

## OZET

### ORAL MUKOZİT TEDAVİSİ YÖNTEMLERİ

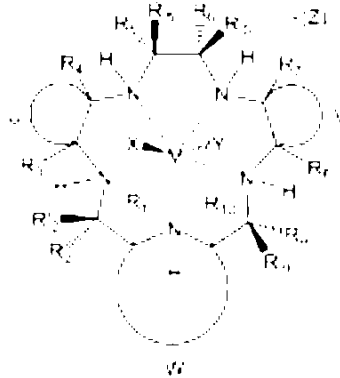
Oral mukozit tedavisine yönelik yöntemler ve kitler açıklanmıştır. Tedavi, buna ihtiyacı olan bir hastaya, farmasötik olarak kabul edilebilir bir formasyondaki Reaktif Oksijen Türü bir tutucu vermeyi içerir.

5

## İSTEMLER

1. İhtiyacı olan deneklerde oral mukozit tedavisinde kullanıma yönelik bir süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada denek radyasyon terapisinden oluşan bir kanser tedavisi almaktadır ve burada süperoksit dismutaz taklitçisi aşağıdaki formülle temsil edilen bir

5 bileşiktir:



burada,

W, bir piridin parçasıdır; ve

10 makrodöngünün iki set iki bitişik karbon atomu, bağımsız olarak, doymuş, kısmen doymuş ya da doymuş olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip U ve V döngüleri ya da heterodöngüleri oluşturur;

ve burada  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin her biri hidrojen, alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, 15 sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino aside eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilir;

burada M, bir geçiş metalinin bir katyonudur;

ve burada X, Y ve Z halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil 20 amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril,

aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril  
 sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik  
 asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril  
 tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre,  
 5 alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid,  
 tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil  
 aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit,  
 aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit,  
 fosfat, tiyofosfat, fosfid, pirofosfid, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin,  
 10 aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil  
 tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkil aril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril  
 ditiyokarbamat, alkil aril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit,  
 hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat,  
 heksafloroantimonat, hipofosfid, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetraalkil borat,  
 15 tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat  
 ve iyon değiştirici reçinelerin anyonları ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan  
 bağımsız olarak seçilir;

ya da X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan  
 türetilen yük nötrleştirilen anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren  
 20 bir gruptan bağımsız olarak seçilir;

ya da X, Y ve Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$   
 bileşenlerinin birine ya da daha fazlasına bağımsız olarak bağlanır;

ve n 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır,

burada “alkil”, tek başına ya da kombinasyon içinde, 1 ila yaklaşık 22 karbon atomu içeren  
 25 düz bir zincir ya da dallı zincir alkil ikamesi anlamına gelir; ve

“aril”, tek başına ya da kombinasyon içinde, isteğe bağlı olarak alkil, sikloalkil, sikloalkenil,  
 aril, heterosiklil, alkoksaril, alkaril, alkoksi, halojen, hidroksil, amin, siyano, nitro, alkiltiyo,  
 fenoksi, eter ve triflorometil arasından seçilen bir ya da daha fazla ikame taşıyan bir fenil ya  
 da naftil ikamesi anlamına gelir.

30 2. İstem 1'e göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada M,  $Mn^{2+}$ ,

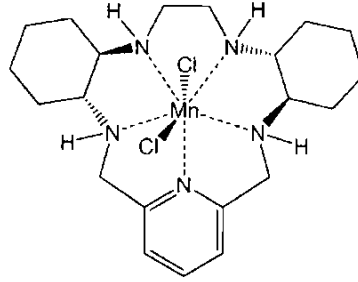
$Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$ , ve  $V^{5+}$  içeren gruptan seçilir.

3. İstem 1'e göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada M,  $Mn^{2+}$ 'dir.

4. İstem 1'e göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada U ve V, trans-sikloheksanil kaynamış halkalardır.

5. İstem 1'in herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin her biri hidrojenidir.

