



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3672571 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.06
(86)	European Application Nr.	18769793.3
(86)	European Filing Date	2018.08.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.07.01
(30)	Priority	2017.08.25, US, 201762550007 P 2018.06.07, US, 201862681720 P 2018.07.25, US, 201862703022 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	HUSSEY, James Joseph, c/o Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia BRIGHT, Andrew Gilbert, c/o Pfizer LimitedRamsgate Road, SandwichKent CT13 9NJ, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PHARMACEUTICAL AQUEOUS FORMULATION COMPRISING 1-(4-[4-((DIMETHYLAMINO)PIPERIDIN-1-YL]CARBONYLPHENYL)-3-[4-(4,6-DIMORPHOLIN-4-YL- 1,3,5-TRIAZIN-2-YL)PHENYL]UREA
------	-------	---

(56) References

Cited:

US-A1- 2014 220 112

WO-A1-2016/097949

ARANAPAKAM M VENKATESAN ET AL: "Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'Triphosphate Competitive Phosphahtidylinositol-3-kinase/ Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 53, no. 6, 25 March 2010 (2010-03-25) , pages 2636-2645, XP002666023, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM901830P [retrieved on 2010-02-18]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

3672571

Patentkrav

1. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende (a) 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et metansulfonatsalt derav, metansulfonsyre og vann, hvor
5 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/ml eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlig fri for synlige partikler; eller (b) 1-(4-
10 {{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et etansulfonatsalt derav, etansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/ml eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre er til stede for å
15 tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

2. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 1, omfattende (a) 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et metansulfonatsalt derav, metansulfonsyre og vann, hvor
20 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlig fri for synlige partikler; eller (b) 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff eller et
25 etansulfonatsalt derav, etansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

30

3. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 1 eller 2, omfattende 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-

3672571

triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 22mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det

5 vesentlige fri for synlige partikler.

4. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 1 eller 2, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 22mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det

10 vesentlige fri for synlige partikler.

5. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 1 eller 2, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 22mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det

15 20 vesentlige fri for synlige partikler.

6. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 1 eller 2, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 22mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det

25 vesentlige fri for synlige partikler.

30

7. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som ytterligere omfatter et farmasøytisk akseptabelt beta-syklodekstrin eller

3672571

gamma-syklodekstrin.

8. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 7, hvor det farmasøytisk akseptabelt beta-syklodekstrin er hydroksypropyl-beta-syklodekstrin eller
5 sulfobutyleter- β -syklodekstrin (SBECD), eller er en blanding derav, og det farmasøytisk akseptable gamma-syklodekstrin er gamma-syklodekstrin.

9. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-
10 2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 55mg/ml eller opptil 50mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige
15 fri for synlige partikler.

10. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-
2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-
20 syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 55mg/ml eller opptil 50mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

25

11. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 9, omfattende 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-
2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-[[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl]fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-
30 1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på opptil 45mg/ml, opptil 40mg/ml, opptil 35mg/ml, opptil 30mg/ml, fra 6 til 50mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 35mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10

3672571

til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

- 5 **12.** Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 10, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en
- 10 løsningskonsentrasjon på opptil 45mg/ml, opptil 40mg/ml, opptil 35mg/ml, opptil 30mg/ml, fra 6 til 50mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 35mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som
- 15 er i det vesentlige fri for synlige partikler.

- 13.** Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-
- 20 (4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/ml eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

25

- 14.** Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-
- 30 dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/l eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en

3672571

løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

15. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 13, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

16. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 14, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

17. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/ml eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

18. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-

3672571

2-yl)fenyl]urinstoff metansulfonat, metansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 35mg/ml eller opptil 30mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

19. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 17, omfattende 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, metansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

20. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 18, omfattende 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffmetansulfonat, metansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig metansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

21. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 40mg/ml eller opptil 35mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-

3672571

beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

22. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 40mg/ml eller opptil 35mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

23. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 21, omfattende 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på opptil 30mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 35mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

24. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 22, omfattende 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{{4-(dimetylamino)piperidin-1-yl}karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på opptil 30mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 35mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og 2-hydroksypropyl-beta-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe

3672571

en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

25. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 40mg/ml eller opptil 35mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

26. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 40mg/ml eller opptil 35mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

20

27. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 25, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på opptil 30 mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

30

28. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 26, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, sulfobutyleter- β -syklodekstrin og

3672571

vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på opptil 30 mg/ml, fra 6 til 30mg/ml, fra 8 til 30mg/ml, fra 10 til 30mg/ml, fra 8 til 22mg/ml, fra 10 til 22mg/ml, fra 15 til 22mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 6 til 25mg/ml eller fra 10 til 25mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og sulfobutyleter- β -syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

29. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 25mg/ml eller opptil 20mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

30. Farmasøytisk vandig løsningsformulering, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på mindre enn 25mg/ml eller opptil 20mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

25

31. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 29, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff, etansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 20mg/ml, fra 8 til 20mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 8 til 15mg/ml eller fra 15 til 20mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en

3672571

løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

32. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 30, omfattende 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoffetansulfonat, etansulfonsyre, gamma-syklodekstrin og vann, hvor

5 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)fenyl]urinstoff er til stede i en løsningskonsentrasjon på fra 6 til 20mg/ml, fra 8 til 20mg/ml, fra 10 til 20mg/ml, fra 8 til 15mg/ml eller fra 15 til 20mg/ml, og tilstrekkelig etansulfonsyre og gamma-syklodekstrin er til stede for å tilveiebringe en

10 løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler.

33. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 32, hvor fra 10 til 200mM, 20 til 200mM, 30 til 200mM eller fra 50 til 200mM metansulfonsyre eller etansulfonsyre, etter behov, anvendes.

15

34. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 32, eller krav 33 som avhengig av et hvilket som helst av kravene 7 til 32, hvor fra 2 to 30 vekt-/volum-%, 3 til 20 vekt-/volum-%, fra 5 til 20 vekt-/volum-% eller fra 15 til 30 vekt-/volum-% av syklodekstrinet anvendes.

20

35. Lyofilisert formulering som kan oppnås ved frysetørking av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 34.

36. Lyofilisert formulering ifølge krav 35, som kan oppnås ved frysetørking av en

25 formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 34, valgfritt inneholdende et fyllmiddel.

37. Lyofilisert formulering ifølge krav 36, hvor fyllmiddelet er mannitol.

30 **38.** Farmasøytisk vandig løsningsformulering som kan oppnås som en løsning som er i det vesentlige fri for synlige partikler ved rekonstituering eller konstituering av en lyofilisert formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 35 til 37 under anvendelse av vann eller en vandig løsning omfattende et

3672571

tonisitettsmodifiseringsmiddel.

39. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge krav 38, hvor det tonisitettsmodifiseringsmiddelet er dekstrose, sukrose eller mannitol, eller er en
5 blanding av hvilke som helst 2 eller flere derav.

40. Farmasøytisk vandig løsningsformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 34 eller 38 eller 39, som er justert, etter behov, til å ha en pH-verdi som egner seg til intravenøs eller parenteral administrasjon.
10

41. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 40 for anvendelse som et medikament.

42. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 40 for anvendelse i
15 behandlingen av kreftsykdom.

43. Formulering for anvendelse ifølge krav 42, hvor kreftsykdommen som skal behandles, velges fra gruppen bestående av leukemi, hudkreft, blærekreft, brystkreft, livmorkreft, eggstokkreft, prostatakreft, lungekreft, tykktarmskreft,
20 bukspyttkjertelkreft, nyrekreft, magekreft og hjernekreft.