SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PREKLAD EURÓPSKEHO PATENTOVÉHO SPISU

(97) **EP 3 233 054 B1**

(11) Číslo dokumentu:

E 37913

(13) Druh dokumentu: **T3**

(51) Int. Cl. (2021.01):

A61K 9/00
A61K 47/00
A61K 31/00
A61P 35/00

(96) Číslo a dátum podania európskej patentovej prihlášky: **EP15813578.0, 10. 12. 2015**

(97) Dátum vydania európskeho patentového spisu: **30. 6. 2021**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **201462093060 P, 201562250633 P**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 12. 2014, 4. 11. 2015**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**

(45) Dátum sprístupnenia prekladu európskeho patentového spisu verejnosti: **13. 10. 2021**

Vestník ÚPV SR č.: **19/2021**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB2015/059515**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 2016/097949**

(73) Majiteľ: **Pfizer Inc., New York, NY, US;**

(72) Pôvodca: **BACK Kevin Richard, Sandwich Kent, GB;**
CRAM Michael, Sandwich Kent, GB;
HARPER Aidan James, Sandwich Kent, GB;
HUANG W. James, Somerville, New Jersey, US;
LILLIS Jonathan Richard, Sandwich Kent, GB;
LUKAS Timothy Michael, Sandwich Kent, GB;
LUTHRA Sumit, Westford, Massachusetts, US;

(74) Zástupca: **MAJLINGOVÁ & PARTNERS, s. r. o., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prípravky PI3K/mtor-inhibítora na intravenózne podávanie**

(10) **SK E 37913 T3**

Poznámka: V lehote deviatich mesiacov odo dňa zverejnenia oznámenia o udelení európskeho patentu môže každý podať na Európsky patentový úrad námietky proti udelenému európskemu patentu. Námietky sa podávajú písomne a musia byť odôvodnené. Námietky sa považujú za podané až po zaplatení poplatku za námietky (Čl. 99(1) Európskeho patentového dohovoru).

Preklad európskeho patentového spisu bol predložený podľa § 63 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. Za správnosť prekladu Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky nezodpovedá.

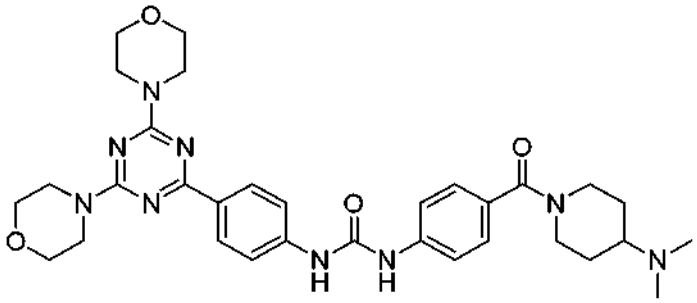
Opis

[0001] Vynález sa týka farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ. Konkrétnejšie sa tento vynález týka farmaceutického vodného prípravku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetyl-amino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, ktorý je čírym roztokom. Takýto prípravok je zvlášť vhodný na intravenózne podávanie pacientovi.

[0002] 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovina a jej prípravky sú opísané v dokumente WO2009/143313. Táto zlúčenina je inhibítorom PI3 kinázy a mTOR, čo je užitočné na liečenie rakoviny.

[0003] Kryštalická forma 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a postup jej prípravy sú opísané v dokumente WO2010/096619.

[0004] 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovina má chemickú štruktúru:



1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina

[0005] 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovina sa môže pripraviť v kryštalickej forme a je v tejto forme chemicky a fyzikálne stabilná pri 25 °C a 60% relatívnej vlhkosti (RH) počas až 3 rokov. Avšak, táto voľná zásada je nedostatočne rozpustná vo vode na to, aby umožnila prípravu prípravku vodného roztoku vhodného na intravenózne alebo parenterálne podávanie v požadovaných hladinách terapeutickej dávky.

[0006] Je potrebné vyvinúť farmaceuticky prijateľný prípravok 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, ktorý je (a) chemicky stabilný pri uskladnení (napríklad pri 25 °C a 60% RH), a/alebo (b) ktorý bude umožňovať účinné intravenózne (alebo parenterálne) podávanie liečiva cicavcom, vrátane ľudí.

[0007] Výhodne je prípravok vhodný na intravenózne podávanie 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny z hľadiska konkrétnych charakteristík farmakokinetiky a biodostupnosti tohto liečiva.

[0008] Je podstatné, aby intravenózny prípravok akéhokoľvek liečiva bol roztokom, čím sa umožní bezpečné a účinné podávanie pacientovi. Musí byť bez častíc a nesmie tvoriť gél alebo suspenziu. Výhodný je číry vodný roztok.

[0009] Číry roztok je definovaný ako vizuálne číry roztok v podstate bez akýchkoľvek viditeľných častíc, ktoré by sa mohli pozorovať pri vizuálnej prehliadke. Všeobecne, ak sa spozoruje akýkoľvek časticový materiál, prípravok nie je vhodný na intravenózne podávanie a nemal by sa používať, pretože môže nastať oklúzia

krvných ciev. Podľa toho sa vzhľadom na kvalitatívnu povahu vizuálneho testu pojem "v podstate bez akýchkoľvek viditeľných častíc" obvykle používa, keď sa nepozoruje žiaden viditeľný časticový materiál.

[0010] Časticový materiál sa môže definovať nasledujúcim spôsobom:

- smietka - diskrétna častica, ktorej tvar sa nedá určiť bez zväčšenia
- dym alebo vírenie - jemné častice, ktoré vyzerajú ako dym alebo tornádo a obvykle majú pôvod z dna vzorkovej liekovky a skrúcajú sa nahor, keď sa obsah liekovky zvíri
- flokulentný materiál - voľne agregované častice alebo jemné vločky
- častice s definovaným tvarom alebo charakteristikami, ktoré môžu byť opísané ako častice sklovitého typu, kovového vzhľadu, atď.

[0011] Vizuálna prehliadka sa môže robiť v zhode so spôsobom definovaným v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 s názvom "Particulate contamination: visible particles". Tento spôsob určuje časticovú kontamináciu injekcií a infúzií cudzími, mobilnými, nerozpustnými časticami inými než bublinky plynu, ktoré môžu byť prítomné v roztokoch. Test je určený na poskytnutie jednoduchého postupu vizuálneho hodnotenia kvality parenterálnych roztokov z hľadiska viditeľných častíc. Môžu sa tiež použiť iné validované metódy.

[0012] V metóde z dokumentu European Pharmacopoeia Method 2.9.20 prístroj (pozri "Obrázok 2.9.20.-1" ukázaný na Obrázku 2) pozostáva z pozorovacej stanice, ktorá obsahuje:

- matný čierny panel príslušnej veľkosti upnutý vo vertikálnej polohe
- nelesklý biely panel príslušnej veľkosti upnutý vo vertikálnej polohe v susedstve čierneho panela
- nastaviteľný držiak lampy vybavený vhodným tieneným zdrojom bieleho svetla a vhodným difuzérom svetla (vhodné je pozorovacie osvetlenie obsahujúce dve 13 Wattové fluorescenčné trubice, každá 525 mm dlhá). Intenzita osvetlenia v bode prehliadky sa udržiava medzi 2000 lux a 3750 lux, hoci vyššie hodnoty sú výhodné pre sfarbené sklené a plastové kontajnery.

[0013] Táto metóda uvádza: *"Z kontajnera sa odstránia akékoľvek nalepené značky, zvonka sa umyje a vysuší. Kontajner sa jemne otáča alebo prevracia, čím sa zabezpečí, že sa nevytvoria vzduchové bubliny, a pozoruje sa počas okolo 5 sekúnd pred bielym panelom. Postup sa opakuje pred čiernym panelom. Zaznamená sa prítomnosť akýchkoľvek častíc."*

[0014] Teraz sa prekvapivo zistilo, že tento technický problém sa vyriešil pomocou farmaceutického prípravku vodného roztoku, ktorý obsahuje
1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, alebo jej laktátovú soľ, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou menej než 6 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny mliečnej na poskytnutie číreho roztoku; alebo
1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, alebo jej fosfátovú soľ, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku (ďalej sa tu uvádza ako "prípravok podľa tohto vynálezu").

[0015] Takýto prípravok sa môže priamo podávať pacientovi (aby sa predišlo výskytu degradácie), intravenózne alebo parenterálne, výhodne s prídavkom modifikátora tonicity. Alternatívne sa takýto prípravok

voliteľne obsahujúci objemové činidlo a/alebo modifikátor tonicity na neskoršie podávanie pacientovi môže najprv vysušiť vymrazením, čím sa pripraví lyofilizovaná tuhá kompozícia, ktorá je chemicky stabilná pri uskladnení počas výhodne najmenej 2 rokov a z tejto lyofilizovanej tuhej kompozície sa potom môže vytvoriť alebo rekonštituovať číry vodný roztok, výhodne s prídavkom modifikátora tonicity, ak je to potrebné, bezprostredne pred podávaním pacientovi intravenóznou (alebo parenterálnou) cestou.

[0016] Zistilo sa, že použitím alternatívnych kyselín, namiesto kyseliny mliečnej alebo kyseliny fosforečnej používaným v prípravku podľa tohto vynálezu pri výhodnej koncentrácii 1-(4-{[4-(dimetyl-amino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny od 2,5 do 5,5 mg/ml, sa poskytnú kalné prípravky obsahujúce časticový materiál, alebo ktoré gélujú a nevedú k v podstate čírym bez časticovým roztokom, ktoré sa vyžadujú na intravenózne (alebo parenterálne) podávanie pacientovi.

[0017] Čo sa týka prípravkov, ktoré obsahujú kyselinu mliečnu:

- zistilo sa, že pri koncentrácii v roztokoch 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny 6 mg/ml alebo vyššej, sa potrebné číre roztoky pri pH požadovanom na intravenózne podávanie pacientovi nezískajú, alebo sa nezískajú konzistentne.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou menej než 6 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny mliečnej na poskytnutie číreho roztoku.
- koncentrácia 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močoviny v prípravku podľa tohto vynálezu môže byť od 1 do 5,5 mg/ml, od 2 do 5,5 mg/ml alebo od 3 do 5,5 mg/ml (počítané ako uvedená voľná zásada).
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou od 2,5 do 5,5 mg/ml.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou okolo 5 mg/ml.
- výhodne, keď sa používa voľná zásada 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, je v prípravku podľa tohto vynálezu prítomných viac ako 2,5 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej. Výhodnejšie je v prípravku podľa tohto vynálezu prítomných od 3 do 10, od viac ako 2,5 do 8,0, alebo od 3,5 do 4,5 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej. Najvýhodnejšie je v prípravku podľa tohto vynálezu prítomných okolo 4,1 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej.
- výhodne, keď sa používa voľná zásada 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou od 5,0 do 5,5 mg/ml a je prítomných najmenej 2,5 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej.
- výhodne, keď sa používa voľná zásada 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou okolo 5 mg/ml a je prítomných najmenej 2,5 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej.

- výhodne, keď sa používa voľná zásada 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou okolo 5 mg/ml, a je prítomných najmenej 2,5 molových ekvivalentov kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.
- treba poznamenať, že 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina tvorí s kyselinou mliečnou 1:1 (molový ekvivalent) laktátovú soľ. Prípravok podľa tohto vynálezu sa môže pripraviť použitím voľnej zásady 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny alebo použitím soli 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s kyselinou mliečnou. Keď sa používa soľ s kyselinou mliečnou, výhodne sa používa viac ako 1,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej na dosiahnutie výhodnej dolnej hranice nad 2,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej v prípravku podľa tohto vynálezu.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje laktát 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou okolo 5 mg/ml a je prítomné najmenej 1,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.
- kyselina DL-mliečna, kyselina D-mliečna alebo kyselina L-mliečna, alebo akákoľvek ich kombinácia, sa môžu použiť v prípravku podľa tohto vynálezu. Výhodne sa používa kyselina DL-mliečna.
- výhodne nie je pH prípravku podľa tohto vynálezu väčšie než 3,7. Výhodnejšie je pH prípravku podľa tohto vynálezu od 3,0 do 3,7, od 3,3 do 3,6, alebo od 3,4 do 3,5.
- vo výhodnom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou až do 5,5 mg/ml a je prítomné viac ako 2,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku s pH nie väčším než 3,7.
- vo výhodnom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou okolo 5 mg/ml a je prítomné okolo 4,1 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku s pH nie väčším než 3,7.
- kryštalická forma L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny sa môže použiť na prípravu prípravku podľa tohto vynálezu. Výhodne sa používa kryštalická forma 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močoviny, ktorá má PXRD obraz (merané použitím Bruker D4 difraktometra a žiarenia Cu K-alfa) s hlavnými píkmi pri okolo 16,2, 17,3, 18,4, 18,9, 19,9, 20,9 a 23,1 stupňov 2-theta (± 0,2 stupňa 2-theta). Táto kryštalická forma L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močoviny je odlišná od iných známych foriem tejto soli tým, že má charakterizujúce píky pri okolo 6,5, 15,9, 20,9, 22,1 a 23,1 stupňoch 2-theta (+/- 0,2 stupňoch 2-theta).