6. İstem 1'e göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada süperoksit dismutaz taklitçisi şu formülle temsil edilen bir bileşiktir:



7. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada kanser tedavisi ayrıca kemoterapiyi içerir.

8. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada süperoksit dismutaz taklitçisi, deneğe, bahsedilen kanser tedavisinden önce, ardından ya da eş zamanlı olarak verilir.

9. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada bahsedilen mukozit, bir insanda kemoterapinin ya da radyasyon tedavisinin bir sonucudur.

10. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada süperoksit dismutaz taklitçisi, deneğe, bahsedilen kanser tedavisinden önce verilir.

11. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada süperoksit dismutaz taklitçisi, deneğe, bahsedilen kanser tedavisinden sonra verilir.
12. 1 ile 6 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım için süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada süperoksit dismutaz taklitçisi, deneğe, bahsedilen kanser tedavisiyle eş zamanlı verilir.

## TARİFNAME

### ORAL MUKOZİT TEDAVİSİ YÖNTEMLERİ

#### BULUŞUN ARKA PLANI

##### 1. Buluşun Alanı

- 5 Bu buluş genel olarak oral mukozit tedavisiyle ve daha özel olarak oral mukozitin bir Reaktif Oksijen Türleri ("ROS") tutucusu ile tedavisine yönelik yöntemlerle ilgilidir. Kompozisyonlar ve yöntemler oral mukozit tedavisinde yararlıdır.

##### 2. İlgili Tekniğin Açıklaması

- Oral ülseratif mukozit, kanser için yaygın, ağrılı, doz sınırlayıcı toksisiteye sahip bir ilaç ve radyasyon tedavisidir (1). Bozukluk oral mukozada, ülseratif lezyonların oluşmasına yol açan bozulma ile karakterize edilir. Granülositopenik hastalarda, mukozite eşlik eden ülserleşmeler, yerli oral bakteriler için, genelde sepsis ya da bakteremiye (2) yol açan sık geçitlerdir. Mukozit, anti-neoplastik ilaç tedavisi alan hastaların üçte birinden fazlasında oluşmaktadır (3). Sıklık ve şiddet, lösemi için indüksiyon terapisi ya da kemik iliği nakli için 15 koşullandırma rejimlerinin çoğu ile tedavi edilen hastalar arasında belirgin düzeyde daha fazladır (4). Bu bireyler arasında, orta ila ciddi mukozit hastaların dörtte üçünden fazlasında oluşabilir. Orta ila ciddi mukozit baş ve boyun tümörleri için radyasyon terapisi alan neredeyse tüm hastalarda oluşur ve tipik olarak 15 Gy kümülatif dozlarda başlar ve sonrasında toplamda total 60 Gy ya da daha fazla dozlara erişildiğinde kötüleşir (1-4).

- 20 Klinik olarak mukozit üç aşamada ilerler:

1. Yerel anestetiklere yanıt verebilen ağrılı mukozal eritem eşliğinde atrofik değişiklikler.
2. Psödomembran oluşumu eşliğinde ağrılı ülserleşme ve iliği baskılayıcı tedavi olduğunda, potansiyel olarak hayatı tehdit eden ve antimikrobiyal terapi gerektiren sepsis.
- 25 Ağrı genellikle parenteral narkotik analjezi gerektiren yoğunluktadır.
3. Anti-neoplastik terapi kesildikten yaklaşık 2 - 3 hafta sonra oluşan spontan iyileşme.

Standart mukozit tedavisi, çoğunlukla palyatiftir ve topikal analjezikler lidokain uygulamasını ve/veya narkotik ve antibiyotiklerin sistemik verilmesini içerir. Günümüzde oral mukozit için onaylanan tek tedavi, molekülün fibroblast büyüme etmeni (FGF) süper ailesinin bir üyesi olan palifermandır (Kepivance). Palifermin'in onayı, hematolojik

5 kanserlerin tedavisi için hematopoetik kök hücre nakillerinden önce koşullandırma rejimlerine giren hastalardaki oral mukozit ile sınırlıdır.

