken, én gang hver fjortende dag, én gang hver tredje uke eller én gang hver fjerde uke. I én utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig. Alternativt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, to ganger daglig. Alternativt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, tre ganger daglig. Alternativt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, fire ganger daglig.

Som beskrevet heri administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig fra én dag til seks måneder, fra én uke til tre måneder, fra én uke til fire uker, fra én uke til tre uker eller fra én uke til to uker. I visse utførelsesformer administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, én gang daglig i én uke, to uker, tre uker eller fire uker. I én utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig i én uke. I en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig i to uker. I enda en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig i tre uker. Alternativt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig i fire uker.

Som beskrevet heri administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, én gang daglig i cirka 1 uke, 2

- uker, 3 uker, cirka 4 uker, cirka 6 uker, cirka 9 uker, cirka 12 uker, cirka 15 uker, cirka 18 uker, cirka 21 uker eller cirka 26 uker. I visse utførelsesformer administreres forbindelsen med formel I periodevis. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I periodevis i en mengde fra cirka 40 til 450 mg daglig.
- 5 I visse utførelsesformer administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig med en mengde i området fra cirka 12 mg til 1000 mg daglig. Spesifikt administreres forbindelsen med formel 1 kontinuerlig med en mengde i området fra cirka 12 mg til 2000 mg daglig eller fra cirka 27 mg til 1000 mg daglig. Spesifikt administreres
- 10 forbindelsen med formel I kontinuerlig med en mengde i området fra cirka 200 mg til 1000 mg daglig. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig med en mengde i området fra cirka 200 mg til 675 mg daglig. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig med en mengde i området fra cirka 200 mg til 450 mg daglig. Spesifikt administreres forbindelsen
- 15 med formel I kontinuerlig i 28 dager. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig i en mengde på cirka 200 mg. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig i en mengde på cirka 450 mg. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig i en mengde på cirka 675 mg. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I kontinuerlig i en
- 20 mengde på cirka 1000 mg.

- Som beskrevet heri administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, syklisk til en pasient. Syklisk behandling innebærer administrasjon av et virkestoff i en tidsperiode, etterfulgt
- 25 av en hvileperiode, og gjentakelse av denne sekvensielle administreringen. Syklisk behandling kan redusere utviklingen av resistens mot én eller flere av behandlingene, unngå eller redusere bivirkninger overfor én eller flere behandlinger og/eller forbedre behandlingens effektivitet.
- 30 Følgelig administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, daglig i en enkelt eller delte doser i én uke, to uker, tre uker, fire uker, fem uker, seks uker, åtte uker, ti uker, femten uker eller tjue uker, etterfulgt av en hvileperiode på cirka 1 dag til cirka ti uker. For eksempel overveier fremgangsmåtene å bruke sykluser på én uke, to uker, tre
- 35 uker, fire uker, fem uker, seks uker, åtte uker, ti uker, femten uker eller tjue uker. Alternativt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, daglig i en enkelt eller delte doser i én uke, to

5 uker, tre uker, fire uker, fem uker, seks uker med en hvileperiode på 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 eller 30 dager. Spesifikt er hvileperioden 14 dager. Spesifikt er hvileperioden 28 dager. Spesifikt er hvileperioden en periode som er lang nok til at benmarg gjenvinnes. Hyppighet, antall og lengde på doseringssyklusene kan økes eller reduseres.

10 Som beskrevet heri omfatter fremgangsmåtene tilveiebrakt heri: i) å administrere til et pattedyr en første daglig dose av forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav; ii) hvile i en periode på minst én dag da forbindelsen med formel I ikke administreres til pattedyret; iii) administrere en andre dose av forbindelsen til pattedyret; og iv) gjenta trinn ii) til iii) flere ganger. Spesifikt er den første daglige dosen fra cirka 0,1 mg/kg til cirka 10 mg/kg. Spesifikt er den andre daglige dosen fra cirka 0,1 mg/kg til cirka 15 10 mg/kg. Spesifikt er den første daglige dosen høyere enn den andre daglige dosen. Spesifikt er den andre daglige dosen høyere enn den første daglige dosen.

20 Som beskrevet heri er hvileperioden 2 dager, 3 dager, 5 dager, 7 dager, 10 dager, 12 dager, 13 dager, 14 dager, 15 dager, 17 dager, 21 dager eller 28 dager. Spesifikt er hvileperioden minst 2 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst tre ganger. I en annen utførelsesform er hvileperioden minst 2 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger. Alternativt er hvileperioden minst 3 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst tre ganger. Alternativt er hvileperioden minst 3 25 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger. Alternativt er hvileperioden minst 7 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst tre ganger. Alternativt er hvileperioden minst 7 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger. Alternativt er hvileperioden minst 14 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst tre ganger. Alternativt er hvileperioden minst 14 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger. Alternativt er hvileperioden minst 21 dager og trinn ii) til iii) 30 gjentas minst tre ganger. Alternativt er hvileperioden minst 21 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger. Alternativt er hvileperioden minst 28 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst tre ganger. Alternativt er hvileperioden minst 28 dager og trinn ii) til iii) gjentas minst fem ganger.

35 Som beskrevet heri administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kontinuerlig til en pasient. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk

akseptabelt salt derav kontinuerlig til en pasient i mengden fra cirka 0,1 til cirka 1000 mg daglig, fra cirka 1 til cirka 675 mg daglig, fra cirka 1 til cirka 500 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 450 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 300 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 200 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 100 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 100 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 90 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 80 mg daglig, fra cirka 12 til cirka 70 mg daglig, fra cirka 18 til cirka 65 mg daglig eller fra cirka 18 til cirka 60 mg daglig. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kontinuerlig til en pasient i en mengde på cirka 12, cirka 18, cirka 20, cirka 25, cirka 27, cirka 30, cirka 35, cirka 40, cirka 45, cirka 50, cirka 55, cirka 60, cirka 90, cirka 135, cirka 200, cirka 300, cirka 450 eller cirka 675 mg daglig. Det er underforstått at behandlingens varighet kan variere med alder, vekt og tilstanden til pasienten som behandles, og kan bestemmes empirisk ved å bruke kjente testprotokoller eller etter profesjonell vurdering av personen som gir eller overvåker behandlingen. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kontinuerlig i cirka 1 til 52 uker. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kontinuerlig i cirka 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 måneder. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kontinuerlig i cirka 14, cirka 28, cirka 42, cirka 84 eller cirka 112 uker.

Generelt kan fremgangsmåten omfatte et diagnosetrinn for å bestemme om det finnes konstitutivt aktiverende FLT3-mutant hos et pattedyr.

Forbindelsen med formel I kan også kombineres eller brukes i kombinasjon med andre terapeutiske midler som er nyttige i behandlingen og/eller forebyggingen av en sykdom beskrevet heri.

Som anvendt heri inkluderer betegnelsen "i kombinasjon" anvendelse av mer enn én behandling (f.eks., ett eller flere profylaktiske og/eller terapeutiske midler). Bruk av betegnelsen "i kombinasjon" begrenser imidlertid ikke rekkefølgen for administreringen av behandlingene (f.eks. profylaktiske og/eller terapeutiske midler) til et individ med en sykdom eller lidelse. En første behandling (f.eks. et profylaktisk eller terapeutisk middel slik som en forbindelse tilveiebrakt heri) kan administreres før (f.eks. 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48

5 timer, 72 timer, 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker eller 12 uker før), samtidig som eller etter (f.eks. 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer, 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker eller 12 uker etter) administreringen av en andre behandling (f.eks. profylaktisk eller terapeutisk middel) til individet. Trippelbehandling er også overveid heri.

10 Administreringsveien for forbindelsen med formel I er uavhengig av administreringsveien for en andre behandling. I én utførelsesform administreres forbindelsen med formel I oralt. I en annen utførelsesform administreres forbindelsen med formel I intravenøst. Ifølge disse utførelsesformene kan forbindelsen med formel I dermed administreres oralt eller intravenøst, og den andre behandlingen kan administreres oralt, parenteralt, intraperitonalt, intravenøst, intraarterielt, transdermalt, sublingvalt, intramuskulært, rektalt, 15 transbukkal, intranasalt, liposomalt, via inhalering, vaginalt, intraokulært, via lokal administrering med kateter eller stent, subkutan, intraadiposalt, intraartikulært, intratekalt eller i en doseform med langsom frisetting. Spesifikt administreres forbindelsen med formel I og en andre behandling med den samme administrasjonsmåten, oralt eller intravenøst. I en annen utførelsesform 20 administreres forbindelsen med formel I ved én administrasjonsmåte, f.eks. intravenøst, mens det andre middelet (et antikreftmiddel) administreres ved en annen administrasjonsmåte, f.eks. oralt.