[0018] Čo sa týka prípravkov, ktoré obsahujú kyselinu fosforečnú:

- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou od 3,0 do 3,5 mg/ml.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde sa používa najmenej 5 molových ekvivalentov kyseliny fosforečnej.
- tento vynález výhodne poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, kde sa používa od 5 do 7 molových ekvivalentov kyseliny fosforečnej.
- vo výhodnom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-di-morfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v roztoku s koncentráciou menej než 4 mg/ml, je prítomné od 5 do 7 molových ekvivalentov kyseliny fosforečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.
- výhodne je pred intravenóznym podávaním pH prípravku od 2 do 2,5. Hodnota pH sa potom na intravenózne podávanie výhodne nastaví od 3,0 do 4,5.
- ak sa používa fosfátová soľ 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl) 3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, je výhodne pripraviť ju použitím kyseliny fosforečnej.

[0019] Ak sa prípravok podľa tohto vynálezu má vysušiť vymrazením na poskytnutie lyofilizovanej tuhej kompozície, výhodne sa do prípravku pred začatím postupu vysušenia vymrazením pridáva objemové činidlo. Primárnou funkciou objemového činidla je poskytnutie vysušenej vymrazením tuhej látky s nestlačiteľnou štrukturálnou integritou, čo pred podávaním umožní rýchlu rekonštitúciu na sústavu vodného prípravku a malo by tiež uľahčiť účinnú lyofilizáciu. Objemové činidlá sa typicky používajú, keď celková hmotnosť rozpustených látok v prípravku je menej než 2 g/100 ml. Objemové činidlá sa môžu tiež pridávať na dosiahnutie izotonicity s krvou. Objemové činidlo sa môže vybrať zo sacharidu, cukrového alkoholu, aminokyseliny alebo polyméru, alebo to môže byť zmes dvoch alebo viacerých z nich. Výhodne je objemovým činidlom cukor alebo cukrový alkohol, alebo ich zmes. Výhodne je cukrom sacharóza. Výhodne je cukrovým alkoholom manitol.

[0020] Rekonštitúcia lyofilizovanej tuhej kompozície sa môže dosiahnuť prídavkom nevyhnutného množstva vody, ktorá bola prítomná pred lyofilzáciou, čím sa získa číry roztok. Pred použitím sa môže potom pridať modifikátor tonicity.

[0021] Rekonštitúcia lyofilizovanej tuhej kompozície sa môže dosiahnuť použitím príslušného množstva vody a/alebo vodného roztoku vhodného modifikátora tonicity, aby sa zabezpečilo, že sa získa číry roztok.

[0022] Modifikátor tonicity musí byť prítomný pred intravenóznym alebo parenterálnym podávaním prípravku pacientovi injekciou, aby sa zabránilo osmotickému poškodeniu (krenácii) alebo hemolýze červených krviniek, a aby sa utíšila bolesť, alebo aby sa zabránilo bolesti a diskomfortu pacienta. To vyžaduje, aby prípravok podávaný pacientovi mal efektívny osmotický tlak, ktorý je približne rovnaký, ako je osmotický tlak v krvi

pacienta.

[0023] Vhodnými modifikátormi tonicity sú neiónové modifikátory tonicity, ako napríklad glycerol, sorbitol, manitol, sacharóza, propylénglykol alebo dextróza, alebo zmes ktorýchkoľvek 2 alebo viacerých z nich. Výhodne je neiónovým modifikátorom tonicity dextróza, sacharóza alebo manitol, alebo je to zmes ktorýchkoľvek 2 alebo viacerých z nich.

[0024] Vodné farmaceutické prípravky, ktoré sú vhodné na intravenózne podávanie všeobecne majú pH od 3 do 9. Prípravky podľa tohto vynálezu, ktoré sa majú intravenózne podávať, výhodne majú pH od 3 do 4,5.

[0025] Prípravok podľa tohto vynálezu sa môže použiť na liečebné, paliatívne alebo profylaktické ošetrenie rakoviny u cicavcov, vrátane ľudí. Rakovina, ktorá sa má liečiť, sa môže vybrať zo skupiny pozostávajúcej z: leukémie, rakoviny kože, rakoviny močového mechúra, rakoviny prsníka, rakoviny maternice, rakoviny vaječníkov, rakoviny prostaty, rakoviny pľúc, rakoviny hrubého čreva, rakoviny pankreasu, rakoviny obličiek, rakoviny žalúdka a rakoviny mozgu.

[0026] Týždenná dávka 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, ktorá sa má podávať intravenóznou cestou na liečenie rakoviny použitím prípravkov opísaných v tomto dokumente, je výhodne v rozsahu od 100 do 400 mg/ml za týždeň.

[0027] Nasledujúce príklady ilustrujú zhotovenie prípravkov podľa tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

PRÍKLAD 1

Príprava farmaceutického prípravku vodného roztoku, ktorý obsahuje 5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a kyselinu DL-mliečnu

[0028] Kyselina D,L-mliečna (334 mg) sa rozpustila vo vode na irigáciu, čím sa vyrobil roztok s celkovým objemom 100 ml. 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina (200 mg) sa rozpustila v 37 ml roztoku pripravenej kyseliny mliečnej, zmes sa miešala homogenizátorom Ultra Turrax T25 (obchodná značka) počas 120 minút a roztok sa opracoval ultrazvukom počas 10 minút v ultrazvukovom kúpeli. Táto zmes sa potom premiešavala počas noci magnetickým miešadlom, čím sa poskytol číry roztok. Tento sa doplnil na 40 ml objem roztokom kyseliny mliečnej použitím odmernej banky. Roztok sa prefiltroval použitím 0,2 μm nylónového filtra do čistej 50 ml liekovky v boxe s laminárnym prúdením vzduchu (LAF). Najprv sa 5 ml prefiltrovaného roztoku použilo na zvlhčenie filtra a vyhodilo sa ako nereprezentatívne pre filtrovaný roztok. Liekovka sa uzavrela krimpovaním a utesnila použitím čistých lyo-zátok a odklápacích uzáverov. Roztok sa kontroloval vizuálne a zistilo sa, že je to číry bezfarebný roztok.

PRÍKLAD 2

Príprava (a) 5 mg/ml farmaceutického prípravku vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu DL-mliečnu a manitol; a (b) príprava jeho lyofilizovanej tuhej kompozície

[0029]

(a) Do nádobky sa odvážilo 36,100 g vody pre injekcie. Pomaly sa pridalo 125,82 g kyseliny DL-mliečnej (90,6% čistota, parenterálna kvalita) a zmes sa premiešavala, kým sa kyselina mliečna

nerozpustila. Pomaly sa pridalo 195,3 g 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močoviny a zmes sa premiešavala, kým sa materiál nerozpustil. Postupne sa pridalo 1900 g práškového manitolu (parenterálna kvalita) a zmes sa premiešavala, kým sa materiál nerozpustil. Pridala sa voda pre injekcie, čím sa vyrobil roztok celkovej hmotnosti 38,760 g a roztok sa premiešaval počas ďalších 10 minút. Skontrolovala sa hodnota pH a zistilo sa, že je 3,4, pričom teplota roztoku bola 29,3 °C. Roztok sa sterilne prefiltroval cez *in-line* 0,45 µm číriaci filter a 0,22 µm filtračné zariadenie. Tento roztok sa potom naplnil do 50 ml liekoviek s cieľovým objemom 20,8 ml pre každú liekovku. Liekovky sa jednotlivo čiastočne zazátkovali (neutesnené) s 20 mm zátkami Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (obchodná značka).

(b) Tieto liekovky sa potom naplnili do antikorových oceľových podnosov a vložili sa do LSL1000 (obchodná značka) vymrazovacej sušičky. Teplota uskladnenia bola nastavená na 5 °C. Cyklus sušenia vymrazením prebiehal použitím spôsobu uvedeného nižšie.

Opracovanie	Krok	Zmena/zadržanie	Teplota (°C)	Čas (min.)	Tlak / mbar (Paskaly)
Dávkovanie			5		atmosférický
Stabilizácia	1	zadržanie	5	120	atmosférický
Zmrazenie	2	zmena	-25	300	atmosférický
	3	zadržanie	-25	180	atmosférický
	4	zmena	-12	130	atmosférický
	5	zadržanie	-12	180	atmosférický
	6	zmena	-40	93	atmosférický
	7	zadržanie	-40	240	atmosférický
	8	zadržanie	-40	60	atmosférický
Odsanie	9	zadržanie	-40	30	0,200 (20)
Primárne sušenie	10	zmena	10	100	0,200 (20)
	11	zadržanie	10	1440	0,200 (20)
Sekundárne sušenie	12	zmena	40	60	0,200 (20)
	13	zadržanie	40	360	0,200 (20)
	14	zmena	25	30	0,200 (20)
	15	zadržanie	25	30	0,200 (20)
	16	zmena	25	10	0,200 (20)

[0030] Vymrazovacia sušička sa spätne naplnila sterilne prefiltrovaným dusíkom na hodnotu cca. 700 mbar (70000 Paskalov) a liekovky sa úplne uzavreli použitím zátok. Vymrazovacia sušička sa potom vyvetrala na atmosférický tlak použitím sterilne prefiltrovaného vzduchu a liekovky sa z vymrazovacej sušičky odobrali.

[0031] Každá liekovka obsahovala mrazom vysušený (lyofilizovaný) prípravok ako bielu tuhú látku.

PRÍKLAD 3

Rekonštitúcia 5 mg/ml farmaceutického prípravku vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetyl-amino)-

piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu DL-mliečnu a manitol z lyofilizovanej tuhej kompozície

[0032] Liekovky vzoriek lyofilizovanej tuhej kompozície pripravenej v Príklade 2(b) sa rekonštituovali nasledujúcim spôsobom.

[0033] Približne 25 ml vody pre injekcie sa umiestnilo do striekačky a k striekačke sa pripojila 0,2 mikrónová PVDF filtračná membrána. Približne 5 ml vody sa prefiltrovalo cez membránu a vyhodilo sa. 20 ml vody zostávajúcej v striekačke sa potom prefiltrovalo do 50 ml liekovky obsahujúcej lyofilizovanú kompozíciu pripravenú v Príklade 2(b). Zmes sa rotačne miešala v liekovke, kým sa nedosiahol číry bezfarebný roztok.

[0034] Rekonštituovaný roztok sa analyzoval nasledujúcim spôsobom:

(a) pH

[0035] Hodnota pH roztoku v liekovke sa merala ako pH = 3,52 pri 23,2 °C.

(b) Vizuálny vzhľad rekonštituovaného roztoku

[0036] Jedna z rekonštituovaných liekoviek sa vizuálne kontrolovala použitím spôsobu založeného na metóde z dokumentu European Pharmacopoeia Method 2.9.20 opísaného vyššie. Tento spôsob je zostavený na pozorovanie prítomnosti viditeľných častíc.

[0037] Pomocou tohto spôsobu sa roztok v liekovke vizuálne prehliadal v svetelnom boxe Verivide DCAC60 (obchodná značka) použitím údajov expozimetra (merača svetla) 3250 lux oproti matnému čiernemu panelu a bielemu panelu.

[0038] Výsledok ukázal, že sa po rekonštitúcii získal číry bezfarebný roztok bez časticového materiálu.