Mukozitin biyolojik bir süreç olarak karmaşıklığı yalnızca yakın zamanda anlaşılmıştır (5-7). Koşulun, oral mukoza hücrelerinin ve dokularının, reaktif oksijen türlerinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin, apoptoz araçlarının ve tükürük ve oral mikrobiyota gibi yerel etmenlerin sıralı

10 bir etkileşimini temsil ettiği öne sürülmüştür. Epitelyal dejenerasyon ve bozulma sonuçta mukozal ülserleşmeye neden olmakla birlikte, görünüşte radyasyonla tetiklenen mukozal toksisite ile ilişkilendirilen erken değişimler endotelyum ve alt mukozanın bağlayıcı dokusunda oluşmaktadır. Örneğin, mukozanın radyasyon alınan 1 hafta içindeki elektron mikroskobu değerlendirmesinde, hem endotelyum hem de bağlayıcı dokuda hasar görülmekte

15 ancak epitelyumda görülmemektedir. Görünüşe göre mukozit gelişiminin genel mekanizması hem radyasyon hem de kemoterapide benzerdir (8).

Yakın zamanda bir süperoksit dismutaz taklitçisi olan M40403'ün enflamasyonun hayvan modellerinde (Salvemini ve diğerleri, Science 286:304-306,1999), ve daha özel olarak bir romatoid artrit hayvan modelinde (Salvemini ve diğerleri, Arthritis & Rheumatism 44:2909-

20 2921, 2001) etkili olduğu gösterilmiştir.

US 2003/050297 A1'de, aktif madde olarak süperoksit dismutaz taklitçileri kullanan kanser tedavisi yöntemleri ve bu yöntemlerde kullanıma yönelik bileşikler ve kompozisyonlar açıklanmaktadır.

Salvemini, D. ve diğerleri *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2002 (Mayıs), 1(5), 367-374,

25 süperoksit dismutazın hücre içindeki rolüne bir genel bakış sunmakta ve ayrıca M40403 gibi süperoksit dismutaz taklitçilerini açıklamaktadır.

Di Paola, R. ve diğerleri *European Journal of Pharmacology*, 2005, 516(2), 151-157, M40403'ün deneysel periodontit tedavisinde ileriye dönük kullanımını tartışmaktadır.

Cuzzocrea, S. ve diğerleri *European Journal of Pharmacology*, 2001, 432(1), 79-89,

30 M40403'ün kolitin bir kemirgen modelindeki koruyucu etkilerini tartışmaktadır.

US 2002/0128248 A1, M40403 gibi süperoksit dismutaz taklitçilerini içeren farmasötik kompozisyonları ve inflamatuvar hastalık, özellikle eklem iltihabı tedavisinde bu gibi kompozisyonları kullanan yöntemleri açıklamaktadır.

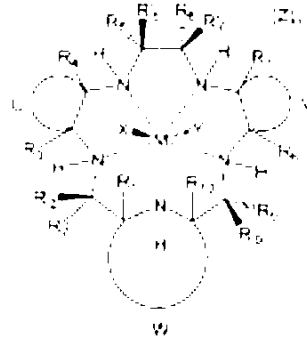
5 WO 2005/042718 A2, ağrıyı tedavi etmeye, önlemeye, tersine çevirmeye ya da durdurmaya yönelik kompozisyonları ve yöntemleri açıklamaktadır.

McFadden, S.L. ve diğerleri *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, 186(1), 46-54, M40403'ün gentamisin ve sisplatin toksikolojisine karşı koruyucu özelliklerini açıklamaktadır.