25 I visse utførelsesformer kan videre hver fremgangsmåte tilveiebrakt heri uavhengig omfatte trinnet å administrere et andre terapeutisk middel. I én utførelsesform er det andre terapeutiske middelet et antikreftmiddel. Spesifikt er antikreftmiddelet en antimetabolitt, inkludert 5-fluoruracil, metotreksat, cytarabin (også kjent som cytosinarabinosid eller Ara-C), og HDAC (høydosecytarabin) og fludarabin. Alternativt er antikreftmiddelet et 30 antimikrotubulimiddel, inkludert vincaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) og taksaner (f.eks. paklitaxel og docetaxel). Alternativt er antikreftmiddelet et alkyleringsmiddel, inkludert syklofosamid, melfalan, karmustin og nitrosoureaer (f.eks. biskloretylnitrosourea og hydroksyurea). Alternativt er antikreftmiddelet et platinamid, inkludert cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, satraplatin (JM- 35 216) og CI-973. Alternativt er antikreftmiddelet et antrasyklin, inkludert doksrubicin og daunorubicin. Alternativt er antikreftmiddelet et antitumorantibiotikum, inkludert mitomycin, idarubicin, adriamycin og

daunomycin (også kjent som daunorubicin). Alternativt er antikreftmiddelet en topoisomeraseinhibitor, f.eks. etoposid og kamptoteciner. I enda en annen utførelsesform er antikreftmiddelet valgt fra gruppen bestående av adriamycin, busulfan, cytarabin, syklofosamid, deksametason, fludarabin, fluoruracil, hydroksyurea, interferoner, oblimersen, platinaderivater, taksol, topotekan og vinkristin.

Alternativt er antikreftmiddelet en Bcr-Abl-kinaseinhibitor. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren valgt fra gruppen bestående av imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN107 (nilotinib), AP23464, AZD0530, CGP76030, ON012380, INN-0406 (NS-187), SKI-606 (bosutinib), VX-680 og pyrrolo[2,3-d]pyrimidiner inkludert PD166326, PD173955 og PD180970. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren imatinib. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren dasatinib. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren nilotinib. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren AP23464. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren AZD0530. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren CGP76030. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren SKI-606. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren ON012380. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren INN-0406 (NS-187). Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren pyrrolo[2,3-d]pyrimidin. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren VX-680. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren PD166326. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren PD173955. Spesifikt er Bcr-Abl-kinaseinhibitoren PD180970.

I enda en annen utførelsesform er antikreftmiddelet en FLT3-kinaseinhibitor. I én utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren valgt fra gruppen bestående av PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649 og CHIR-258. I en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren PKC 412. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren MLN 578. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren CEP-701. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren CT 53518. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren CT-53608. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren CT-52923. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren D-64406. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren D-65476. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren AGL-2033. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren AG1295. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren AG1296. I enda en annen

utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren KN-1022. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren KN-1022. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren SU5416. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren SU5614. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren SU11248. I enda en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren L-00021649. I ytterligere en annen utførelsesform er FLT3-kinaseinhibitoren CHIR-258.

Andre behandlinger eller antikreftmidler som kan brukes i kombinasjon med forbindelsen med formel I, inkluderer kirurgi, strålebehandling (f.eks. gammastråling, nøytronstråling, elektronstråling, protonbehandling, brakyterapi og systemiske radioaktive isotoper), endokrin behandling, biologiske responsmodifikatorer (f.eks. interferoner, interleukiner og tumornekrosefaktor (TNF)), hypertermi og kryobehandling, midler som minsker eventuelle bivirkninger (f.eks. antiemetika) og andre godkjente kjemoterapeutiske legemidler, inkludert alkylende legemidler (mekloretamin, klorambucil, syklofosfamid, melfalan og ifosfamid), antimetabolitter (cytarabin (også kjent som cytosinarabinosid eller Ara-C), HDAC (høydosecytarabin) og metotreksat), purinantagonister og pyrimidinantagonister (6-merkaptopurin, 5-fluoruracil, cytarbin og gemcitabin), spindelgifter (vinblastin, vinkristin, vinorelbin og paklitaksel), podofyllotoksiner (etoposid, irinotekan og topotekan), antibiotika (daunorubicin, doksorubicin, bleomycin og mitomycin), nitrosoureaer (karmustin og lomustin), uorganiske ioner (cisplatin og karboplatin), enzymer (asparaginase) og hormoner (tamoksifen, leuprolid, flutamid og megestrol), imatinib, adriamycin, deksametason og syklofosfamid. For en mer omfattende drøfting av oppdaterte kreftbehandlinger, se <http://www.nci.nih.gov/>, en liste over FDA-godkjente onkologiske legemidler på <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> og The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999.

EKSEMPLER

Eksempel 1 (bare for referanse)

Evaluering av celleproliferasjonsassay i FLT3-avhengige vs. -uavhengige cellelinjer

Kreftcelleviabilitet og -proliferasjon kan evalueres ved å bruke et assay basert på tetrazoliumsaltreduserende celler. I viable celler kan dette kolorimetriske assayet måle mitokondriell reduksjon av en tetrazoliumkomponent (MTS) i et uløselig formazanprodukt. MV4-11 er en godt karakterisert FLT3-avhengig human cellelinje som inneholder interne tandemduplikasjoner (ITD) funnet hos pasienter med akutt myeloid leukemi og som uttrykker konstitutivt aktive Flt3-reseptorer (Yee et al. Blood 2002, 100(8), 2941-2949). Denne cellelinjen ble brukt til å bestemme de heri tilveiebrakte forbindelsenes evne til å inhibere Flt3 i intakte celler. RS4-11-cellelinjen, som uttrykker villtype (WT)-reseptoren, brukes også som en kontroll for å undersøke testforbindelsens evne til å inhibere FLT3-reseptoren inneholdende ITD-mutasjonen. MV4-11-celleproliferasjon ble målt etter 72 timers inkubering med forbindelsene tilveiebrakt heri, og RS4-11 etter 48 timers inkubering med forbindelsene tilveiebrakt heri, i begge tilfeller ved å bruke en standard MTS-protokoll (Promega Cat #5430 "Cell Titer 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay").

MV4-11-celler ble fordelt med 10 000 celler per brønn i DMEM-medium med 0,5 % serum. RS4-11-celler ble fordelt med 20 000 celler per brønn i RPMI-medium med 0,5 % serum. Forbindelsesplaten ble satt opp ved å alikvotere inn i kolonne 1 på en 96-brønners 300 µL polypropylenplate, den negative kontrollen (DMSO), alikvotere inn i kolonne 12, den positive kontrollen (en intern forbindelse som tidligere har vist å ha en IC_{50} av 64 nM i MV4-11-assayet), og titrere testforbindelsen i seriefortynninger inn i kolonne 2-11. En alikvot fra hver brønn på forbindelsesplaten ble overført til de fordelte cellene og deretter inkubert ved 37 °C i 5 % CO_2 i 3 dager for MV4-11-cellene og 2 dager for RS4-11-cellene.

MTS-tetrazoliumforbindelse (Owens reagens) ble tint i et H_2O -bad. MTS-tetrazolium (20 ml) ble tilsatt i hver brønn med optisk plate, og cellene ble inkubert ved 37 °C i 5 % CO_2 i 2 timer. Absorbansen målt ved 490 nm ved å bruke Spectramax Plus 384 absorbansmikroplateleser for molekylenheter. Celleproliferasjonsverdier måles i form av konsentrasjon av testforbindelsen som oppnår 50 % inhibering av celleproliferasjon sammenlignet med kontroll (IC_{50}) og oppføres i tabell 11 nedenfor.

Cellebasert fosforyleringsstudie av forbindelsen med formel I

Den evnen forbindelsen med formel I har til å inhibere FLT3-kinaseaktivitet i cellemiljøet, ble bestemt ved å måle omfanget av FLT3-fosforylering i en leukemicellelinje. MV4;11-celler, som rommer FLT3 ITD-mutasjonen, ble inkubert med 5 forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen med formel I (20 nM, 4 nM, 0,8 nM, 0,16 nM og 0,032 nM). DMSO alene tjente som negativ kontroll.

Inhibering av FLT3-autofosforylering ble bestemt av Western Blotting-analyse av FLT3-fosforyleringsnivåene ved de forskjellige konsentrasjonene av forbindelsen med formel I sammenlignet med fosforyleringsnivået i kontrollen. For å kontrollere variasjonen fra prøve til prøve og gelopplastingsforskjeller ble nivået av fosfo-FLT3 i hver brønn sammenlignet med den totale forekomsten av FLT3.