(c) Analýza na sub-viditeľné častice

[0039] Roztok v liekovke sa vyhodnotil z hľadiska prítomnosti sub-viditeľných častíc použitím HIAC prístroja (obchodná značka) použitím spôsobu určenia sub-viditeľných častíc, ktorý je založený na metóde definovanej v dokumente United States Pharmacopoeia 36 <788> Method 1 *("Light Obscuration Particle Count Test"*). Aby roztok bol vhodný na parenterálne alebo intravenózne podávanie, výsledky musia vyhovovať kritériám pre "Test 1.B" pre USP 36 <788> Method 1, pretože tieto definujú najširšie možné prijateľné hranice pre sub-viditeľný časticový materiál. Tento Test uvádza nasledujúce:

[0040] *"Test 1.B (Roztoky na parenterálnu infúziu alebo roztoky pre injekcie dodávané v kontajneroch s nominálnym obsahom menej než 100 ml) – Prípravok vyhovuje testu, ak priemerný počet častíc prítomných v testovaných jednotkách nepresahuje na kontajner 6000 častíc rovnakých alebo väčších než 10 μm a nepresahuje na kontajner 600 častíc rovnakých alebo väčších než 25 μm".*

[0041] Pri tomto spôsobe sa najprv spojilo 10 liekoviek vzoriek roztoku. Štyri vzorky, každá nie menej než 5 ml, sa odstránili zo spojeného roztoku a pre každú vzorku sa spočítal počet častíc rovnakých alebo väčších než 10 μm a 25 μm použitím senzora HIAC HRLD 400 (obchodná značka). Výsledok získaný pre prvú vzorku sa vylúčil. Pre každú zo zostávajúcich troch vzoriek sa vypočítal stredný počet častíc na kontajner a porovnal sa s požiadavkami USP 36 <788> Test 1.B. Všetky tieto vzorky splnili kritéria prijatia z USP 36 <788> Test 1.B pre roztoky vhodné na parenterálne alebo intravenózne podávanie.

PRÍKLAD 4

Príprava kryštalickej formy L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny

Príprava A:

[0042] 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovina (52 mg) sa odvážila do 2 ml liekovky. Do liekovky sa pridal 22 mg/ml roztok kyseliny L-mliečnej v zmesi 98:2 objemov etylacetát:dimetylformamid (0,5 ml). Táto suspenzia sa premiešavala pri okolo 23 °C počas 24 hodín. Suspenzia sa potom prefiltrovala cez 0,2 µm nylónový centrifugačný filter, čím sa izolovala kryštalická zlúčenina z názvu tohto príkladu.

[0043] Produkt sa analyzoval pomocou PXRD (pozri časť "Vyšetrenie 7" uvedenú nižšie) použitím difraktometra Bruker D4 (obchodná značka) a žiarenia Cu K-alfa a poskytol záznam, ktorý je uvedený na Obrázku 1.

Príprava B:

[0044] 1-(4-{[4-(Dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovina (52 mg) sa odvážila do 2 ml liekovky. Do liekovky sa pridal 22 mg/ml roztok kyseliny L-mliečnej v zmesi 98:2 objemovo etylacetát:dimetylformamid (0,5 ml). Suspenzia sa zahrievala na 60 °C s rýchlosťou 5 °C/minútu, udržiavala sa pri 60 °C počas 20 minút a potom sa ochladila pri 0,1 °C/minútu na 5 °C, kde sa udržiavala, kým sa neoddelila (24 hodín po štarte kroku zahrievania). Suspenzia sa prefiltrovala cez 0,2 µm nylónový centrifugačný filter, čím sa izolovala kryštalická zlúčenina z názvu tohto príkladu.

[0045] Produkt sa analyzoval pomocou PXRD (pozri časť "Vyšetrenie 7" nižšie) použitím difraktometra Bruker D4 a žiarenia Cu K-alfa a poskytol záznam konzistentný so záznamom uvedeným na Obrázku 1.

[0046] S ohľadom na tento vynález sa urobili nasledujúce vyšetrenia.

VYŠETRENIA

1. Vyšetrenie vodného prípravku 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]kar-bonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-y)-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s rôznymi kyselinami

Postup

[0047] Deväť jednotlivých kyselinových roztokových pufrov sa pripravilo nasledujúcim spôsobom, aby sa použilo asi 6,8 molového ekvivalentu každej kyseliny (s výnimkou, kde je to označené):

Pufor (Číslo pufra)	**Spôsob**
33,3 mmol/l kyseliny citrónovej pri pH 2,94 **(1)**	5,47772 g bezvodej kyseliny citrónovej sa pridalo do približne 75 ml WFI. 1,42293 g dihydrátu citranu sodného sa pridalo do tohto roztoku. Ten sa potom doplnil na objem 1 l v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.

33,3 mmol/l kyseliny jantárovej pri pH 2,77 **(2)**	0,39386 g kyseliny jantárovej sa pridalo do približne 80 ml WFI. Zmes sa potom doplnila na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny octovej pri pH 3,25 **(3)**	1,96522 g ľadovej kyseliny octovej sa pridalo do približne 75 ml WFI. 0,077013 g trihydrátu octanu sodného sa pridalo do tohto roztoku. Tento sa potom doplnil na objem 1 l v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny fosforečnej pri pH 1,91 **(4)**	3,26683 g kyseliny fosforečnej sa pridalo do približne 500 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 1 l v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l glycínu pri pH 6,06 **(5)**	2,50191 g glycínu sa pridalo do približne 500 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 1 l v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny vínnej pri pH 2,22 **(6)**	0,50018 g kyseliny vínnej sa pridalo do približne 75 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
43 mmol/l kyseliny DL-mliečnej pri pH 2,47 **(7)** (aby sa použilo 8,8 molového ekvivalentu kyseliny)	0,43090 g racemickej zmesi kyseliny DL-mliečnej* sa rozpustilo v približne 75 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny maleínovej pri pH 1,79 **(8)**	0,38864 g kyseliny maleínovej sa rozpustilo v približne 75 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny jablčnej pri pH 2,46 **(9)**	0,44667 g kyseliny jablčnej sa rozpustilo v približne 75 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33 mmol/l kyseliny DL-mliečnej pri pH 2,60 **(10)**	0,33915 g racemickej zmesi kyseliny DL-mliečnej* sa dalo do 100 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
(WFI = voda na irigáciu) (*90% hmotnostných kyseliny DL-mliečnej vo vode)	

[0048] Testovanie stability sa robilo použitím troch asi 3 mg/ml vzoriek 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny pre každý kyselinový pufor pripravený vyššie. Tieto vzorky sa pripravili použitím cieľovej hmotnosti 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny 15,45 mg (kvôli 97,1% API aktivite) navážením požadovaného množstva do každej liekovky nasledujúcim spôsobom:

Číslo pufra (pozri vyššie)	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
1	15,38 mg	15,52 mg	15,35 mg
2	15,65 mg	15,40 mg	15,28 mg
3	15,69 mg	15,36 mg	15,47 mg
4	15,67 mg	15,48 mg	15,41 mg
5	15,54 mg	15,33 mg	15,58 mg

6	15,93 mg	15,35 mg	15,50 mg
7	15,74 mg	15,33 mg	15,33 mg
8	15,79 mg	15,75 mg	15,33 mg
9	15,36 mg	15,58 mg	15,42 mg
10	15,33 mg	15,43 mg	15,32 mg

[0049] 5 ml príslušného pufra sa zaviedlo do odváženej vzorkovej liekovky a liekovky sa jednotlivo uzavreli krimpovacím viečkom, potom sa utesnili ochranným filmom. Liekovky sa umiestnili na valcové lôžko v piecke pri 25 °C počas 5 dní.

Výsledky

[0050] Na konci 5 dňovej doby sa meralo pH jednotlivých vzoriek a urobilo sa vizuálne pozorovanie jednotlivých vzoriek použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), pozorovaním vzoriek oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali osvetlením použitím zdroja úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne pozorovali zo smeru kolmého k svetelnému lúču, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice.

[0051] Pri šiestich liekovkách sa zistilo, že spadli z valcov počas priebehu experimentu, čo znamená, že presný čas skutočného miešania týchto liekoviek je neznámy. Tieto vzorky sú označené v časti "pH výsledky" a "vizuálne pozorovania" v tabuľkách nižšie hviezdičkou (*).

pH výsledky po 5 dňoch pri 25 °C

[0052]

Číslo pufra	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
1 (Kyselina citrónová)	3,02	3,01	3,01
2 (Kyselina jantárová)	3,14	3,14	3,15
3 (Kyselina octová)	3,86	3,87	3,88
4 (Kyselina fosforečná)	2,01	2,07	2,04
5 (Glycín)	6,45	6,71	6,51
6 (Kyselina vínna)	2,54*	2,37*	2,38*
7 (Kyselina DL-mliečna)	2,91*	2,91	2,91
8 (Kyselina maleínová)	1,91	1,87*	1,90
9 (Kyselina jablčná)	2,71	2,70*	2,70
10 (Kyselina DL-mliečna)	3,07	3,21	3,27

Vizuálne pozorovania vzoriek po 5 dňoch pri 25 °C

[0053]

Číslo pufra	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
1 (Kyselina citrónová)	Zákal	Zákal	Zákal
2 (Kyselina jantárová)	Zákal	Zákal	Zákal
3 (Kyselina octová)	Nie roztok	Nie roztok	Nie roztok
4 (Kyselina fosforečná)	Zákal	Číry	Zákal
5 (Glycín)	Nie roztok	Nie roztok	Nie roztok
6 (Kyselina vínna)	Zákal*	Zákal*	Zákal*
7 (Kyselina DL-mliečna)	Číry*	Číry	Číry
8 (Kyselina maleínová)	Zákal	Zákal*	Zákal
9 (Kyselina jablčná)	Zákal	Zákal*	Zákal
10 (Kyselina DL-mliečna)	Číry	Číry	Číry

Záver

[0054] Tieto výsledky ukazujú, že vzorky obsahujúce 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a kyselinu DL-mliečnu poskytnú číry roztok po 5 dňoch pri 25 °C. Všetky iné vzorky s výnimkou jednej (kyselina fosforečná – N = 2 vzorka) neposkytli číry roztok. Preto by tieto kyseliny, iné ako kyselina DL-mliečna a kyselina fosforečná, neboli vhodné na prípravu farmaceutických prípravkov vodných roztokov na intravenózne podávanie pacientovi v požadovanej API koncentrácii (koncentrácii aktívnej farmaceutickej zložky).

2. Vyšetrenie vodných prípravkov 3 mg/ml a 4 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s rôznymi kyselinami

Postup

[0055]

(a) Štyri pufre roztokov jednotlivých kyselín sa pripravili nasledujúcim spôsobom na použitie v 3 mg/ml prípravkoch, aby sa použilo asi 6,8 molového ekvivalentu príslušnej kyseliny:

Pufor	**Spôsob**
33,3 mmol/l kyselina chlorovodíková pri pH 1,51	6,7 ml 1 mol/l vodný roztok HCl sa nadávkoval použitím pipety s pozitívnym výtlakom do 200 ml odmernej banky. Tento roztok sa potom doplnil na objem s WFI a potom sa použitím pipety s pozitívnym výtlakom pridal extra 1 ml WFI na dosiahnutie správnej molarity. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyselina (D)-mliečna pri pH 2,68	100 mg kyseliny (D)-mliečnej sa rozpustilo v 33,3 ml WFI v odmernej banke. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyselina (L)-mliečna pri pH 2,72	153,65 mg kyseliny (L)-mliečnej sa rozpustilo v 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.

33,3 mmol/l kyselina ortofosforečná pri pH 1,87	0,16909 g kyseliny fosforečnej sa pridalo do približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom doplnil na objem 50 ml v odmernej banke použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
(WFI = voda na irigáciu)	

Testovanie stability sa robilo použitím troch asi 3 mg/ml vzoriek 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl} fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny pre pufre každej kyseliny pripravené vyššie. Tieto vzorky sa pripravili použitím cieľovej hmotnosti 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny 15,45 mg (kvôli 97,1% API aktivite) navážením požadovaného množstva do jednotlivých liekoviek nasledujúcim spôsobom:

Pufor	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
Kyselina chlorovodíková	15,71	15,34	15,95
(D)-Kyselina mliečna	15,52	15,40	15,50
(L)-Kyselina mliečna	15,22	15,80	15,30
Kyselina fosforečná	15,43 mg	15,50 mg	15,79 mg

(b) Jednotlivé roztoky kyselinových pufrov sa pripravili nasledujúcim spôsobom na použitie v 4 mg/ml prípravkoch, aby sa použilo asi 5,1 molového ekvivalentu príslušnej kyseliny (s výnimkou, kde je to vyznačené):

Pufor (Číslo pufra)	**Spôsob**
33,3 mmol/l kyseliny citrónovej pri pH 2,98 **(1)**	0,27346 g bezvodej kyseliny citrónovej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Do tohto roztoku sa tiež pridalo 0,07284 g dihydrátu citranu sodného. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny jantárovej pri pH 2,79 **(2)**	0,20084 g kyseliny jantárovej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny octovej pri pH 3,35 **(3)**	0,1021 g ľadovej kyseliny octovej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Do tohto roztoku sa tiež pridalo 0,00528 g trihydrátu octanu sodného. Potom sa preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny fosforečnej pri pH 1,87 **(4)**	0,16909 g kyseliny fosforečnej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny vínnej pri pH 2,28 **(5)**	0,25180 g kyseliny (D)-vínnej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.