10 Bununla birlikte, M40403 kullanılarak oral mukozit tedavisi ne rapor edilmiştir ne de önerilmiştir.

### BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

İhtiyacı olan deneklerde oral mukozit tedavisinde kullanıma yönelik bir süperoksit dismutaz taklitçisi olup, burada denek radyasyon terapisinden oluşan bir kanser tedavisi almaktadır ve burada süperoksit dismutaz taklitçisi aşağıdaki formülle temsil edilen bir bileşiktir:



15

burada,

W, ikameli ya da ikamesiz bir piridin parçasıdır; ve

makrodöngünün iki set iki bitişik karbon atomu, bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip U ve V döngüleri ya da heterodöngüleri oluşturur;

20

ve burada  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin her biri, hidrojen, alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino asitlere bağlanan radikallerden oluşan bir gruptan bağımsız olarak seçilir;

burada M, bir geçiş metalinin bir katyonudur;

ve burada X, Y ve Z halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril, aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkil aril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkil aril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, heksafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetraalkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değiştirici reçinelerin anyonları ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir;

ya da X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan türetilen yük nötrleştirici anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir;

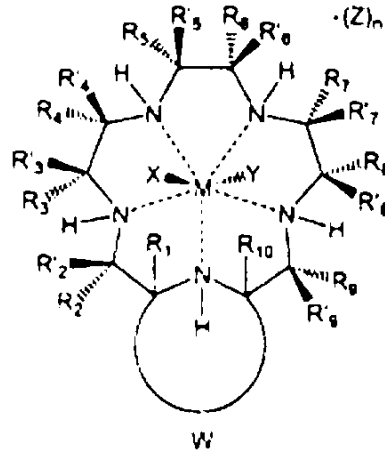
ya da X, Y ve Z, şunlardan birine ya da daha fazlasına bağımsız olarak eklenir;  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$ ;

ve n 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır,

5 burada “alkil”, tek başına ya da kombinasyon içinde, 1 ila yaklaşık 22 karbon atomu içeren düz bir zincir ya da dallı zincir alkil ikamesi anlamına gelir; ve

“aril”, tek başına ya da kombinasyon içinde, isteğe bağlı olarak alkil, sikloalkil, sikloalkenil, aril, heterosiklil, alkoksiaril, alkaril, alkoksi, halojen, hidroksil, amin, siyano, nitro, alkiltiyo, fenoksi, eter ve triflorometil arasından seçilen bir ya da daha fazla ikame taşıyan bir fenil ya da naftil ikamesi anlamına gelir.

10 Ayrıca şu formül ile temsil edilebilecek bir süperoksit dismutaz taklitçisi de açıklanmıştır:



burada

(i)  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin her biri bağımsız olarak:

15 (i<sup>a</sup>) hidrojen; ya da

(i<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve [alfa]-karbon ya da [alfa]-amino asitlere eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da

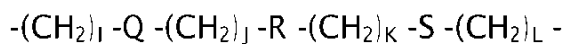
(i<sup>c</sup>)  $-OR^{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-COR_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-CONR_{11}R_{12}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-SOR_{11}$ ,  $-SO_2R_{11}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ , ve  $\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça, burada  $R_{11}$  ve  $R_{12}$  bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

(ii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ya da  $R'_1$  ve  $R_2$  ya da  $R'_2$ ,  $R_3$  ya da  $R'_3$  ve  $R_4$  ya da  $R'_4$ ,  $R_5$  ya da  $R'_5$  ve  $R_6$  ya da  $R'_6$ ,  $R_7$  ya da  $R'_7$  ve  $R_8$  ya da  $R'_8$ ,  $R_9$  ya da  $R'_9$  ve  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(iii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ve  $R'_1$ ,  $R_2$  ve  $R'_2$ ,  $R_3$  ve  $R'_3$ ,  $R_4$  ve  $R'_4$ ,  $R_5$  ve  $R'_5$ ,  $R_6$  ve  $R'_6$ ,  $R_7$  ve  $R'_7$ ,  $R_8$  ve  $R'_8$ ,  $R_9$  ve  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(iv) isteğe bağlı olarak,  $R_{10}$  ya da  $R'_{10}$  ve  $R_1$  ya da  $R'_1$ ,  $R_2$  ya da  $R'_2$  ve  $R_3$  ya da  $R'_3$ ,  $R_4$  ya da  $R'_4$  ve  $R_5$  ya da  $R'_5$ ,  $R_6$  ya da  $R'_6$  ve  $R_7$  ya da  $R'_7$ , ya da  $R_8$  ya da  $R'_8$  ve  $R_9$  ya da  $R'_9$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