Resultatene av FLT3-ITD (intern tandemduplikasjon)-autofosforylering i MV4;11-cellene ble vurdert ved å bruke et FLT3-spesifikt antistoff. Forbindelsen med formel I ble påvist å være en svært potent intracellulær inhibitor av FLT3-ITD-katalytisk aktivitet i MV4;11-leukemicellelinjen. Semikvantitativ vurdering av potensen i forbindelsen med formel I i Western Blotting viste klart signifikant inhibering av FLT3-fosforylering med en IC_{50} under 1 nM, som rapportert i tabell 11. Forbindelsen med formel I har en IC_{50} på cirka 2 nM i FLT3/ITD-uttrykte cellelinjer og i primary FLT3/ITD AML-pasientblastprøver. Forbindelsen med formel I oppviser også en høy grad av selektivitet for FLT3 i et IL-3-redningsassay. Forbindelsen med formel I inhiberer også villtype-FLT3 med en IC_{50} på cirka 4 nM. FLT3-bindingsaffiniteten (K_d) for forbindelsen med formel I er cirka 1,6 nM.

TABELL 11

Cellelinje	Assaytype	IC_{50} (nM)
MV4;11	FLT3-autofosforylering	0,5–1,1
MV4;11	Proliferasjon	0,3–0356
RS 4;11	Proliferasjon	1 000

Eksempel 2 (bare for referanse)

Evaluering av forbindelsen med formel I i den FLT3-avhengige humane leukemicellelinjen MV4-11

Forbindelsen med formel I ble testet i musexenograftmodell for å evaluere in vivo-aktiviteten ved 1, 3 og 10 mg/kg mot subkutane MV4-11-tumorer i atymiske hunnakenmus. Xenograft ble initiert fra MV4-11 FLT3-avhengige, humane leukemiceller dyrket i Iscove's Modified Dulbecco's Medium supplert med 10 % varmeinaktivert føtalt bovint serum, 100 enheter/ml penicillin G, 100 µg/ml streptomycinsulfat, 0,25 µg/ml amfotericin B, 2 mM glutamin, 0,075 % natriumbikarbonat og 25 µg/ml gentamicin. Tumorceller ble holdt i fuktet atmosfære med 95 % luft og 5 % CO₂ ved 37 °C. Cellene ble høstet under logaritmisk fasevekst og resuspendert ved en konsentrasjon på 5×10^7 celler/ml i 50 % Matrigel-matrise (BD Biosciences) og 50 % PBS. MV4-11-celler (1×10^7) ble implantert subkutan i høyre side på hver testmus, og veksten av tumorene ble overvåket. Tolv dager senere, på dag 1 av studien, ble mus fordelt i åtte grupper, som hver bestod av ti mus med individuelle tumorstørrelser på 126 til 221 mm³ og gruppegjennomsnittlig tumorstørrelse på 174 mm³, tumorvolumet beregnet som et produkt av bredde x bredde x lengde i mm for en MV4-11-tumor. Forbindelsen med formel I ble formulert for dosering ved 10 ml/kg og ble administrert ved oral tvangsfôring (p.o.) én gang daglig i 28 dager. Hver legemiddeldose ble gitt i et volum på 0,2 ml per 20 g kroppsvekt (10 ml/kg) og ble justert etter dyrets kroppsvekt. Hvert dyr ble ofret da tumoren nådde den forhåndsbestemte sluttstørrelsen på 1000 mm³ eller på studiens siste dag (dag 59), det som kom først av disse to. FIG. 1 viser mediankurver for tumorvekst generert fra in vivo-forsøket, som demonstrerer at en representativ forbindelse tilveiebrakt heri gav doseavhengig antitumoraktivitet. I denne xenograftmodellen ble tumorregresjonen observert ved 3 og 10 mg/kg (9 mg/m², oralt, QD), og tumorvekstinhiberingen ved 1 mg/kg (3 mg/m², oralt, QD).

I en oppfølgingsstudie med 10 mg/kg oral dose, ble tumorstørrelsen overvåket i ytterligere 60 dager etter at doseringen ble avbrutt. Ved slutten av studien ble det observert åtte komplette responser og to delresponser hos de ti dyrene som var blitt behandlet med forbindelsen med formel I. Forbindelsen med formel I viste også aktivitet i en leukemitumormodell i doser så lave som 1 mg/kg gitt oralt én gang daglig. En direkte sammenligning mellom forbindelsen med formel I og førstegenerasjons-FLT3-inhibitorene CEP-701, MLN-518, PKC-412, sorafenib

og sunitinib viste at kombinasjonen av potens, selektivitet og farmakokinetiske egenskaper er unik for forbindelsen med formel I.

Eksempel 3 (bare for referanse)

5

Sammenligning av human eksponering og effektiv eksponering hos mus

Xenograftforsøket i eksempel 2 viste at forbindelsen med formel I er effektiv hos mus ved 1 mg/kg oralt, QD. Eksponering for forbindelsen med formel I ble også funnet å være doseproporsjonal hos mus fra 0,1–300 mg/kg ORALT (data ikke vist). Effektive plasmanivåer hos mus er påvist å være cirka 800 ganger over MV4;11 IC₅₀ (eksponering på omtrent 3.2 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (AUC)), mens humane plasmanivåer (C_p) er cirka 200 ganger og cirka 400 ganger høyere enn MV4;11 IC₅₀ ved henholdsvis 12 og 18 mg (FIG. 2). Klinisk eksponering for forbindelsen med formel I målt ved stabile plasmanivåer (SS C_p) predikerer en effektiv human dose ved cirka 60 mg. Men stasjonær eksponering for forbindelsen med formel I varer lenger hos mennesker (24 h) enn hos mus (6 h) (FIG. 2). Klinisk eksponering for forbindelsen med formel I som målt ved hjelp av tidskurven Område under konsentrasjonen (AUC) predikerer en effektiv human dose på cirka 20 mg.

Når administrert oralt til mus ved en dose på 10 mg/kg oppnådde forbindelsen med formel I en toppplasmakonsentrasjon (C_{max}) på 3,8 μM i løpet av to timers dosering. Etter korrigering for plasmaproteinbinding holdt konsentrasjonen av forbindelsen med formel I i plasma seg over cellulær IC₅₀ for FLT3-inhibering 24 timer etter dosering. Både total eksponering (AUC_{0–24 h}) og C_{max} økte proporsjonalt med den administrerte dosen fra 0,1 til omtrent 30 mg/kg. Ved høyere doser fortsatte både C_{max} og AUC_{0–24 h} å øke og nærmet seg et platå over 100 mg/kg.

30

TABELL 12

Art	Dose	SS C _p (ng/ml)	SS AUC _{0–24} (ng·h/ml)	ΔT(h)	Effekt
Mus	1 mg/kg	143	1793	6	Ja
Menneske	12 mg	33	757	24	Mulig

Art	Dose	SS C _p (ng/ml)	SS AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	ΔT(h)	Effekt
Menneske	18 mg	60	1385	24	Mulig

Eksempel 4 (bare for referanse)

Toksisitetsstudier av forbindelsen med formel I hos rotter og hunder

5

Nitti dagers toksisitetsprofil av forbindelsen med formel I ble evaluert hos både rotter og hunder. Forbindelsen med formel I ble formulert i 5 % hydroksypropyl-β-syklodekstrin (HPBCD). Til rotter ble forbindelsen administrert ved en dose på 1, 3 eller 10 mg/kg/dag. Ingen signifikante kliniske tegn ble observert ved lave og middels doser. Høy dose gav økning i leverfunksjonstester (LFTS), som er på cirka 2 til 3 ganger, ved en AUC på cirka 30 μM*h eller større. Det ble observert vedvarende neutropeni ved høy dose (svært mild anemi). Den terminale halveringstiden for forbindelsen med formel I er 5,7 timer hos rotter.

10

15

Til hunder ble forbindelsen administrert ved en dose på 1, 5 eller 15 mg/kg/dag. Ingen signifikante kliniske tegn ble observert ved lave og middels doser. Høy dose gav økning i leverfunksjonstester (LFTS), som er på cirka 3 til 6 ganger, ved en AUC på cirka 30 μM*h eller større. Det ble observert vedvarende neutropeni ved høy dose (svært mild anemi). Ved den høye dosen ble det observert 10 % vektøkningssuppresjon. Den terminale halveringstiden for forbindelsen med formel I er 5,9 timer hos hunder.