33,3 mmol/l kyseliny chlorovodíkovej pri pH 1,51 **(6)**	6,7 ml 1 mol/l vodného roztoku HCl sa preniesol použitím pipety s pozitívnym výtlakom do 200 ml odmernej banky. Potom sa tento objem doplnil s WFI a potom použitím pipety s pozitívnym výtlakom sa pridal extra 1 ml WFI na dosiahnutie správnej molarity. Potom sa zaznamenalo pH.
43 mmol/l kyseliny (DL)-mliečnej pri pH 2,53 **(7)** (aby sa použilo 6,6 molových ekvivalentov kyseliny)	0,21400 g kyseliny (DL)-mliečnej* sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
3,5 mmol/l kyseliny maleínovej pri pH 2,55 **(8)** (aby sa použilo 0,5 molového ekvivalentu kyseliny)	0,02057 g kyseliny maleínovej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
3,5 mmol/l kyseliny jablčnej pri pH 3,08 **(9)** (aby sa použilo 0,5 molového ekvivalentu kyseliny)	0,02357 g kyseliny jablčnej sa rozpustilo v približne 40 ml WFI. Tento roztok sa potom preniesol do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny (D)-mliečnej pri pH 2,68 **(10)**	100 mg kyseliny (D)-mliečnej sa rozpustilo v 33,3 ml WFI v odmernej banke. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny (L)-mliečnej pri pH 2,72 **(11)**	153,65 mg kyseliny (L)-mliečnej sa rozpustilo v 40 ml WFI. Tento roztok sa potom vylial do 50 ml odmernej banky a objem sa doplnil použitím WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny (DL)-mliečnej pri pH 2,60 **(12)**	0,33915 g kyseliny (DL)-mliečnej* sa prenieslo do 100 ml odmernej banky. Tento roztok sa potom doplnil na objem 100 ml s WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny maleínovej pri pH 1,72 **(13)**	0,19385 g kyseliny maleínovej sa pridalo do približne 40 ml WFI. Tento roztok sa vylial do 50 ml odmernej banky, potom sa objem doplnil s WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
33,3 mmol/l kyseliny jablčnej pri pH 2,30 **(14)**	0,22332 g kyseliny jablčnej sa pridalo do približne 40 ml WFI. Tento roztok sa vylial do 50 ml odmernej banky, potom sa objem doplnil s WFI. Potom sa zaznamenalo pH.
(WFI = voda na irigáciu) (*90% hmotnostných kyseliny DL-mliečnej vo vode)	

[0056] Testovanie stability sa robilo použitím troch asi 4 mg/ml vzoriek 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny pre pufor každej kyseliny pripravený vyššie. Tieto vzorky sa pripravili použitím cieľovej hmotnosti 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny 20,60 mg (kvôli 97,1% API aktivite) navážením požadovaného množstva do každej liekovky nasledujúcim spôsobom:

Číslo pufra	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
1	20,53	21,09	20,71

2	20,72	20,54	20,87
3	20,55	20,79	20,43
4	20,91	20,97	20,81
5	20,07	20,73	20,59
6	20,97	20,29	20,14
7	20,95	20,65	20,45
8	20,93	20,21	20,81
9	20,29	20,25	20,48
10	20,37	20,66	20,50
11	20,90	20,18	20,52
12	20,53	20,43	20,75
13	20,79	20,69	20,44
14	20,55	20,87	20,55

[0057] Pre prípravky aj (a) aj (b) vyššie sa 5 ml príslušného pufra zaviedlo k naváženej vzorke v liekovke a liekovky sa uzavreli pomocou krimpovacieho viečka a utesnili sa ochranným filmom. Liekovky sa umiestnili na valcové lôžko v piecke pri 25 °C počas 5 dní.

Výsledky

[0058] Na konci 5 dňovej doby sa meralo pH jednotlivých vzoriek a urobilo sa vizuálne pozorovanie jednotlivých vzoriek použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia použitím zdroja úzkeho lúča svetla (Tyndall) a potom sa vizuálne pozorovali zo smeru kolmého k lúču svetla, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice.

pH po 5 dňoch pri 25 °C

3 mg/ml

[0059]

Pufor	**Počiatočné pH**	**N = 1**	**N = 2**	**N = 3**
33,3 mmol/l kyselina chlorovodíková	1,51	1,56	1,56	1,55
33,3 mmol/l kyselina (D)-mliečna	2,68	3,14	3,07	3,09
33,3 mmol/l kyselina (L)-mliečna	2,72	3,17	3,13	3,14
33,3 mmol/l kyselina fosforečná	1,87	2,09	2,18	2,18

4 mg/ml

[0060]

Pufor	Počiatočné pH	N = 1	N = 2	N = 3
33,3 mmol/l kyselina citrónová	2,98	3,07	3,09	3,08
33,3 mmol/l kyselina jantárová	2,79	3,19	3,17	3,15
33,3 mmol/l kyselina octová	3,35	4,07	4,09	4,08
33,3 mmol/l kyselina fosforečná	1,87	2,09	2,06	2,05
33,3 mmol/l kyselina vínna	2,28	2,41	2,42	2,42
33,3 mmol/l kyselina chlorovodíková	1,51	1,63	1,62	1,65
43 mmol/l kyselina (DL)-mliečna	2,53	3,07	3,05	3,04
3,5 mmol/l kyselina maleínová	2,55	4,70	4,66	4,66
3,5 mmol/l kyselina jablčná	3,08	5,14	5,11	5,11
33,3 mmol/l kyselina (D)-mliečna	2,68	3,27	3,31	3,34
33,3 mmol/l kyselina (L)-mliečna	2,72	3,36	3,37	3,38
33,3 mmol/l kyselina (DL)-mliečna	2,60	3,23	3,23	3,28
33,3 mmol/l kyselina maleínová	1,72	2,03	2,04	2,05
33,3 mmol/l kyselina jablčná	2,30	2,70	2,74	2,73

Vizuálne pozorovanie vzoriek po 5 dňoch pri 25 °C

3 mg/ml

[0061]

Pufor	N = 1	N = 2	N = 3
33,3 mmol/l kyselina chlorovodíková	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina (D)-mliečna	Číry	Číry	Číry
33,3 mmol/l kyselina (L)-mliečna	Číry	Číry	Číry
33,3 mmol/l kyselina fosforečná	Číry	Číry	Číry

4 mg/ml

[0062]

Pufor	N = 1	N = 2	N = 3
33,3 mmol/l kyselina citrónová	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina jantárová	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina octová	Nie roztok	Nie roztok	Nie roztok
33,3 mmol/l kyselina fosforečná	Vyskytlo sa gélovanie	Vyskytlo sa gélovanie	Vyskytlo sa gélovanie

33,3 mmol/l kyselina vínna	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina chlorovodíková	Možný Gél/Prítomnosť zákalu	Možný Gél/Prítomnosť zákalu	Možný Gél/Prítomnosť zákalu
43 mmol/l kyselina (DL)-mliečna	Číry	Číry	Číry
3,5 mmol/l kyselina maleínová	Možný Gél/Prítomnosť	Možný Gél/Prítomnosť	Možný Gél/Prítomnosť
3,5 mmol/l kyselina jablčná	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina (D)-mliečna	Číry	Číry	Číry
33,3 mmol/l kyselina (L)-mliečna	Číry	Číry	Číry
33,3 mmol/l kyselina (DL)-mliečna	Číry	Číry	Číry
33,3 mmol/l kyselina maleínová	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu
33,3 mmol/l kyselina jablčná	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu	Prítomnosť zákalu

Záver

[0063] Výsledky ukazujú, že vzorky obsahujúce 3 mg/ml a 4 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a kyselinu D-mliečnu, kyselinu L-mliečnu alebo kyselinu DL-mliečnu poskytli číry roztok po 5 dňoch pri 25 °C.

[0064] Výsledky ukazujú, že vzorky obsahujúce 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a kyselinu fosforečnú tiež poskytnú číry roztok po 5 dňoch pri 25 °C.

[0065] Všetky iné vzorky neposkytli číry roztok a kyseliny, iné než kyselina DL-mliečna, kyselina D-mliečna, kyselina L-mliečna a kyselina fosforečná, by neboli vhodné na prípravu farmaceutických prípravkov vodných roztokov na intravenózne podávanie pacientovi v požadovanej API koncentrácii.

3. Vyšetrenie vodného prípravku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-y)-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s kyselinou DL-mliečnou pri rôznych pH koncentráciách

Postup

[0066]

(a) Roztoky pufrov na použitie pri príprave 3 mg/ml, 5 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6 mg/ml a 6,5 mg/ml prípravkov 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny sa pripravili použitím nasledujúcich výpočtov (WFI = voda na irigáciu) (* 90 % hmotnostných kyseliny DL-mliečnej vo vode).

- 3 mg/ml a 0,9 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 4,39 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(1)**
- 3 mg/ml a 2,25 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 10,98 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(2)**
- 3 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 17,99 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(3)**
- 5 mg/ml a 0,9 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 7,32 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(4)**
- 5 mg/ml a 2,25 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 18,29 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(5)**

- 5 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 30 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(6)**
- 5 mg/ml a 7,2 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 58,54 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(7)**
- 5 mg/ml a 10,8 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 87,80 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(8)**
- 5,5 mg/ml a 2,25 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 20,12 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(9)**
- 5,5 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 33 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(10)**
- 5,5 mg/ml a 10,8 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 96,58 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(11)**
- 6 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 36 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(12)**
- 6 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 20 ml rozsahu je 72 mg kyseliny DL-mliečnej* v 20 ml WFI. **(14)**
- 6,5 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 10 ml rozsahu je 39 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(13)**
- 6,5 mg/ml a 3,7 molového ekvivalentu pri 20 ml rozsahu je 78 mg kyseliny DL-mliečnej* v 10 ml WFI. **(15)**

Roztoky pufrov sa pripravili použitím WFI v 10 ml (* 20 ml, ak je to indikované v Tabuľke uvedenej nižšie) odmerných bankách použitím nasledujúcich hmotností kyselinu DL-mliečnej (** 90 % hmotnostných kyseliny DL-mliečnej vo vode):

Číslo pufra	Hmotnosť** (mg)	Skutočný molový ekvivalent	pH
1	3,91	0,8	3,14
2	12,12	2,5	2,86
3	18,16	3,7	2,69
4	6,97	0,9	2,99
5	19,07	2,3	2,68
6	30,80	3,8	2,55
7	57,10	7,0	2,41
8	87,82	10,8	2,30
9	20,36	2,3	2,67
10	33,37	3,7	2,56
11	100,33	11,2	2,27
12	35,93	3,6	2,55
13	41,84	3,9	2,50
14	70,9*	3,6	2,50
15	78,6*	3,7	2,45

(b) Nasledujúce množstvá 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny sa navážili do liekoviek (1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina má aktivitu 97,1% a cieľové hmotnosti uvedené nižšie sa korigovali podľa tejto aktivity).

Číslo pufra	Cieľová hmotnosť (mg)	Skutočná hmotnosť (mg)
1	15,45	15,53
2	15,45	15,52
3	15,45	15,57

4	25,75	25,68
5	25,75	25,70
6	25,75	25,76
7	25,75	25,82
8	25,75	25,77
9	28,32	28,38
10	28,32	28,41
11	28,32	28,34
12	30,90	31,22
13	33,47	33,61
14	30,90	N = 1 30,83 N = 2 30,98 N = 3 30,81
15	33,47	N = 1 33,49 N = 2 33,35 N = 3 33,38

[0067] 5 ml zodpovedajúceho pufra kyseliny DL-mliečnej sa pridalo do API v liekovke a liekovky sa potom uzavreli krimpovacím viečkom a utesnili sa ochranným filmom.

[0068] Vzorky 1 až 11 sa umiestnili na valcové lôžko pri laboratórnej teplote a pri 50 ot./min. počas asi 21,5 hodiny.

[0069] Vzorky 12 a 13 sa umiestnili na valcové lôžko pri laboratórnej teplote a pri 50 ot./min. počas asi 23 hodín.

[0070] Vzorky 14 a 15 sa umiestnili na valcové lôžko pri laboratórnej teplote a pri 50 ot./min. počas asi 25 hodín.