(v) isteğe bağlı olarak,  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin makrodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için bağlanabilir:



burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve  
 5 fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

(vi) yukarıdaki (i) ile (v) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

burada

10 M, bir geçiş metalidir;

X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril,  
 15 aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat,  
 20 bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat,  
 25 aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, heksafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat  
 30 ve iyon değiştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

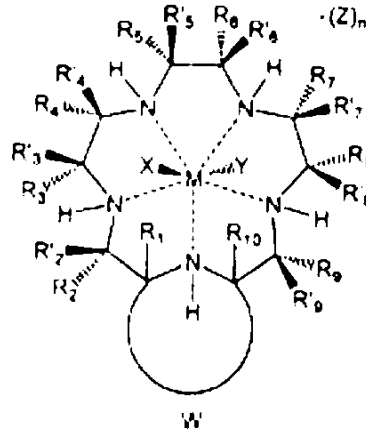
X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan türetilen yük nötrleştirilen anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

- 5 X, Y ve Z  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin birine ya da daha fazlasına bağımsız olarak bağlanır; ve

n 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır.

Tercihen, M,  $Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{6+}, Mn^{7+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Fe^{4+}, Fe^{6+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Cu^{1+}, Cu^{2+}, V^{2+}, V^{3+}, V^{4+}$  ve  $V^{5+}$  içeren gruptan seçilir.

Ayrıca şu formül ile temsil edilebilecek bir süperoksit dismutaz taklitçisi de açıklanmıştır:



10

burada

- (i) makrodöngünün bir nitrojeni ve nitrojenin bağlandığı iki bitişik karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan nitrojen içeren, 2 ila 20 karbon atomuna sahip bir heterodöngü W oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve
- 15

- (ii)  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinden biri ya da daha fazlası bağımsız olarak:

(ii<sup>a</sup>) hidrojen; ya da

(ii<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino asitlere eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da

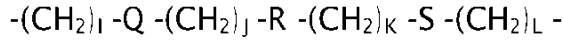
(ii<sup>c</sup>) -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -COR<sub>11</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>11</sub>, -SOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -OP(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), ve  $\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça, burada R<sub>11</sub> ve R<sub>12</sub> bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

10 (iii) isteğe bağlı olarak, R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> ya da R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ya da R'<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> ya da R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ya da R'<sub>5</sub> ve R<sub>6</sub> ya da R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ya da R'<sub>7</sub> ve R<sub>8</sub> ya da R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ya da R'<sub>9</sub> ve R<sub>10</sub> ile bunların bağlandığı karbon atomları bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

15 (iv) isteğe bağlı olarak, R<sub>2</sub> ve R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ve R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ve R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ve R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> ve R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ve R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> ve R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ve R'<sub>9</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

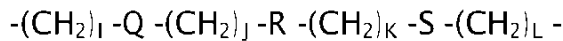
20 (v) isteğe bağlı olarak, R<sub>2</sub> ya da R'<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub> ya da R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ya da R'<sub>4</sub> ve R<sub>5</sub> ya da R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> ya da R'<sub>6</sub> ve R<sub>7</sub> ya da R'<sub>7</sub>, ya da R<sub>8</sub> ya da R'<sub>8</sub> ve R<sub>9</sub> ya da R'<sub>9</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ile bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

25 (vi) isteğe bağlı olarak, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, ve R<sub>10</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, ve R<sub>10</sub> bileşenlerinin makrodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için bağlanabilir:



burada

- I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve
- 5 heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfenil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından oluşan bir gruptan bağımsız olarak seçilebilir; ve
- 10 (vii) isteğe bağlı olarak,  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası, şu formülle temsil edilen bir şerit oluşturmak için W heterodöngüsünün bir atomuna bağlanabilir:



burada

- 15 I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfenil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz,
- 20 silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