20

Eksempel 5

25

Fase I klinisk utprøving

Denne studien var den første kliniske utprøvingen av forbindelsen med formel I på mennesker som hadde residivert eller refraksjonær akutt myeloid leukemi. Studien var åpen og utformet for å bestemme sikkerhet, tolerabilitet, dosegrensetoksisitet (DLT), farmakokinetikk og farmakodynamikk ved eskalerende doser. Forbindelsen med formel I ble administrert oralt og startet

30

ved 12 mg QD i 14 dager, startet med en enkeltpasientkohort. Siden den første pasienten opplevde en bivirkning (ikke legemiddelrelatert), ble kohorten utvidet til en trepasientkohort, og deretter ble dosen av forbindelsen med formel I eskalert i suksessive kohorter med minst tre pasienter per dosenivå. Hvert nytt dosenivå ble ikke påbegynt før alle pasientene ved det gjeldende dosenivået var blitt observert i minst 14 dager fra første dag med doseadministrering og minimum tre pasienter hadde fullført minst ett 14-dagers regime med forbindelsen med formel I. Når ingen av de første tre pasientene ved et dosenivå opplevde dosebegrensende toksisitet (DLT) under første forløp, begynte tre nye pasienter ett dosenivå høyere med opp til 150 % av den forrige dosen. Når én av tre pasienter opplevde DLT under første forløp, begynte minst tre pasienter til med det samme dosenivået i til sammen N = 6. Hvis to eller flere pasienter i den utvidede kohorten opplevde DLT under første forløp, begynte ingen flere pasienter med denne dosen, og dosen ett nivå under denne dosen vil bli erklært som maksimal tolerert dose (MTD). Primære endepunkter for studien er sikkerhet, tolerabilitet, dosebegrensende toksisitet (DLT) og PK. Sekundært endepunkt er PD.

Tre pasienter fullførte den første kohorten. Den første pasienten i kohort 1 var 59 år gammel og veide 81,2 kg ved registrering 12. mars 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 29. juni 2006 og ble deretter behandlet med 4 kjemoterapier. Sykdommen residiverte 06. mars 2007. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Etter registrering fullførte pasienten med hell et fjorten dagers doseregime ved 12 mg daglig av forbindelsen med formel I. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom. På dag 14 ble pasienten lagt inn på sykehus for nyresvikt, som ble vurdert som sannsynligvis ikke relatert til studien.

Den andre pasienten i kohort 1 var 75 år gammel og veide 78 kg ved registrering 14. mai 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 16. august 2005 og ble deretter behandlet med tre kjemoterapier. Sykdommen residiverte 16. august 2006. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Etter registrering fullførte pasienten med hell to fjorten dagers doseregimer ved 12 mg per dag av forbindelsen med formel I. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den tredje pasienten i kohort 1 var en 27 år gammel kvinne som veide 101 kg ved registrering 16. juli 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 12. juli 2004 og ble deretter behandlet med sju kjemoterapier. Sykdommen residiverte 31. mai 2007. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Etter registrering fullførte pasienten med hell et fjorten dagers doseregime ved 12 mg daglig av forbindelsen med formel I. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Åtte pasienter ble registrert i den andre kohorten. Den første pasienten i kohort 2 var en 82 år gammel kvinne som veide 55 kg da hun startet behandlingen 07. august 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 31. juli 2007 og hadde ikke hatt noen tidligere kjemoterapeutisk behandling. Pasienten avbrøt behandlingen frivillig ved dag 8, og ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den andre pasienten i kohort 2 var en 44 år gammel kvinne som veide 55 kg da hun startet behandlingen med forbindelsen med formel I den 15. august 2007. Hun ble diagnostisert med AML 2. august 2007 og ble deretter behandlet med fire kjemoterapier før sykdommen residiverte 7. juli 2007. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Etter registrering fullførte pasienten med hell to fjorten dagers doseregimer ved 18 mg per dag av forbindelsen med formel I. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den tredje pasienten i kohort 2 var en 78 år gammel kvinne som veide 77 kg ved registrering i studien 15. august 2007. Hun ble diagnostisert med AML 3. august 2007 og hadde ikke tidligere kjemoterapeutisk behandling. Det ble oppdaget FLT3-mutasjon ved D835 etter genotyping. Pasienten fullførte med hell to forløp med behandlingen ved 18 mg av forbindelsen med formel I. Pasienten døde senere i oktober, dette ble vurdert som å skyldes AML eller komorbiditeter, men man avventer fremdels DLT-vurdering. Denne pasienten viste imidlertid stor hematologisk forbedring under behandlingen, som ikke kunne tilskrives samtidige legemidler, prosedyrer eller blodoverføringer. Denne pasientens blodplateantall økte fra 82 k/μl ved starten av den første behandlingssyklusen til 158 k/μl ved dag 19.

Den fjerde pasienten registrert i kohort 2 var en 72 år gammel kvinne som veide 78 kg da hun først mottok behandlingen med forbindelsen med formel I den 22. august 2007. Hun ble diagnostisert med AML 2. august 2007 og mottok én kjemoterapi, etter dette ble sykdommen vurdert som refraktær. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Pasienten mottok 7 dager med forbindelsen med formel I, på dette tidspunktet opplevde hun multiple bivirkninger av 3. grad, som inkluderte akutt kongestiv hjertesvikt. Pasienten døde senere. Den kongestive hjertesvikten ble funnet å ha vært til stede på forhånd, men SAE ble vurdert å muligens være legemiddelrelatert og ble derfor rapportert som en DLT. Denne pasienten viste imidlertid en liten hematologisk forbedring etter behandlingen, som ikke kunne tilskrives samtidige legemidler, prosedyrer eller blodoverføringer. Pasientens absolutte neutrofilantall (ANC) økte med $1,3 \times 10^9/l$ åtte dager etter den første dosen med forbindelsen med formel I, og antallet fortsatte å øke med opptil $2,6 \times 10^9/l$ sytten dager etter den første dosen.

Ettersom den fjerde pasienten registrert i kohort 2 opplevde en DLT, ble kohorten utvidet til å inkludere minst tre pasienter til. Den femte pasienten registrert i kohort 2 var en 72 år gammel mann som veide 86 kg da han startet behandlingen med forbindelsen med formel I den 6. september 2007. Han ble diagnostisert med AML 28. desember 2006 og mottok to kjemoterapier før sykdommen residiverte 6. august 2007. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Pasienten fullførte med hell tre forløp av behandlingen og et fjerde forløp pågår fremdeles. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger har forekommet. Denne pasienten viste stor hematologisk forbedring etter behandlingen, som ikke kunne tilskrives samtidige legemidler, prosedyrer eller blodoverføringer. Denne pasienten viste en reduksjon i benmargblast, fra 63 % ved dag 0 i den første behandlingssyklusen med forbindelsen med formel I, ned til 15 % ved dag 15 i den første syklusen. Pasienten viste også en reduksjon i perifer blast, fra 9 % ved dag 0 i den første behandlingssyklusen til 0 % ved dag 15 i den første syklusen.

Den sjette pasienten registrert i kohort 2 var en 72 år gammel mann som veide 72 kg da han startet behandlingen med forbindelsen med formel I den 24. september 2007. Han ble diagnostisert med AML 2. august 2002 og hadde mottatt åtte tidligere kjemoterapier. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos

pasienten etter genotyping. Pasienten fullførte med hell ett forløp av behandlingen og avbrøt behandlingen frivillig i løpet av det andre forløpet. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

5 Den sjuende pasienten i kohort 2 var en 36 år gammel mann som veide 89 kg da han startet en behandling med forbindelsen med formel I den 24. september 2007. Han ble diagnostisert med AML 23. mars 2006 og mottok to kjemoterapier før sykdommen residiverte 10. september 2007. Pasienten mottok bare 10 dager av behandlingen. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige
10 bivirkninger forekom.