Výsledky po dobe asi 21,5 / 23 / 25 hodín

[0071] Na konci špecifikovanej doby premiešavania prevaľovaním sa odmeralo pH jednotlivých vzoriek a vizuálne pozorovanie jednotlivých vzoriek sa urobilo použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia zdrojom úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne pozorovali zo smeru kolmého k svetelnému lúču, aby sa identifikovali nerozpustné tuhé častice.

pH

[0072]

Vzorka č.	**pH**
1	4,09
2	3,71
3	3,47
4	4,08

5	3,75
6	3,37
7	3,03
8	2,83
9	3,81
10	3,48
11	2,81
12	3,31
13	3,24
14	N = 1 3,27 N = 2 3,28 N = 3 3,28
15	N = 1 3,26 N = 2 3,26 N = 3 3,27

Vizuálne hodnotenie

[0073]

Vzorka č.	Vizuálny vzhľad
1	Nie roztok
2	Nie roztok
3	Číry
4	Nie roztok
5	Nie roztok
6	Číry
7	Číry
8	Číry
9	Nie roztok
10	Číry
11	Číry
12	Prítomnosť zákalu
13	Prítomnosť zákalu
14	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry
15	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry

[0074] Urobili sa nasledujúce pozorovania:

- Vzorky 7, 8 a 11 sa stali roztokmi v priebehu 2 hodín po tom, ako boli umiestnené na valcovú miešačku.
- Vzorka 6 sa stala roztokom v priebehu 4 hodín po tom, ako boli umiestnené na valcovú miešačku.
- Vzorky 3 a 10 sa stali roztokmi v priebehu 20 hodín po tom, ako boli umiestnené na valcovú miešačku.

Záver

[0075] Po dobe asi 24 hodín sa môže uzavrieť, že na dosiahnutie čírych roztokov, koncentrácia v roztoku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny musí byť menej než 6 mg/ml a v prípravku sa musí použiť viac než 2,5 molového ekvivalentu kyseliny DL-mliečnej. Avšak, výsledky uvedené vyššie pre Vzorky 14 a 15 ukazujú, že číre roztoky sú dosiahnuteľné pri koncentrácii v roztoku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny aj pri 6 mg/ml aj 6,5 mg/ml s 3,6 a 3,7 molového ekvivalentu kyseliny DL-mliečnej. Tieto výsledky, pre Vzorky 14 a 15 pri porovnaní s výsledkami pre Vzorky 12 a 13, odrážajú fakt, že pravdepodobne existuje metastabilná zóna, v ktorej môže byť výsledkom aj číry aj nie-číry roztok.

Výsledky po dobe 72 hodín

[0076] Po dobe asi 21,5 hodín premiešavania, ako je uvedené vyššie, sa Vzorky 1 až 11 uložili pri laboratórnej teplote bez premiešavania na ďalší čas, aby sa poskytla celková doba experimentu asi 72 hodín. Pozorovalo sa, že niektoré vzorky, ktoré neboli v roztoku po počiatočnej dobe asi 21,5 hodiny premiešavania na valcoch, sa stali roztokom na konci celkovej doby 72 hodín.

[0077] Po dobe asi 25 hodín premiešavania na valcoch, ako je uvedené vyššie, sa Vzorky 14 a 15 uložili za premiešavania na valcoch pri laboratórnej teplote na ďalší čas, aby sa poskytla celková doba experimentu asi 73 hodín.

[0078] Tieto vzorky sa vizuálne vyhodnotili použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia zdrojom úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne sledovali zo smeru kolmého na svetelný lúč, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice. Merala sa tiež hodnota pH. Výsledky boli nasledujúce:

(i) Vizuálne hodnotenie po 72 hodinách

Vzorka č.	Vizuálny vzhľad
1	Nie roztok
2	Prítomnosť zákalu
3	Číry
4	Nie roztok
5	Číry
6	Číry
7	Číry
8	Číry

9	Číry
10	Číry
11	Číry
14	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry
15	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry

(ii) Porovnanie pH výsledkov a vizuálne hodnotenie po dobe asi 24 hodín a 72 hodín

				pH		Vizuálne hodnotenie	
Vzorka č.	Koncentrácia (mg/ml)	Cieľový/**Skutočný molový ekvivalent**	pH pufra	asi 24 hodín	72 hodín	24 hodín	72 hodín
1	3	0,9/ **0,8**	3,14	4,09	4,12	Nie roztok	Nie roztok
2	3	2,25 / **2,5**	2,86	3,71	7,31	Nie roztok	Prítomnosť zákalu
3	3	3,7/ **3,7**	2,69	3,47	3,41	Číry	Číry
4	5	0,9/ **0,9**	2,99	4,08	4,11	Nie roztok	Nie roztok
5	5	2,25 / **2,3**	2,68	3,75	3,74	Nie roztok	Číry
6	5	3,7/ **3,8**	2,55	3,37	3,35	Číry	Číry
7	5	7,2/ **7,0**	2,41	3,03	2,98	Číry	Číry
8	5	10,8 / **10,8**	2,3	2,83	2,78	Číry	Číry
9	5,5	2,25 / **2,3**	2,67	3,81	3,75	Nie roztok	Číry
10	5,5	3,7 / **3,7**	2,56	3,48	3,41	Číry	Číry
11	5,5	10,8 / **11,2**	2,27	2,81	2,75	Číry	Číry
12	6,0	3,7 / **3,6**	2,55	3,31	-	Prítomnosť zákalu	-
13	6,5	3,7 / **3,9**	2,50	3,24	-	Prítomnosť zákalu	-
14	6,0	3,7 / **3,6**	2,50	N = 1 3,27 N = 2 3,28 N = 3 3,28	N = 1 3,26 N = 2 3,24 N = 3 3,27	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry
15	6,5	3,7 / **3,7**	2,45	N = 1 3,26 N = 2 3,26 N = 3 3,27	N = 1 3,25 N = 2 3,26 N = 3 3,29	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry	N = 1 Číry N = 2 Číry N = 3 Číry

Záver

[0079] Po dobe experimentu celkovo 72 hodín sa môže uzavrieť, že číry roztok je dosiahnuteľný použitím

koncentrácie v roztoku 5 a 5,5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, keď sa v prípravku použije najmenej 2,3 molového ekvivalentu kyseliny DL-mliečnej. Číry roztok je tiež dosiahnuteľný použitím koncentrácií v roztoku 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, keď sa v prípravku použije viac ako 2,5 molového ekvivalentu kyseliny DL-mliečnej. Výsledky uvedené vyššie pre Vzorky 14 a 15 ukazujú, že číre roztoky sú dosiahnuteľné pri koncentrácii v roztoku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-tri-azín-2-yl)fenyl]močoviny aj pre 6 mg/ml aj 6,5 mg/ml s 3,6 a 3,7 molovým ekvivalentom kyseliny DL-mliečnej. Tieto výsledky pre Vzorky 14 a 15, pri porovnaní s výsledkami pre Vzorky 12 a 13, odrážajú fakt, že pravdepodobne existuje metastabilná zóna, v ktorej sa môže vytvoriť aj číry aj nie-číry roztok.

4. Vyšetrenie vodného prípravku 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-y)-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s 6,8 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej

Postup

[0080] Pripravil sa asi 33,3 mmol/l vodný roztok kyseliny fosforečnej nasledujúcim spôsobom. 0,32569 g kyseliny fosforečnej sa prenieslo do asi 80 ml vody na irigáciu. V odmernej banke sa doplnila na objem 100 ml použitím vody na irigáciu a zaznamenalo sa pH ako 1,92.

[0081] Požadovala sa koncentrácia 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-di-morfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny a pritom sa zohľadnila účinnosť liečiva 97,1 %.

[0082] Zvolila sa dávka 10 ml, po ktorej cieľová hmotnosť 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny bola 30,9 mg. Tri vzorky API sa pripravili použitím nasledujúcich hmotností v jednotlivých 20 ml liekovkách:

N = 1	30,68 mg
N = 2	31,21 mg
N = 3	31,04 mg

[0083] 10 ml pufra kyseliny fosforečnej, pripraveného ako je uvedené vyššie, sa prenieslo použitím prenosovej pipety do každej liekovky. Liekovky sa uzavreli krimpovacím viečkom a utesnili sa ochranným filmom.

[0084] Vzorky sa umiestnili na valcové lôžko miešadla pri laboratórnej teplote počas asi 19 hodín.

[0085] Tieto vzorky sa vizuálne vyhodnotili použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia zdrojom úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne sledovali zo smeru kolmého na svetelný lúč, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice. Merala sa tiež hodnota pH. Výsledky boli nasledujúce:

	Vizuálne hodnotenie	**Konečné pH**
N = 1	Číry	2,15
N = 2	Číry	2,15

N = 3	Číry	2,17

Zriedenia

[0086] Hoci sa pomocou vyššie uvedeného spôsobu získali číre bez časticové roztoky, pH jednotlivých vzoriek je príliš nízke na to, aby boli výhodné na intravenózne podávanie, pre ktoré je výhodné pH od 3 do 4,5.

[0087] Tieto 3 vzorky sa preto každá zriedila na 0,5 mg/ml, 0,1 mg/ml a 0,05 mg/ml na zistenie, či sa pH zvýši na vhodné pH na intravenózne podávanie. Zriedené vzorky sa umiestnili na valcové lôžko miešadla počas noci, aby sa dosiahla rovnováha. Merala sa tiež hodnota pH. Hodnoty pH vzoriek boli nasledujúce:

0,5 mg/ml

N = 1	2,64
N = 2	2,63
N = 3	2,64

0,1 mg/ml

N = 1	3,19
N = 2	3,21
N = 3	3,20

0,05 mg/ml

N = 1	3,47
N = 2	3,48
N = 3	3,49

[0088] Každá zo vzoriek sa vizuálne vyhodnotila použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia zdrojom úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne sledovali zo smeru kolmého na svetelný lúč, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice. Pozorovalo sa, že každá vzorka je vizuálne číry roztok.

Záver

[0089] Výsledky ukazujú, že je možné pripraviť číry bez-časticový prípravok vodného roztoku 3 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s 6,8 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej. Avšak pH tohto prípravku, alebo rekonštituovaného prípravku, by nebolo vhodné na intravenózne podávanie a preto by sa mali následne zriediť pod 0,5 mg/ml na dosiahnutie roztoku s pH vhodným na intravenózne podávanie.

[0090] Keď sa výsledky porovnávajú s výsledkami získanými pre prípravky s kyselinou mliečnou uvedenými vyššie, pH a dosiahnuteľné koncentrácie 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-

dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močoviny sú nižšie, keď sa používa kyselina fosforečná. Kyselina mliečna je preto všeobecne vhodnejšia než kyselina fosforečná na prípravu prípravku vodného roztoku na intravenózne podávanie 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny podľa tohto vynálezu.

5. Vyšetrenie vodných prípravkov 3 mg/ml, 4 mg/ml a 5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s kyselinou octovou

Postup

[0091] Na prípravu 33,3 mmol/l roztoku kyseliny octovej sa 0,2071 g ľadovej kyseliny octovej preniesol do 250 ml sklenej kadičky a pridalo sa približne 80 ml WFI (voda na irigáciu). Pridalo sa 0,0138 g trihydrátu octanu sodného a rozpustil sa na roztok. Roztok sa doplnil na objem 100 ml v odmernej banke použitím WFI a zaznamenalo sa pH ako 3,35.

[0092] Tri koncentrácie API (3, 4 a 5 mg/ml) sa vyžadovali, ktoré sa museli korigovať s prihliadnutím API účinnosti 97,1 %. Hmotnosti API sa určili použitím nasledujúcich výpočtov.

- 30 mg aktívnej zložky je 30,9 mg 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny
- 40 mg aktívnej zložky je 41,2 mg 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny
- 50 mg aktívnej zložky je 51,49 mg 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu

[0093] Nasledujúce hmotnosti sa preniesli do 20 ml sklených liekoviek:

	3 mg/ml	**4 mg/ml**	**5 mg/ml**
N = 1	30,86 mg	41,13 mg	51,49 mg
N = 2	30,85 mg	41,12 mg	51,55 mg
N = 3	30,76 mg	41,21 mg	51,66 mg

[0094] 10 ml pufra kyseliny octovej, pripraveného ako je uvedené vyššie, sa zaviedlo do každej z odvážených vzoriek. Liekovky sa každá uzavreli krimpovacím viečkom a utesnili sa ochranným filmom.

[0095] Vzorky sa umiestnili na valcové lôžko miešačky pri laboratórnej teplote a vizuálne sa vyhodnotili použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia použitím zdroja úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne sledovali zo smeru kolmého na svetelný lúč, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice. Vizuálna analýza sa vykonávala v dobe 24 hodín, 48 hodín, 72 hodín a 6 dní.

Výsledky

[0096] Žiadna vzorka neposkytla číry roztok po ktorejkoľvek z dôb 24 hodín, 48 hodín, 72 hodín a 6 dní.