(viii) yukarıdaki (i) ile (vii) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

burada

M, bir geçiş metalidir;

- 25 X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit,

siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril, aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, heksafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değiştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

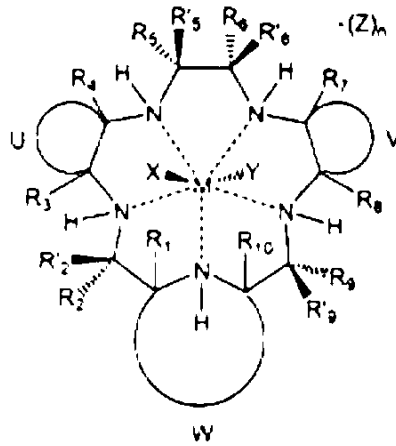
X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan türetilen yük nötrleştirilen anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

X, Y ve Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bileşenlerinin birine ya da daha fazlasına bağımsız olarak bağlanır; ve

n 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır.

Tercihen, M;  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$  ve  $V^{5+}$  içeren gruptan seçilir ve W, ikameli ya da ikamesiz bir piridin parçasıdır.

Ayrıca şu formül ile temsil edilebilecek bir süperoksit dismutaz taklitçisi de açıklanmıştır:



burada

- (i) makrodöngünün bir nitrojeni ve nitrojenin bağlandığı iki bitişik karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan nitrojen içeren, 2 ila 20 karbon atomuna sahip bir heterodöngü W oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve
- (ii) makrodöngünün iki set iki bitişik karbon atomu, bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip U ve V döngüleri ya da heterodöngüleri oluşturur; ve
- (iii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bağımsız olarak:
- (iii<sup>a</sup>) hidrojen; ya da
- (iii<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino asitlere eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da
- (iii<sup>c</sup>)  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-COR_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-CONR_{11}R_{12}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-SOR_{11}$ ,  $-SO_2R_{11}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ , ve

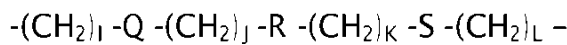
$\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça, burada  $R_{11}$  ve  $R_{12}$  bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

(iv) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ve  $R_2$  ya da  $R'_2$ ,  $R_5$  ya da  $R'_5$  ve  $R_6$  ya da  $R'_6$ ,  $R_9$  ya da  $R'_9$  ve  $R_{10}$  ile bunların bağlandığı karbon atomları bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, 5 kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(v) isteğe bağlı olarak,  $R_2$  ve  $R'_2$ ,  $R_5$  ve  $R'_5$ ,  $R_6$  ve  $R'_6$ , ve  $R_9$  ve  $R'_9$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya 10 da heterodöngü oluşturur; ve

(vi) isteğe bağlı olarak,  $R_2$  ya da  $R'_2$  ve  $R_3$ ,  $R_4$  ve  $R_5$  ya da  $R'_5$ ,  $R_6$  ya da  $R'_6$  ve  $R_7$ , ya da  $R_8$  ve  $R_9$  ya da  $R'_9$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ile bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan 15 nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

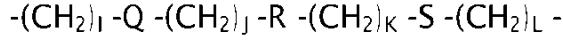
(vii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$ , bileşenlerinin maksodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan 20 farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için bağlanabilir:



burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, 25 aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfinitil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir; ve

(viii) isteğe bağlı olarak,  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası, şu formülle temsil edilen bir şerit oluşturmak için U, V ve W heterodöngülerinin bir atomuna bağlanabilir:



5 burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve  
 10 fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

(ix) yukarıdaki (i) ile (viii) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

burada

15 M, bir geçiş metalidir;

X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril,  
 20 aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat,  
 25 bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril

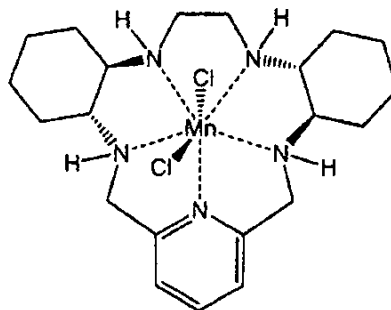
karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, heksafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değiştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan türetilen yk ntrleştiren anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

X, Y ve Z,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bileşenlerinin birine ya da daha fazlasına bağımsız olarak bağlanır; ve

n 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır.