Den åttende pasienten i kohort 2 var en 51 år gammel mann som veide 67 kg da han startet en behandling med forbindelsen med formel I den 25. september 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 16. mai 2007 og mottok fire
15 kjemoterapier før sykdommen residiverte. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Pasienten fullførte med hell tre forløp av behandlingen. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

20 Ettersom det ikke ble observert flere DLT-er for kohort 2, ble pasientene registrert i den tredje kohorten med en dose på 27 mg. Den første pasienten i kohort 3 var en 49 år gammel mann som veide 84 kg da han startet en behandling med forbindelsen med formel I den 15. oktober 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 31. januar 2007 og mottok to kjemoterapier før
25 sykdommen residiverte 28. september 2007. FLT3-mutasjon ble ikke oppdaget hos pasienten etter genotyping. Pasienten fullførte med hell tre forløp av behandlingen og avbrøt behandlingen frivillig i løpet av det andre forløpet. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

30 Den andre pasienten registrert i kohort 3 var en 86 år gammel kvinne som veide 62 kg da hun startet en behandling med forbindelsen med formel I den 17. oktober 2007. Pasienten ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom (MDS) og ble behandlet med tidligere kjemoterapier før hun ble diagnostisert med AML 11. oktober 2007. Pasienten avbrøt behandlingen frivillig ved dag 7.
35 Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den tredje pasienten registrert i kohort 3 var en 64 år gammel kvinne som veide 82 kg da hun startet en behandling med forbindelsen med formel I den 16. oktober 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML i april 2007 og mottok to kjemoterapier før sykdommen residiverte 8. oktober 2007. Pasienten fikk bare 8 dager med behandling da han ble trukket ut av studien av forskeren på grunn av sykdomsprogresjon. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den fjerde pasienten registrert i kohort 3 var en 68 år gammel mann som veide 66 kg da han startet en behandling med forbindelsen med formel I den 25. oktober 2007. Pasienten ble diagnostisert med AML 28. september 2006 og hadde mottatt to tidligere kjemoterapier. Pasienten fullførte med hell et forløp av behandlingen og startet på forløp nummer to. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Den femte pasienten registrert i kohort 3 var en 57 år gammel kvinne som startet en behandling med forbindelsen med formel I den 28. november 2007. Hun fullførte med hell ett forløp av behandlingen og startet på forløp nummer to.

Den sjette pasienten registrert i kohort 3 var en 78 år gammel mann som startet en behandling med forbindelsen med formel I den 16. november 2007. Han fullførte med hell to forløp av behandlingen. Ingen legemiddelrelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger forekom.

Fordi MTD (maksimal tolerert dose, eller det høyeste dosenivået der mindre enn to av seks pasienter utviklet første syklus-DLT) ikke ble nådd for kohort 3, blir pasientene nå registrert for kohort 4. Blant pasientene i kohort 1 og 2, der inkluderte de vanligste 1. grads (milde) legemiddelrelaterte bivirkningene to tilfeller av kvalme/oppkast, to tilfeller av abdominal distensjon/forstoppelse, ett tilfelle av hoste, ett tilfelle av redusert matlyst og ett tilfelle av avsmak. To dødsfall forekom, det ene skyldtes urelatert soppinfeksjon, og det andre skyldtes kongestiv hjertesvikt som ble vurdert som muligens legemiddelrelatert, hos en pasient som man senere fant ut allerede hadde et tilfelle av CHF. Pasienten med CHF var den eneste pasienten i de to kohortene som opplevde legemiddelrelatert bivirkning av 3. grad. Men ingen hematologisk toksisitet ble observert i noen kohorter.

Humane orale PK-data fra pasientene i den kliniske utprøvingen ble modellert i WinNonlin ved å bruke ikke-kompartmentell analyse og en lineær trapesoidal tilpasning. Farmakokinetiske data for kohort 1 er oppsummert i tabell 13. Resultatene er vist på fig. 2 og 3. Vektområdet for disse pasientene er 77,9 til 101,25 kg. De gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonene ved 12 mg dose er 11,2 ng/ml ved dag 1, 37,9 ng/ml ved dag 8 og 42,9 ng/ml (0,06 mM) ved stasjonær tilstand på dag 15. Stasjonær tilstand ble oppnådd ved 1–2 uker med mindre topper og bunner med en tydelig terminal halveringstid på cirka 2,8 dager. Ved en utgangsdose på 12 mg er de humane plasmanivåene omtrent 0,06 μ M ved stasjonær tilstand. Variasjoner mellom pasienter med hensyn til stasjonære plasmakonsentrasjoner er lave innenfor trepasientkohorten. Forbindelsen med formel I ser ut til å ha god biotilgjengelighet hos mennesker, og plasmaeksponeringsvariasjonen blant de første tre pasientene er lav.

Farmakokinetiske data for kohort 2 er oppsummert i tabell 14. Resultatene er vist på fig. 4 Vektområdet for disse pasientene er 54,9 kg til 88,5 kg. De gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonene ved 18 mg dose er 21,1 ng/ml ved dag 1 (N=8), 72,5 ng/ml ved dag 8 (N=6) og 51,8 ng/ml ved dag 15 (N=3). De to kohortene sett under ett viser god human biotilgjengelighet og viser lav intra-pasientvariabilitet for plasmaeksponering innenfor hver kohort. De to kohortdataene viser en stasjonær tilstand som ble oppnådd ved 1–2 uker med mindre topper og bunner med en tydelig terminal halveringstid på cirka 1–2,8 dager. Biologisk aktivitet av forbindelsen med formel I ble observert hos tre pasienter i kohort 2 i form av hematologisk forbedring, og hos én pasient ble det observert en delrespons på mer enn 50 % reduksjon i benmargblaster.

Farmakokinetiske data for to pasienter i kohort 3 er oppsummert i tabell 15. Én pasient i kohort 3 (27 mg/dag) ble dosert med forbindelsen med formel I kontinuerlig i 42 dager med akseptabel tolerabilitet og ingen DLT, før han valgte å ikke ha videre behandling.

En klinisk studie av forbindelsen med formel I inkluderte en standard 3 + 3 doseeskaleringsmetode med 50 % doseøkning. For eksempel ble forbindelsen med formel I administrert én gang daglig som en oral løsning i 14 dager, etterfulgt av en 14-dagers hvileperiode (1 syklus) med en startdose på 12 mg. Samtidig ble pasienter dosert med et kontinuerlig doseregime som startet ved 200 mg/dag i 28 dager. Pasienter som viser klinisk fordel, kan fortsette å motta

flere behandlingssykluser. Femtito pasienter ble dosert med forbindelsen med formel I opptil 450 mg/dag (10 dosekohorter). Median alder var 60 år, og omfattet området 23 til 86 år, mediantallet for tidligere behandlinger var 3, og omfattet området 0 til 8, og 2 pasienter var med tidligere allogeniske hematopoietiske stamcelletransplantasjoner (HSCT). To eldre pasienter (alder $\geq$ 78 år) uegnet for induksjonskemoterapi var tidligere ubehandlet. Femten pasienter hadde FLT3-mutasjoner (12 ITD og 3 TKD), 25 pasienter var WT og 12 pasienter var ubestemte. Pasienter er også evaluert for PK, pFLT3, pSTAT5, FLT3-genotyping, og ex vivo plasmainhibitorisk aktivitet. Forbindelsen med formel I ble tolerert godt, og MTD har ennå ikke blitt observert med noen av planene. Én pasient hadde en mulig legemiddelrelatert DLT i 18 mg-kohorten (3. grads-CHF, selv om pasienten allerede hadde hjerteproblemer), noe som førte til utvidelse av kohorten, men ingen andre tilfeller av legemiddelrelatert CHF eller andre DLT er sett til dags dato. Andre mulige legemiddelrelaterte AE-er (som oftest gastrointestinale hendelser) var milde (grad $\leq$ 2). Responsdataene basert på forskerens vurdering var tilgjengelige på de første 45 pts. Til dags dato er det observert responser hos 11 pasienter (24 %). Fire pasienter oppnådde en fullstendig respons (CR)-2 med ufullstendig blodplategjenvinning (CRp) og 2 med ufullstendig blodplategjenvinning og neutrofil gjenvinning (CRi), én av disse pasientene hadde også fullstendig oppløsning av leukemi cutis. I tillegg hadde 7 pasienter delresponser (PR, definert som reduksjon med $\geq$ 50 % blaster til nivåer på 5 %–25 % i benmargen). De fleste responsene (8/11, 73 %) forekom etter syklus 1, og én ble observert etter syklus 3. Median responstid er 18 uker (område, 4 til 26+ uker). Tre respondenter var FLT3-mutanter (2 ITD og 1TKD), fem var WT, tre var ubestemte. Seks av de 9 ikke-responderende pasientene med ITD-mutasjoner hadde opprinnelig rask clearing av perifere blaster med periodisk dosering av forbindelsen med formel I, men opplevde deretter progresjon eller hadde sykdomsrelatert dødelighet. Alle disse pasientene hadde aggressiv sykdom og mottok en median på 6 tidligere behandlingsregimer, i området fra 3 til 8). Plasmaeksponering for forbindelsen med formel I ble opprettholdt mellom doseintervallene og fortsatte å øke på en doseproporsjonal måte fra 12 mg til 300 mg daglig, med stasjonære plasmakonsentrasjoner som oppnådde større enn 1 500 nM ved 300 mg. FLT3-fosorylering ble sterkt suppressert når plasma oppnådd fra studiepasientene ble testet ex vivo i FLT3-ITD- og WT-cellelinjer ved henholdsvis 12 mg og 60 mg doser.