[0097] Vyhodnotili sa nasledujúce hodnoty pH:

(a) pH kontrolované po 48 hodinách

[0098] Počiatočné pH pufra = 3,35

(i) 3 mg/ml vzorky

[0099]

N = 1	3,88
N = 2	3,89
N = 3	3,90

(ii) 4 mg/ml vzorky

[0100]

N = 1	3,94
N = 2	3,95
N = 3	3,95

(iii) 5 mg/ml vzorky

[0101]

N = 1	3,99
N = 2	4,00
N = 3	4,00

(b) pH kontrolované po 6 dní

(i) 3 mg/ml vzorky

[0102]

N = 1	3,99
N = 2	3,95
N = 3	3,96

(ii) 4 mg/ml vzorky

[0103]

N = 1	4,07
N = 2	4,03
N = 3	4,04

(iii) 5 mg/ml vzorky

[0104]

N = 1	4,18
N = 2	4,18
N = 3	4,19

Záver

[0105] Výsledky ukazujú, že pri koncentráciách 3, 4 a 5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny použitím 33,3 mmol/l kyseliny octovej sa netvorí číry roztok. Použitý 3 mg/ml vodný prípravok obsahoval asi 6,8 molového ekvivalentu kyseliny octovej. Použitý 4 mg/ml vodný prípravok obsahoval asi 5,1 molového ekvivalentu kyseliny octovej. Použitý 5 mg/ml vodný prípravok obsahoval asi 4,1 molového ekvivalentu kyseliny octovej.

6. Vyšetrenie vodných prípravkov 3 a 3,5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-y)-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny s kyselinou fosforečnou

[0106] Vodný roztok 33,3 mmol/l kyseliny fosforečnej sa pripravil nasledujúcim spôsobom. 0,32767 g kyseliny fosforečnej sa prenieslo do asi 75 ml vody na irigáciu. Roztok sa doplnil na objem 100 ml použitím vody na irigáciu v odmernej banke a zaznamenalo sa pH ako 1,94.

[0107] Požadovali sa prípravky 3 a 3,5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu a toto zohľadnilo účinnosť liečiva 97,1 %.

[0108] Použitý 3 mg/ml vodný prípravok obsahoval asi 6,8 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej. Použitý 3,5 mg/ml vodný prípravok obsahoval asi 5,9 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej.

[0109] Zvolila sa dávka 5 ml a preto cieľová hmotnosť 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny bola 15,5 mg pre 3 mg/ml prípravok a 18,0 mg pre 3,5 mg/ml prípravok. Pripravili sa tri vzorky každého prípravku použitím nasledujúcich hmotností v jednotlivých 20 ml liekovkách:

	3 mg/ml	**3,5 mg/ml**
N = 1	15,48 mg	18,32 mg
N = 2	16,15 mg	18,02 mg
N = 3	15,89 mg	18,28 mg

[0110] 5 ml pufra kyseliny fosforečnej, pripraveného ako je uvedené vyššie, sa prenieslo použitím prenosovej pipety do každej liekovky. Liekovky sa každá uzavreli krimpovacím viečkom a utesnili sa ochranným filmom.

[0111] Vzorky sa umiestnili na valcové lôžko miešačky pri laboratórnej teplote počas 15 hodín.

[0112] Tieto vzorky sa vizuálne vyhodnotili použitím svetelného boxu, ako je opísané v dokumente European Pharmacopoeia Method 2.9.20 (vyššie), prehliadkou vzorky oproti čiernemu a bielemu pozadiu. Vzorky sa tiež testovali pomocou osvetlenia použitím zdroja úzkeho (Tyndall) lúča svetla a potom sa vizuálne sledovali zo

smeru kolmého na svetelný lúč, aby sa identifikovali nerozpustené tuhé častice. Všetky pozorované roztoky boli vizuálne číre. Merala sa tiež hodnota pH.

[0113] Výsledky boli nasledujúce (vstupné pH 33,3 mmol/l kyseliny fosforečnej bolo pH = 1,94)

3 mg/ml

N = 1	2,02
N = 2	2,03
N = 3	2,05

3,5 mg/ml

N = 1	2,09
N = 2	2,07
N = 3	2,07

Záver

[0114] Výsledky ukazujú, že je možné pripraviť číry bez-časticový prípravok vodného roztoku 3,0 alebo 3,5 mg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močoviny s 5,9 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej.

[0115] Avšak, pH namerané hodnoty demonštrujú, že by sa mohlo požadovať zriedenie na to, aby sa poskytlo vhodné pH na umožnenie priameho intravenózneho alebo parenterálneho podávania týchto prípravkov.

[0116] Keď sa výsledky porovnávajú s výsledkami získanými pre prípravky s kyselinou mliečnou uvedenými vyššie, dosiahnuteľné hodnoty pH a koncentrácie 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močoviny sú nižšie, keď sa používa kyselina fosforečná. Kyselina mliečna je preto výhodná na prípravu číreho bez-časticového prípravku vodného roztoku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, ktorý je vhodný na intravenózne alebo parenterálne podávanie.

7. Charakterizácia kryštalickej formy L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny

PXRD analýza

[0117] Prášková röntgenová difrakčná (PXRD) analýza sa vykonávala na difraktometri Bruker D4 (obchodná značka) použitím Cu žiarenia (vlnová dĺžka: 1,5406 Å). Napätie trubice a prúd boli nastavené na 35 kV a 40 mA. Použitá divergenčná štrbina bola v6 a protirozptylová štrbina bola nastavená na 0,499 mm. Použila sa premenná prijímacia štrbina. Difraktované žiarenie sa detegovalo pomocou detektora Vantec. Použil sa theta-dva theta spojitý sken pri 5,4 °/min (0,2 s /0,018 ° krok) od 2,0 do 55 °2θ. Na kontrolu nastavenia prístroja sa analyzoval korundový štandard. Údaje sa zaznamenávali a analyzovali použitím Bruker AXS softvéru. Vzorky sa pripravili ich umiestnením na kremíkovú platničku. DIFFRAC.EVA V3.1 softvér sa použil na vizualizáciu a vyhodnotenie PXRD spektier. PXRD údajové súbory (.raw) sa pred vyhľadávaním píkov neupravovali.

Všeobecne sa použili na predbežné priradenie píkov prahová hodnota 1,3 a hodnota šírky píku 0,3. Výstup automatizovaného priradenia sa vizuálne skontroloval na zabezpečenie validity, a ak to bolo potrebné, urobilo sa manuálne nastavenie. Okrem toho, ak to bolo vhodné, píky sa v rámci spektra priradili manuálne. Pík pri 28,1 °2-theta, ktorý zodpovedal montážnemu materiálu, sa zo zoznamu odstránil manuálne.

[0118] Na uskutočnenie röntgenového difrakčného merania, použitím Bragg-Brentano geometrie na Bruker prístroji použitom na merania uvádzané v tomto dokumente, sa vzorka typicky umiestnila na plochú kremíkovú platničku. Vzorka prášku sa stlačila sklenou platničkou alebo ekvivalentom na zabezpečenie náhodného povrchu a vhodnej výšky vzorky. Držiak vzorky sa potom umiestnil do prístroja. Dopadajúci röntgenový lúč sa nasmeroval na vzorku, počiatočne pri malom uhle vzhľadom na rovinu držiaka a potom sa pohyboval v rámci oblúka, ktorý spojite zväčšoval uhol medzi dopadajúcim lúčom a rovinou držiaka. Meranie rozdielov spojených s takouto röntgenovou práškovou analýzou sú výsledkom rôznych faktorov vrátane: (a) chýb pri príprave vzorky (napríklad výška vzorky), (b) chýb prístroja (napríklad chyby plochej vzorky), (c) kalibračných chýb, (d) chýb operátorov (vrátane chýb pri určovaní polohy píku) a (e) povahy materiálu (napríklad chyby prednostnej orientácie a transparencie). Kalibračné chyby a chyby výšky vzorky často spôsobia posun všetkých píkov rovnakým smerom. Malé rozdiely vo výške vzorky, keď sa používa plochý držiak, budú viesť k veľkému vychýleniu v polohách PXRD píkov. Systematická štúdia ukázala, že použitím Shimadzu XRD-6000 v typickej Bragg-Brentano konfigurácii, rozdiel výšky vzorky 1 mm vedie k posunom píkov až 1 stupeň 2-theta (Chen et al.; J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26,63). Tieto posuny sa môžu identifikovať z röntgenového difraktogramu a môžu sa eliminovať kompenzovaním posunu (aplikovaním systematického korekčného faktora na všetky hodnoty polohy píku) alebo rekalibrovaním prístroja. Ako sa spomína vyššie, je možné upraviť merania z rôznych strojov aplikovaním systematického korekčného faktora, čím sa uvedú polohy píkov do zhody. Všeobecne, tento korekčný faktor uvedie merané polohy píkov z Bruker do zhody s očakávanými polohami píkov a môže byť v rozsahu od 0 do 0,2 stupňa 2-theta.

[0119] PXRD záznam kryštalickej formy L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-di-morfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny z Príkladu 4, Príprava A, je uvedený na Obrázku 1 a je charakterizovaný nasledujúcim zoznamom píkov, ktorý je vyjadrený v zmysle stupňov 2θ (±0,2 stupňa 2-theta) a relatívnej intenzity (**>** 2,5 %) podľa merania na Bruker D4 difraktometri so žiarením Cu K-alfa (CuKα):

Uhol (stupne 2θ)	Relatívna intenzita (%) *
6,5	5,9
9,2	9,7
11,0	13,2
13,0	15,8
13,3	4,3
13,7	2,9
15,6	9,4
15,9	17,2
16,2	28,8
17,0	17,7
17,3	43,9
18,4	46
18,9	51,3
19,1	20
19,9	54,6
20,9	67,1
22,1	19,5
22,5	8,4
22,9	10,3
23,1	100
24,2	2,6
25,0	18,1
25,6	15,8
26,3	4,8
26,6	10,2
28,2	9,8
28,5	10,8
29,2	2,7
30,3	4,3
30,7	4,2
35,1	2,9
(*Relatívne intenzity sa môžu meniť v závislosti od veľkosti a morfológie kryštálov)	

[0120] Táto kryštalická forma L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-di-morfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny sa odlišuje od iných známych (semi-kryštalických) foriem tejto soli tým, že má charakteristické píky pri okolo 6,5, 15,9, 20,9, 22,1 a 23,1 stupňov 2-theta (±0,2 stupňa 2-theta).

8. Chemická stabilita lyofilizovaného tuhého prípravku podľa tohto vynálezu

[0121] Vzorky lyofilizovaného tuhého prípravku pripravené v zhode so spôsobom z Príkladu 2 v 50 ml čírych liekovkách sa analyzovali z hľadiska chemickej degradácie po uskladnení pri 25 °C/60% relatívnej vlhkosti (RH) a 40 °C/75% RH v rôznych časových bodoch. Viaceré vzorky sa vyhodnotili pre všetky podmienky, čo umožnilo reprezentatívne výsledky vo vybratých časových bodoch.

[0122] Vzorky 40 °C/75% RH sa testovali po 6 mesiacoch.

[0123] Vzorky 25 °C/60% RH sa testovali po 6 mesiacoch, 12 mesiacoch, 24 mesiacoch a 36 mesiacoch.

[0124] Vzorky sa testovali z hľadiska chemickej čistoty použitím vysokoúčinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) použitím nasledujúcej metodológie na meranie degradácie počas doby testovania.

HPLC metóda

[0125] Roztoky, vzorky a štandardy použité v HPLC metóde sa pripravili, ako je uvedené nižšie:

- Referenčný štandard: 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina so známou hodnotou účinnosti.
- Zrieďovadlo: Acetonitril/Voda (1:1 objemovo).
- Mobilná fáza A: 10 mmol/l vodný pufrový roztok hydrogenuhličitanu amónneho s pH nastaveným na 9,8 vodným roztokom hydroxidu amónneho
- Mobilná fáza B: Acetonitril
- Rozpúšťadlo vzorky: pridali sa 3 ml vodného roztoku 0,1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej do 1000 ml odmernej banky a zriedili sa na daný objem so zrieďovadlom (Acetonitril/voda, 1:1 objemovo). Zmes sa dôkladne premiešala.

Poznámka: väčšie alebo menšie objemy roztokov sa môžu pripraviť použitím príslušného pomeru zložiek.