Enkelte pasienter i 60 mg-kohorten og 200 mg-kohorten som startet med 14-dagers dosering etterfulgt av 14-dagers hvileregime, skiftet til et kontinuerlig doseregime.

- 5 Protokollen som beskriver 14-dagers dosering etterfulgt av 14 dagers hvile, ble også endret for å gjøre det mulig med et kontinuerlig regime som startet på 200 mg/dag i 28 dager (1 syklus). Pasienter med klinisk fordel vil fortsette å motta ytterligere sykluser.

10 TABELL 13

Gruppe	Pasient-ID	Dose	Dose	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	µM	h	µM*h
Dag 1–2	1	12	0,14	11,2	8	205	0,02	8	0,37
Dag 1–2	2	12	0,16	9,71	6	184	0,02	6	0,33
Dag 1–2	3	12		12,7	2	238	0,02	2	0,43
Dag 8–9	1	12	0,14	33,9	4	744	0,06	4	1,33
Dag 8–9	2	12	0,16	24,5	9	525	0,04	9	0,94
Dag 8–9	3	12		55,2	2	1003	0,10	2	1,79
Dag 15	1	12	0,14	46,5	2	-	0,08	2	-
Dag 15	2	12	0,16	20,5	2	-	0,04	2	-
Dag 15	3	12		61,6	2	-	0,11	2	-

TABELL 14

Gruppe	Pasient-ID	Dose	Dose	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	µM	h	µM*h

Gruppe	Pasient-ID	Dose	Dose	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Dag 1–2	1	18	-	14,5	1	269	0,03	1	0,48
Dag 1–2	2	18	-	14,2	6	241	0,03	6	0,43
Dag 1–2	3	18	-	17,9	2	279	0,03	2	0,50
Dag 1–2	4	18	-	16,3	9	329	0,03	9	0,59
Dag 1–2	5	18	-	38,9	2	583	0,07	2	1,04
Dag 1–2	6	18	-	24,4	2	404	0,04	2	0,72
Dag 1–2	7	18	-	17,1	9	314	0,03	9	0,56
Dag 1–2	8	18	-	25,2	6	437	0,04	6	0,78
Dag 8–9	2	18	-	-	-	-	-	-	-
Dag 8–9	3	18	-	40,4	9	906	0,07	9	1,62
Dag 8–9	4	18	-	58,2	4	1058	0,10	4	1,89
Dag 8–9	5	18	-	131,8	1	2445	0,24	1	4,36
Dag 8–9	6	18	-	71,2	6	1496	0,13	6	2,67
Dag 8–9	7	18	-	41,2	2	823	0,07	2	1,47
Dag 8	8	18	-	92,3	4	1581	0,16	4	2,82

Gruppe	Pasient-ID	Dose	Dose	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
8–9									
Dag 15	1	18	-	(2,6)	2	-	(0,00)	2	-
Dag 15	2	18	-	(2,2)	2	-	(0,00)	2	-
Dag 15	3	18	-	18,0	2	-	0,03	2	-
Dag 15	4	18	-	39,5	2	-	0,07	2	-
Dag 15	5	18	-	98,0	2	-	0,17	2	-

TABELL 15

Gruppe	Pasient-ID	Dose	Dose	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)	C _{maks}	T _{maks}	AUC (0–24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Dag 1–2	1	27	-	53,8	2	953	0,10	2	1,70
Dag 1–2	2	27	-	37,3	6	757	0,07	6	1,35
Dag 8–9	1	27	-	197,0	2	1386	0,35	2	2,47
Dag 8–9	2	27	-	222,0	1	3419	0,40	1	6,10

Eksempel 6

5

Fremstilling av forbindelsen med formel I kapsler 75 mg.

Kapsler 75 mg omfatter 75 mg av et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I, suspendert i en voksaktig matriks av lauroylpolyoksyglycerider (GELUCIRE® 44/14, Gattefosse). For å fremstille ca. 4 000 kapsler 75 mg ble en blanding av et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I (300 g) og

10

5 GELUCIRE® 44/14 (1 900 g) omrørt i en dobbeltvegget beholder av passende størrelse ved ca. 70 °C til den var smeltet. Den smeltede blandingen ble langsomt lastet inn i vorteksen i en beholder og blandet inntil en homogen suspensjon ble oppnådd. Suspensjonen ble opprettholdt ved en blandetemperatur på 70 °C og avluftet under vakuum. Med forsiktig blanding for å unngå luftinkorporering ble suspensjonen tillatt å avkjøles til en temperatur på 50 °C. Suspensjonen ble deretter lastet på en oppvarmet trakt festet til en CAPSUGEL® CSF1200 eller lignende innkapslingsmaskin. Hver kapsel ble fylt med suspensjonen til en gjennomsnittlig vekt på 550 mg. De ferdige kapslene 10 ble tillatt å avkjøles før emballering i passende beholdere.

Eksempel 7

Fremstilling av forbindelsen med formel I pulver i flaske 350 mg

15

Pulver i flaske 350 mg omfatter 350 mg av et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I og ingen ytterligere eksipienter. For å fremstille 2 000 flasker ble et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I (350 mg) veid ved anvendelse av en kalibrert vekt i en 100 ml flaske. Hver flaske ble forseglet med en gummipropp og en avrivbar forsegling. 20

25

Pulver i flaske 350 ble rekonstituert før anvendelse med en 5 % løsning av hydroksypropyl- β -cyklodekstrin til en konsentrasjon av 5 mg/ml av et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I. Den rekonstituerte forbindelsen med formel I ble dosert som en oral løsning.

Eksempel 8

Fremstilling av forbindelsen med formel I frysetørket pulver i flaske 75 mg

30

Frysetørket pulver i flaske 75 mg omfatter 75 mg av et dihydrokloridsalt av forbindelsen med formel I og 75 mg av hydroksypropyl- β -cyklodeksin. For å fremstille 4 000 flasker ble en løsning av hydroksypropyl- β -cyklodeksin (6 l) fremstilt ved oppløsning av hydroksypropyl- β -cyklodeksin (3 kg) i en passende

beholder. Under fortsatt omføring ble dihydrokloridsaltet av forbindelsen med formel I (300 g) tilsatt i løsningen og blandet inntil det var oppløst, om nødvendig med oppvarming. Løsningen ble filtrert før fylling. Hver 30 ml flaske ble fylt med 15 ml-løsningen. Etter fyllingen ble løsningen i hver flaske hurtigfryst og frysetørket. Flasken ble deretter tett forseglet.

Før dosering ble frysetørket pulver i flaske 75 rekonstituert ved tilsetning av 15 ml vann til flasken og forsiktig omristing av flasken i ett minutt inntil pulver var oppløst. Den rekonstituerte forbindelsen med formel I ble dosert som en oral løsning.

Eksempel 9

Ytterligere formuleringer

Ytterligere formuleringer som ble fremstilt er vist i sammendrag i tabell 16, sammen med fremgangsmåter for deres fremstilling. Visse formuleringer i tabell 16 ble studert in vivo.

TABELL 16

Formulering	Fremstilling
3 mg/ml av forbindelsen med formel I i en 22 % HPBCD-løsning	a. Fremstill en 22 % HPBCD-løsning. b. Oppløs 3 mg av forbindelsen med formel I i 1 ml av HPBCD-løsningen
1, 3, 10 mg/ml av forbindelsen med formel I i en 22 % HPBCD-løsning	a. Fremstill en 22 % HPBCD-løsning. b. Oppløs 1, 3 eller 10 mg av forbindelsen med formel I i 1 ml av HPBCD-løsningen
Forbindelsen med formel I i PEG 400 og vann (3:1)	a. Tilsett PEG400 i forbindelsen med formel I (75 % samlet volum nødvendig for 1 mg/ml) og behandle i vorteks eller med ultralyd inntil i løsning. b. Tilsett vann langsomt under omristing (25 % av totalt volum nødvendig for 1 mg/ml) og behandle i vorteks eller med ultralyd for å

Formulering	Fremstilling
	blande godt
3 mg/ml av forbindelsen med formel I i en 5 % HPBCD-løsning	a. Fremstill en 5 % HPBCD-løsning. b. Oppløs 30 mg av forbindelsen med formel I i 10 ml av HPBCD-løsningen
Forbindelsen med formel I (75 mg) Mannitol (282 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	a. Vei opp individuelle ingredienser b. Bland og fyll kapsler.
Forbindelsen med formel I (25 mg) Mannitol (332 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	a. Vei opp individuelle ingredienser b. Bland og fyll kapsler.
Forbindelsen med formel I (75 mg) Mannitol (206 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) Sitronsyre (76 mg)	a. Vei opp individuelle ingredienser b. Bland og fyll kapsler.
Forbindelsen med formel I (25 mg) Mannitol (309 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) Sitronsyre (25 mg)	a. Vei opp individuelle ingredienser b. Bland og fyll kapsler.
5 mg/ml av forbindelsen med formel I i 5 % HPBCD	a. Fremstill en 5 % HPBCD-løsning. b. Oppløs 5 mg av forbindelsen med formel I i 1 ml av HPBCD-løsningen.
<u>Hotmeltgranulering</u> PEG6000 (31 %) Mannitol (43,3 %) EXPLOTAB® (12 %) Forbindelsen med formel I (50 mg)	1. Smelt PEG, mannitol og forbindelsen med formel I. 2. Tørk, sil og bland deretter med gjenværende mannitol og EXPLOTAB®.
<u>Hotmeltgranulering</u> PEG6000 (18,8 %)	1. Smelt PEG, mannitol og forbindelsen med formel I.

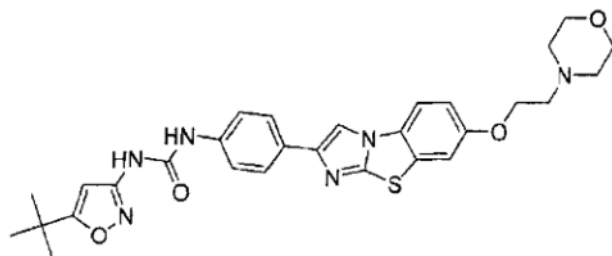
Formulering	Fremstilling
Mannitol (61,2 %) EXPLOTAB® (12 %) Forbindelsen med formel I (30 mg)	2. Tørk, sil og bland deretter med gjenværende mannitol og EXPLOTAB®.
<u>Våtgranulering</u> Forbindelsen med formel I (75 mg) Mannitol (226 mg) PVP (14 mg) EXPLOTAB® (35 mg)	1. Granuler PVP-løsning, EXPLOTAB®, mannitol og forbindelsen med formel I. 2. Tørk, sil og bland med gjenværende EXPLOTAB® og mannitol.
<u>Våtgranulering</u> Forbindelsen med formel I (25 mg) Mannitol (276 mg) PVP (14 mg) EXPLOTAB® (35 mg)	1. Granuler PVP-løsning, EXPLOTAB®, mannitol og forbindelsen med formel I. 2. Tørk, sil og bland med gjenværende EXPLOTAB® og mannitol.
<u>Mikronisert forbindelsen med formel I</u> Forbindelsen med formel I (75 mg) Mannitol (282 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	1. Fremstill mikronisert forbindelse med formel I ved anvendelse av strålemølle. 2. Vei opp individuelle ingredienser, bland og fyll kapsel.
<u>Mikronisert forbindelsen med formel I</u> Forbindelsen med formel I (25 mg) Mannitol (332 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	1. Fremstill mikronisert forbindelse med formel I ved anvendelse av strålemølle 2. Vei opp individuelle ingredienser, bland og fyll kapsel.
<u>Væskefyll</u> Forbindelsen med formel I (50 mg) GELUCIRE® 44/14 (470 mg)	1. Oppvarm GELUCIRE® inntil den er flytende. 2. Disperger forbindelsen med formel I til GELUCIRE®. 3. Mens suspensjonen er varm, dispenseres den i kapsler.
3 mg/ml av forbindelsen med	1. Fremstill en 5 % HPBCD-løsning.

Formulering	Fremstilling
formel I i en 5 % HPBCD-løsning	2. Oppløs 30 mg av forbindelsen med formel I i 10 ml av løsningen
18 mg/ml av forbindelsen med formel I i GELUCIRE®	1. Oppvarm GELUCIRE® inntil den er flytende. 2. Disperger forbindelsen med formel I til GELUCIRE®. 3. Mens suspensjonen er varm, dispensereres den i kapsler.
75 % GELUCIRE® 44/14 25 % PEG6000	1. Oppvarm GELUCIRE® og PEG6000 separat inntil de er flytende. 2. Kombiner de to og dispenser deretter forbindelsen med formel I til blanding. 3. Mens suspensjonen er varm, dispensereres den i kapsler.
Forbindelsen med formel I (70 mg) Mannitol (275,5 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) PLURONIC® F68 (11,4 mg)	1. Bland forbindelsen med formel I med pulverkomponenter ved geometrisk fortykning. 2. Dispenser blandet pulver i kapsler
Forbindelsen med formel I (164 mg/ml) i GELUCIRE®: Forbindelsen med formel I (100 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,7 ml)	1. Oppvarm GELUCIRE® inntil den er flytende. 2. Disperger forbindelsen med formel I til GELUCIRE®. 3. Mens suspensjonen er varm, dispensereres den i kapsler
<u>GELUCIRE® hotmelt</u> Forbindelsen med formel I (60 mg) GELUCIRE® 44/14 (37,5 mg) PEG 6000 (112,5 mg) Silikondioksid (10 mg) Mannitol (117,5 mg) EXPLOTAB® (37,5 mg)	1. Bland GELUCIRE® med den flytende forbindelsen med formel I for å danne en suspensjon. 2. Smelt PEG 6000 og mannitol sammen og bland deretter med suspensjonen. 3. Tørk, sil og bland med gjenværende mannitol og EXPLOTAB®.
Forbindelsen med formel I (150 mg/ml) i GELUCIRE®: Forbindelsen med formel I	1. Oppvarm GELUCIRE® inntil den er flytende. 2. Disperger forbindelsen med formel I til GELUCIRE®.

Formulering	Fremstilling
(63 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,5 ml)	3. Mens suspensjonen er varm, dispenseres den i kapsler
Forbindelsen med formel I (125 mg/ml) i GELUCIRE®: Forbindelsen med formel I (55 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,5 ml)	1. Oppvarm GELUCIRE® inntil den er flytende. 2. Disperger forbindelsen med formel I til GELUCIRE®. 3. Mens suspensjonen er varm dispenseres den i kapsler
Forbindelsen med formel I (70 mg) HPBCD (140 mg) Mannitol (119 mg) EXPLOTAB® (21 mg)	1. Bland forbindelsen med formel I og HPBCD. 2. Frysetørk
<u>Frysetørket materiale</u> (110 mg) Forbindelsen med formel I (10 mg) HPBCD (100 mg) Materiale rekonstituert til 5 mg/ml med vann	1. Fremstill en 5 % HPBCD-løsning. 2. Oppløs 5 mg av forbindelsen med formel I i 1 ml 5 % HPBCD-løsning. 3. Frys løsningen og frysetørk natten over.
<u>Frysetørket materiale (60 mg)</u> Forbindelsen med formel I (10 mg) HPBCD (50 mg) Materiale rekonstituert til 5 mg/ml med vann	1. Fremstill en 5 % HPBCD-løsning. 2. Oppløs 10 mg av forbindelsen med formel I i 1 ml av 5 % HPBCD-løsning. 3. Frys løsningen og frysetørk natten over.

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav til bruk i en fremgangsmåte for å behandle akutt myeloid leukemi hos et menneske, hvori fremgangsmåten omfatter å administrere forbindelsen i en mengde på cirka 18, cirka 20, cirka 25, cirka 27, cirka 30, cirka 35, cirka 40, cirka 45, cirka 50, cirka 55, cirka 60, cirka 90, cirka 135, cirka 200, cirka 300 eller cirka 450 mg per dag, hvori den akutte myeloide leukemien er residivert eller refraktær eller legemiddelresistent.

2. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres periodisk; eller hvori forbindelsen fremstilles for å administreres kontinuerlig.

3. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen er et dihydrokloridsalt.

4. Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres videre med et andre terapeutisk middel; et antikreftmiddel valgt fra gruppen bestående av adriamycin, busulfan, cytarabin, syklofosfamid, deksametason, fludarabin, fluoruracil, hydroksyurea, interferoner, oblimersen, platinaderivater, taksol, topotekan og vinkristin; eller en FLT3-kinaseinhibitor valgt fra gruppen bestående av PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649 og CHIR-258.

5. Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres til mennesket som har gjennomgått

et diagnosetrinn for å bestemme forekomsten av en konstitutivt aktiverende FLT3-mutant.

5 **6.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres oralt, parenteralt eller intravenøst.

10 **7.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres én gang daglig i én uke, to uker eller tre uker.

15 **8.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres én gang daglig i fjorten dager.