Štandardný prípravok a Kontrolný štandardný prípravok:

[0126]

- Presne sa pripravili dva roztoky asi 2 mg/ml (±10 %) 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny, referenčný štandard, v rozpúšťadle vzorky a zaznamenali sa presné koncentrácie oboch. Toto sú Štandardný roztok a Kontrolný štandardný roztok. Pripravili sa Štandardné a Kontrolné štandardné prípravky pomocou presného zriedenia týchto roztokov na koncentráciu okolo 2 μg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močoviny použitím roztoku Zrieďovadlo.

Roztok na kontrolu citlivosti:

[0127]

- Presne sa zriedil Štandardný prípravok na koncentráciu približne 0,06 μg/ml 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny použitím roztoku Zrieďovadlo.

Príprava Vzorky:

[0128]

- Rekonštituovali sa dve liekovky lyofilizovaného tuhého prípravku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny (pripravené v zhode so spôsobom Príkladu 2) pridaním 20 ml vody do každej liekovky, pretrepaním liekovky na rozpustenie tuhej látky a čakaním, kým nezmizli bublinky. Roztok sa preniesol do 1000 ml odmernej banky. Liekovky sa vypláchli najmenej dvakrát roztokom Zrieďovadlo a premývacie roztoky sa preniesli do odmernej banky. Banka sa doplnila na daný objem roztokom Zrieďovadlo.

Chromatografické podmienky:

[0129]

• Systém kvapalinovej chromatografie - napríklad prístroj Waters 2695 (obchodná značka) alebo Agilent 1100 (obchodná značka)

• Kolóna: Waters Xbridge C18 (obchodná značka), 15 cm x 4,6 mm, 3,5 µm alebo ekvivalent

• Teplota kolóny: 40 °C

• Injekčný objem: 20 µl

• Rýchlosť prietoku: 1,0 ml/min.

• Detekcia: UV pri 303 nm

• Čas analýzy: 60 minút

• Mobilná fáza A

• Mobilná fáza B

• Lineárny gradient podľa Tabuľky:

Čas (minúty)	% Mobilná fáza A	% Mobilná fáza B
0	90	10
37	50	50
47	10	90
52	10	90
53	90	10
60	90	10

<u>Vysvetľujúce poznámky</u>

[0130] Pripravil sa HPLC prístroj pumpovaním Mobilnej fázy B cez kolónu, kým sa nezískala stabilná základná línia (to obvykle trvá okolo 30 minút). Chromatografický systém sa znova zrovnovážnil s Mobilnou fázou A (obvykle 10 až 15 minút) pred spustením injekčnej sekvencie.

[0131] Pred spustením behu vzorky sa ubezpečilo, že systém je vhodný na použitie injektovaním blankového zrieďovadla, roztoku na kontrolu citlivosti a štandardného prípravku použitím chromatografických podmienok uvedených vyššie.

Nasledujúce kritéria musia byť splnené pri počiatočnom HPLC nastavení alebo po akejkoľvek významnej zmene systému. Odporúča sa injektovať najmenej jeden blank na kondiciovanie kolóny pred testovaním vhodnosti systému.

Test	Počet injektovaní	Roztok	Kritériá
Blank	1	Zrieďovadlo	Chromatogram podobný ako Obrázky 3 a 4
Signál k šumu	1	Roztok na kontrolu citlivosti	European Pharmacopoeia (EP)/United States Pharmacopoeia (USP) Signál k šumu ≥ 10
Opakovateľnosť	5	Štandardný prípravok	Relatívna štandardná odchýlka ≤ 5,0 %
Retenčný čas	1*		28 až 36 minút
Účinnosť (počet priehradiek)**			Počet priehradiek píku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močoviny ≥ 10000
Asymetria píku (T)**			0,9 ≤ T ≤ 2,0 pre pík 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močoviny
* Použije sa priemer všetkých systémovo vhodných (opakovateľných) injektovaní. ** Pozri dokument United States Pharmacopoeia (USP) pre rovnice výpočtu účinnosti a asymerie píku.			

[0132] Injektoval sa Kontrolný štandardný prípravok podľa chromatografických podmienok uvedených vyššie. Faktor odozvy (vypočítaný z plochy, hmotnosti štandardu, faktora zriedenia a faktora čistoty štandardu) tohto Kontrolného štandardného prípravku musí byť v rámci ± 5 % Štandardného prípravku.

[0133] Po tom, ako bola demonštrovaná vhodnosť systému, sa injektoval blankový roztok, štandardný prípravok a pripravené testované vzorky, nasledované injektovaním štandardného prípravku, použitím chromatografických podmienok uvedených vyššie. Odporúča sa, aby sa neinjektovalo viac ako 6 testovaných vzoriek medzi injketovaním Štandardného prípravku. Pre každé injektovanie (štandard a vzorka), sa meral retenčný čas a plocha píku 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny na každom chromatograme. Pre každé injektovanie vzorky sa tiež merali retenčné časy a plochy píkov prítomných pri injektovaní vzorky, ktoré sa nezjavujú pri injektovaní blanku. Nezahrnuli sa sa gradientové artefakty, ak boli prítomné. Porovnal sa chromatogram injektovaného blanku s chromatogramom vzorky, čím sa určenilo, ktoré píky vo vzorke sú spojené s píkmi blanku a píkmi gradientovými artefaktov. Vypočítalo sa % degradantov a zaznamenali sa jednotlivé degradantové píky, ktoré sú 0,05 % alebo vyššie. Neznáme degradanty sa zaznamenali jednotlivo pomocou ich relatívnych retenčných časov. Známe degradanty sa zaznamenali jednotlivo pomocou názvu.

[0134] Výsledky sú sumarizované v tabuľkách uvedených nižšie.

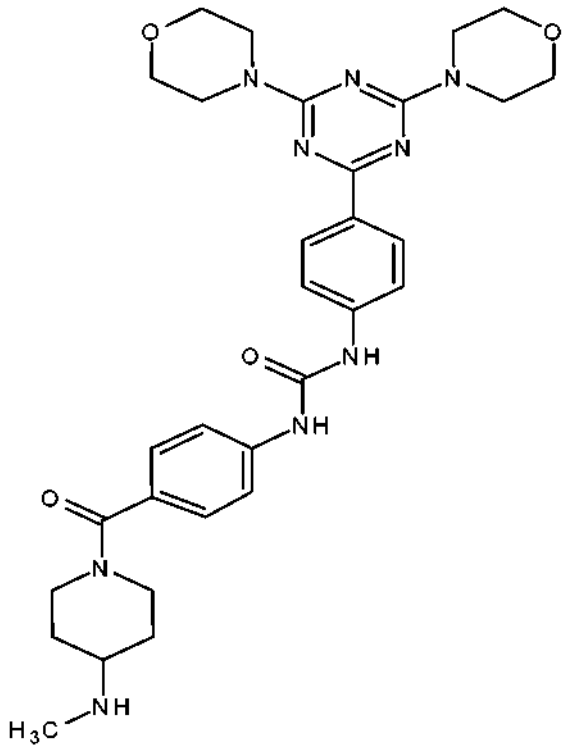
<u>Kľúč</u>

[0135]

- NMT = Nie viac než
- NR = Nezaznamenané
- RRT = Relatívny retenčný čas
- Všetky % sú hmotnostné

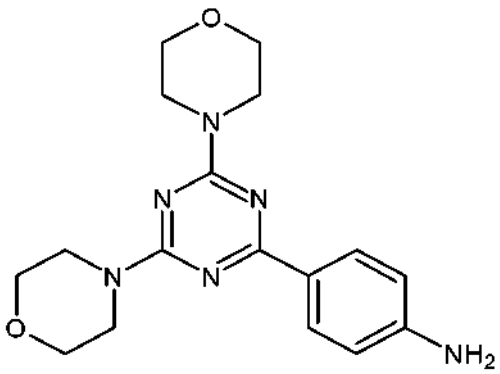
Degradant 1

[0136]



Degradant 2

[0137]



Degradanty 3, 4, 5 a 6

[0138] Tieto sa charakterizovali len pomocou ich RRT.

			25 °C/60% RH			
Časový bod	**Akceptačné kritérium**	**Počiatok**	**6 mesiacov**	**12 mesiacov**	**24 mesiacov**	**36 mesiacov**
Degradant 1	NMT 1,1 %	0,74 %	0,77 %	0,77 %	0,79 %	0,87 %
Degradant 2	NMT 0,5 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %
Degradant 3 RRT 0,86	NMT 0,5 % každý	0,10 %	0,09 %	0,10 %	0,08 %	NR*
Degradant 4 RRT 1,05	NMT 0,5 % každý	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %	0,06 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %
Degradant 5 RRT 1,15	NMT 0,5 % každý	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %	0,07 %	0,06 %	NR*
Degradant 6 RRT 1,42	NMT 0,5 % každý	0,12 %	0,12 %	0,11 %	0,12 %	NR*
Celkové degradanty	**NMT 3,0 %**	**0,96 %**	**0,98 %**	**1,1 %**	**1,1 %**	**0,87 %***

• Degradanty 3, 5 a 6 sa identifikovali ako s postupom spojené nečistoty, ktoré sa nemenili z hľadiska stability a teda sa nezaznamenali v časovom bode 36 mesiacov.

			40 °C/75% RH
Časový bod	**Akceptačné kritérium**	**Počiatok**	**6 mesiacov**
Degradant 1	NMT 1,1 %	0,74 %	0,80 %
Degradant 2	NMT 0,5 %	NMT 0,05 %	NMT 0,05 %
Degradant 3 RRT 0,86	NMT 0,5 % každý	0,10 %	0,09 %
Degradant 6 RRT 1,42	NMT 0,5 % každý	0,12 %	0,12 %
Celkové degradanty	**NMT 3,0 %**	**0,96 %**	**1,0 %**

Záver

[0139] Výsledky ukazujú, že vzorky lyofilizovaného tuhého prípravku, pripraveného v zhode so spôsobom Príkladu 2 v 50 ml čírej liekovke, sú chemicky stabilné počas najmenej 36 mesiacov pri 25 °C/60% RH a počas najmenej 6 mesiacov pri 40 °C/75% RH.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Lyofilizovaný prípravok získateľný sušením vymrazením farmaceutického prípravku vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, alebo jej laktátovú soľ, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 6 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny mliečnej na poskytnutie číreho roztoku; alebo
1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, alebo jej fosfátovú soľ, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.

2. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, alebo jej laktátovú soľ, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 6 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny mliečnej na poskytnutie číreho roztoku.

3. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1 alebo 2, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 6 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny mliečnej na poskytnutie číreho roztoku.

4. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku v koncentrácii roztoku od 2,5 do 5,5 mg/ml.

5. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku v koncentrácii roztoku od 5,0 do 5,5 mg/ml a je prítomné aspoň 2,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej.

6. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 4, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku v koncentrácii roztoku okolo 5 mg/ml.

7. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 6, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku v koncentrácii roztoku okolo 5 mg/ml a je prítomné aspoň 2,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej.

8. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, farmaceutický prípravok vodného roztoku,

ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-di-morfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku okolo 5 mg/ml, a je prítomné aspoň 2,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.

9. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1 alebo 2, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje laktát 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močoviny, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku okolo 5 mg/ml, a je prítomné aspoň 1,5 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.

10. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 8, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku okolo 5 mg/ml, a je prítomné okolo 4,1 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku s pH nie väčším než 3,7.

11. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1 alebo 2, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu mliečnu a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku od 2,5 do 5,5 mg/ml, a je prítomné od viac ako 2,5 do 8,0 molového ekvivalentu kyseliny mliečnej a v množstve dostatočnom na zabezpečenie tvorby číreho roztoku.

12. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, kde sa používa kyselina DL-mliečna, kyselina L-mliečna alebo kyselina D-mliečna vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku.

13. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12, kde sa kyselina DL-mliečna používa vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku.

14. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, alebo jej fosfátovú soľ, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.

15. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 1 alebo 14, farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]-močovinu, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.

16. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 15, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku v koncentrácii roztoku od 3,0 do 3,5 mg/ml.

17. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 15 alebo 16, kde sa vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku používa aspoň 5 molových ekvivalentov kyseliny fosforečnej.

18. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 17, kde sa vo farmaceutickom prípravku vodného roztoku používa 5 až 7 molových ekvivalentov kyseliny fosforečnej.

19. Lyofilizovaný prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, navyše obsahujúci objemové činidlo.

20. Lyofilizovaný prípravok podľa nároku 19, kde objemovým činidlom je manitol.

21. Spôsob prípravy farmaceutického prípravku vodného číreho roztoku pomocou rekonštitúcie alebo zostavenia lyofilizovaného prípravku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, použitím vody alebo vodného roztoku, ktorý obsahuje modifikátor tonicity.

22. Spôsob podľa nároku 21, kde modifikátorom tonicity je dextróza, sacharóza alebo manitol, alebo je to zmes ktorýchkoľvek 2 alebo viacerých z nich.