20 **9.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres i et doseregime, hvori administreringen etterfølges av en hvileperiode, da forbindelsen ikke administreres, eventuelt der hvileperioden er én, to, tre, fire, fem, seks eller sju dager, eller to, tre eller fire uker.

25 **10.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres til mennesket som ikke er blitt behandlet med antikreftbehandling for den proliferative sykdommen før administrering av forbindelsen.

30 **11.** Forbindelsen til bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen fremstilles for å administreres til mennesket som er blitt behandlet med antikreftbehandling for den proliferative sykdommen før administrering av forbindelsen.

35 **12.** Forbindelsen til bruk ifølge krav 1, hvori den akutte myeloide leukemien kan tilskrives en FLT3-intern tandemduplikasjon-(ITD)-mutasjon.

FIG. 1

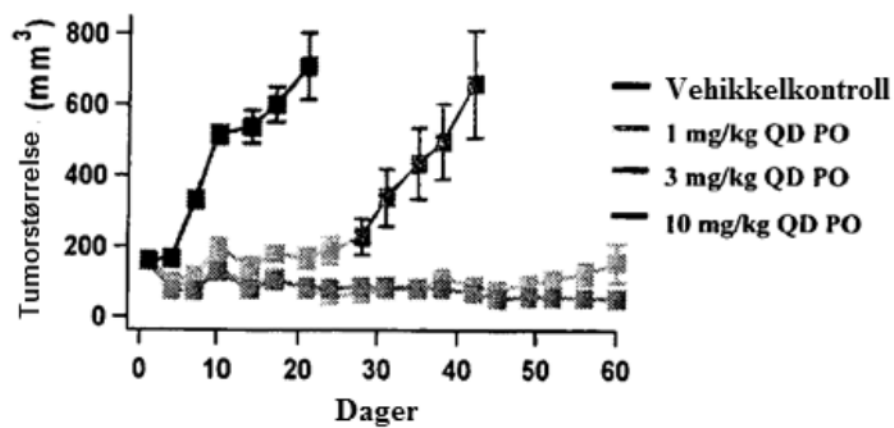


FIG. 2

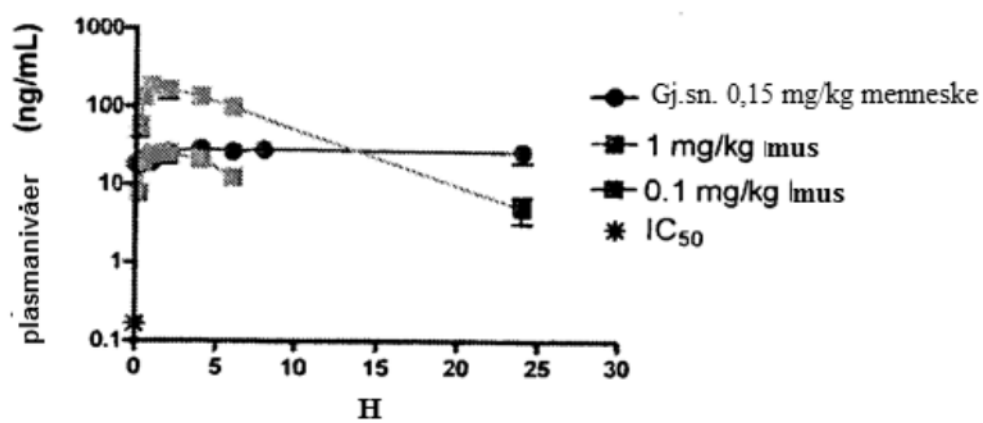


FIG. 3

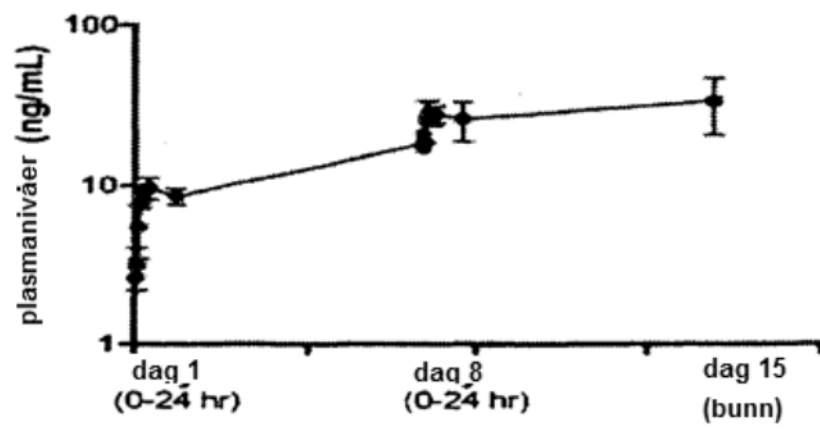


FIG. 4A

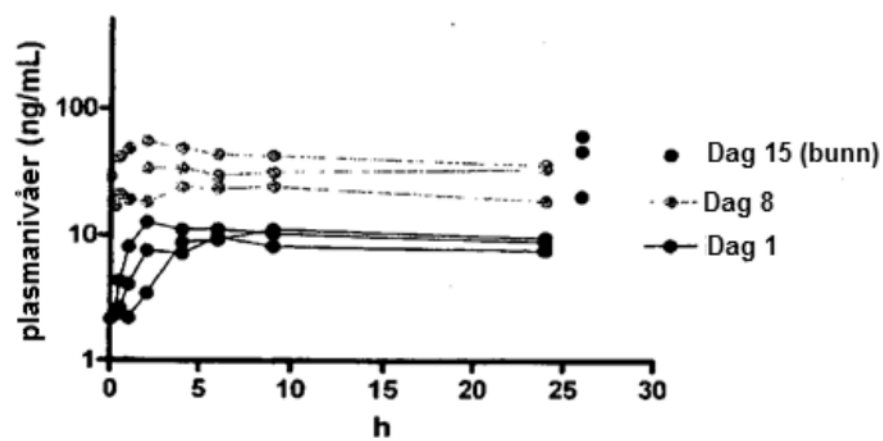


FIG. 4B

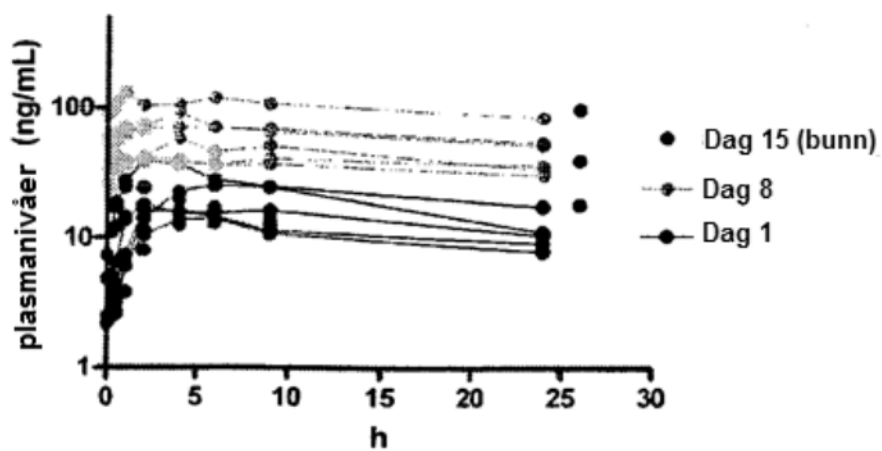


FIG. 5A

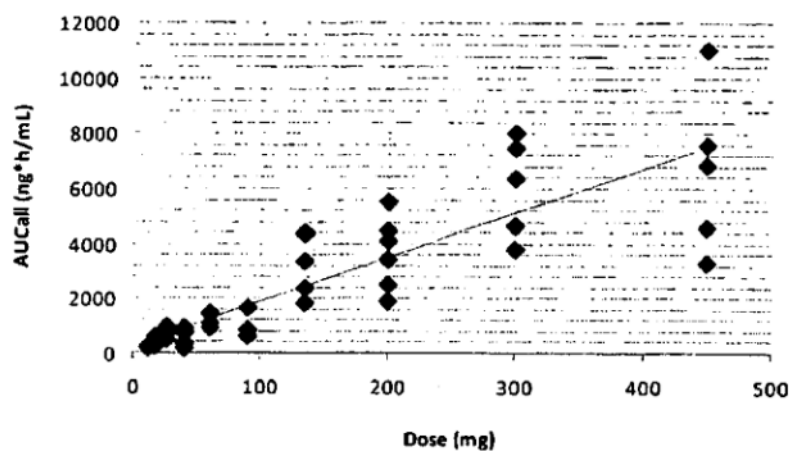


FIG. 5B