23. Spôsob podľa nároku 21 alebo 22, ktorý sa nastaví, ak je to potrebné tak, aby mal pH vhodné na intravenózne alebo parenterálne podávanie.

24. Spôsob podľa nároku 23, kde pH je od 3 do 4,5.

25. Farmaceutický prípravok vodného roztoku, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, alebo jej fosfátovú soľ, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]-močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.

26. Farmaceutický prípravok vodného roztoku podľa nároku 25, ktorý obsahuje 1-(4-{[4-(dimetylamino)-piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovinu, kyselinu fosforečnú a vodu, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]karbonyl}fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)-fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku menej než 4 mg/ml a je prítomný dostatok kyseliny fosforečnej na poskytnutie číreho roztoku.

27. Farmaceutický prípravok vodného roztoku podľa nároku 26, kde 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močovina je prítomná v koncentrácii roztoku od 3,0 do 3,5 mg/ml.

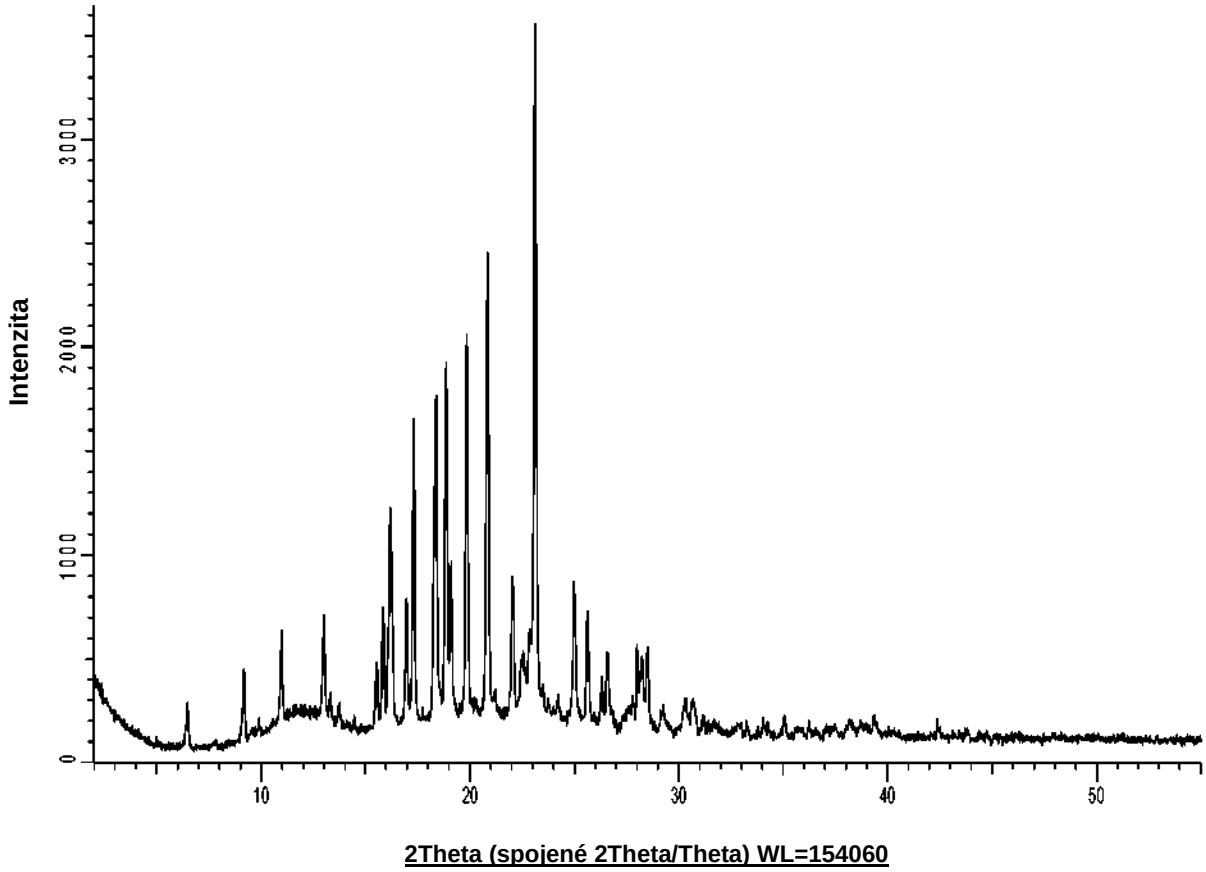
28. Farmaceutický prípravok vodného roztoku podľa nároku 26 alebo 27, kde sa používa aspoň 5 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej.

29. Farmaceutický prípravok vodného roztoku podľa nároku 28, kde sa používa od 5 do 7 molového ekvivalentu kyseliny fosforečnej.

30. Prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 a 25 až 29, na použitie na liečenie rakoviny.

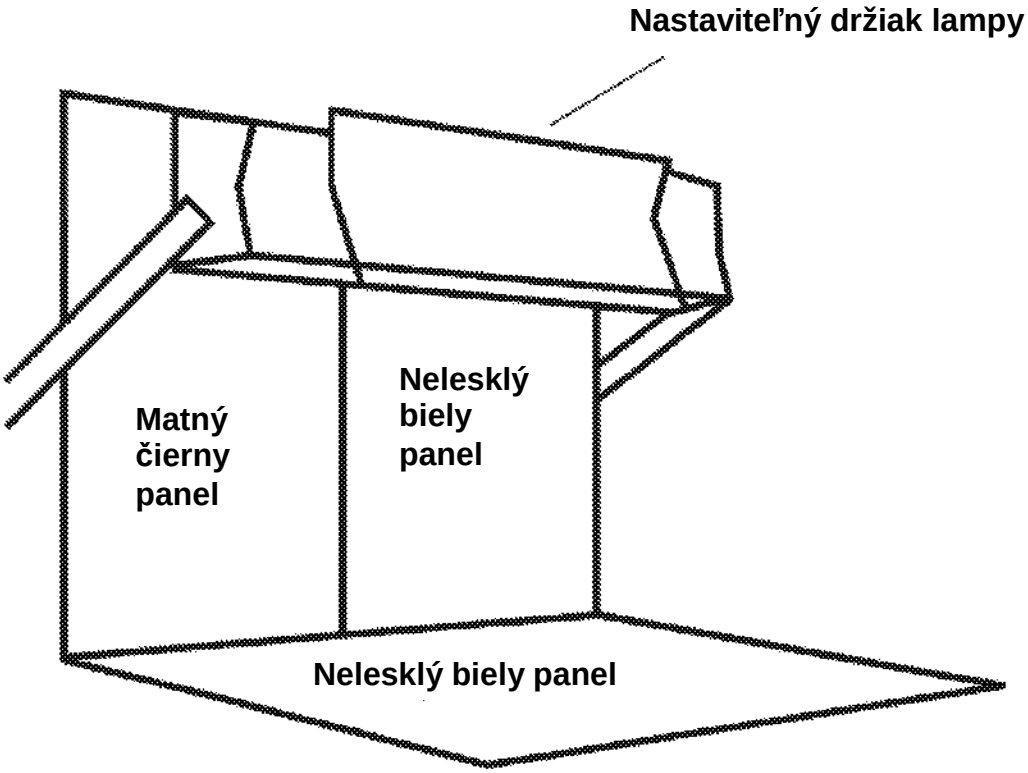
OBR. 1

PXRD záznam kryštalickej formy L-laktátu 1-(4-{[4-(dimetylamino)piperidín-1-yl]-karbonyl}-fenyl)-3-[4-(4,6-dimorfolín-4-yl-1,3,5-triazín-2-yl)fenyl]močoviny z Príkladu 4, Príprava A



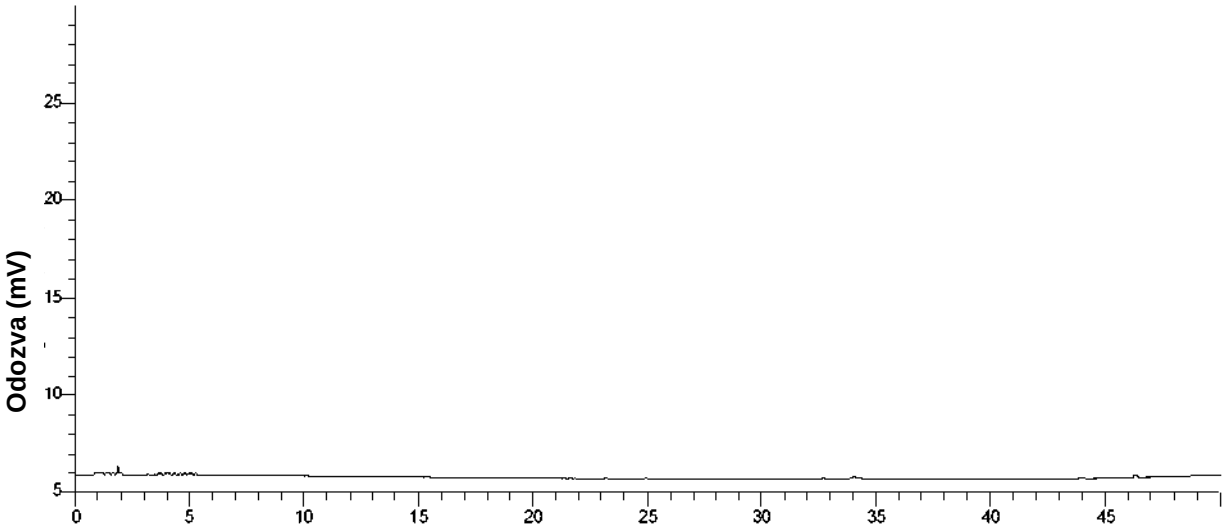
OBR. 2

Z dokumentu European Pharmacopoeia Method 2.9.20: *"Obrázok 2.9.20.-1. - Zariadenie pre viditeľné častice"*



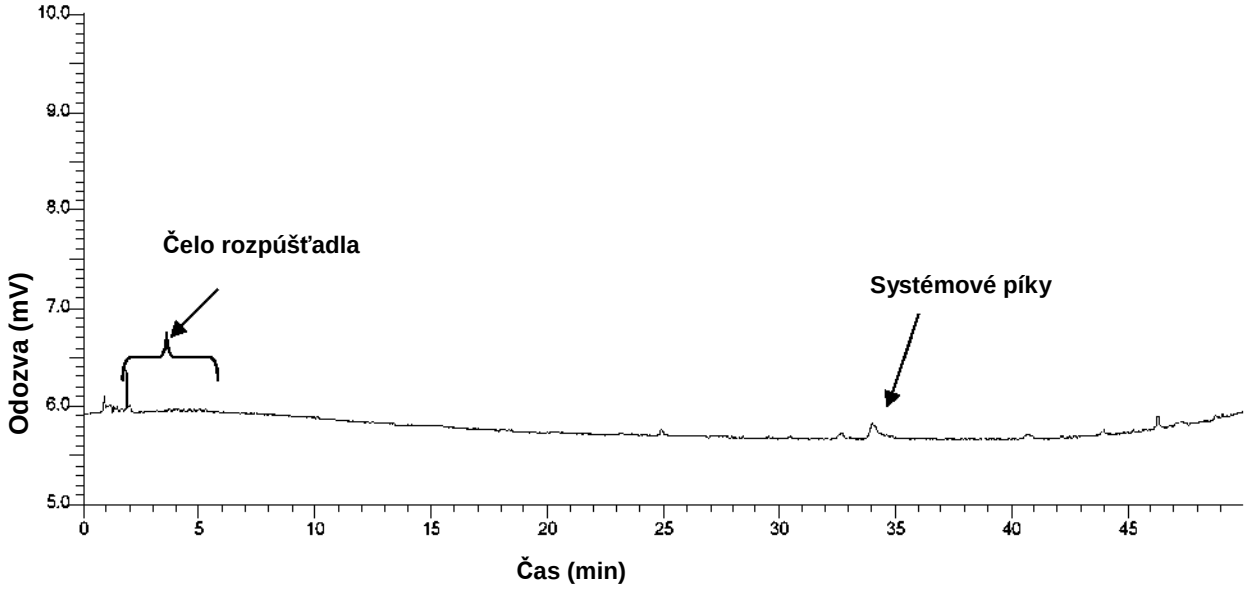
OBR. 3

Chromatogram blankového roztoku (Zrieďovadlo) v úplnej škále



OBR. 4

Expandovaný chromatogram blankového roztoku (Zrieďovadlo)



POZNÁMKA: Pík rozpúšťadla a systémové píky chromatogramu môžu byť závislé od prístroja.