Tercihen, M;  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$ , ve  $V^5$  içeren gruptan seçilir. Buluşun başka bir yönüne göre, U ve V, 3 ila 20 karbon atomuna sahip doygun sikloalkil heterodngler, tercihen 4 ila 10 karbon atomuna sahip doygun sikloalkil heterodngler ve daha tercih edileni, U ve V, trans-sikloheksanil kaynamış halkalardır. Yine mevcut buluşun başka bir yönünde, W, ikameli ya da ikamesiz bir piridin parçası, daha tercih edileni, U ve V trans-sikloheksanil kaynamış halkalar ve W, ikameli bir piridin parçasıdır. Tercihen, süperoksit dismutaz taklitçisi şu formülle temsil edilebilir:



Ayrıca ROS tutucusunun en fazla 0,015 mg/kg ya da tercihen en fazla 2 mg/kg'lık bir miktarda verilebileceği tartışılmıştır. Ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilir formülasyonun, farmasötik olarak kabul edilebilir bir oral formülasyon olduğu ve ilacı verme

yönteminin oral yolla olduğu da tartışılmıştır. Tercihen, hasta bir insan hastadır ve oral mukozit, kemoterapi ya da radyasyon tedavisinin bir sonucudur.

Ayrıca bir kanserin tedavisine yönelik bir yöntem açıklanmıştır, buna göre yöntem şunları içermektedir: a) kanser tedavisine ihtiyaç duyan bir deneğe bir süperoksit dismutaz taklitçisi içeren farmasötik bir kompozisyon vermek; ve b) deneğe etkili miktarda kanser tedavisi vermek, burada süperoksit dismutaz taklitçisi denekteki oral mukoziti önler ya da azaltır. Kanser tedavisi radyasyon tedavisinden ve kemoterapiden oluşabilir. Bahsedilen kanser tedavisi yönteminde, süperoksit dismutaz taklitçisi reaktif oksijen türü bir tutucu olabilir ve farmasötik kompozisyon ayrıca, amifostin ve N-asetilsistein içeren gruptan seçilen en azından bir ilave reaktif oksijen türü tutucu içerebilir. Ek olarak, bir kanser tedavisi yöntemi ayrıca, en azından bir doğal oluşan antioksidan yolunu kontrol eden bir ya da daha fazla genin ekspresyonunu artıran en az bir transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu yukarı yönde regüle eden farmasötik bir kompozisyonun verilmesini de içerebilir. En az bir transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu yukarı yönde regüle eden kompozisyon palifermin, ve yukarı yönde regüle edilen transkripsiyon faktörü Nrf-2 olabilir.

Ayrıca oral mukozitin tedavisi için bir kit sunulabileceği de tartışılmıştır, buna göre kit şunları içermektedir: (a) bir ROS tutucu, burada ROS tutucu bir süperoksit dismutaz olabilir; (b) kemoterapötik bir madde içeren gruptan seçilen ilave bir farmasötik bileşik; (c) süperoksit dismutaz taklitçisi olmayan bir radikal tutucu; ve (d) süperoksit dismutaz kanser tedavisine ihtiyacı olan bir deneğe vermeye ilişkin talimatlar. Bir kemoterapötik madde, tüm-trans retinoik asit, azasitidin, azatiyoprin, bleomisin, karboplatin, kapesitabin, sisplatin, klorambusil, siklofosfamid, sitarabin, daunorubisin, dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin, epotilon, etoposid, florourasil, gemitabine, hidroksiüre, idarubisin, imatinib, mekloretemin, merkaptopürin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin, paklitaksel, pemetreksed, teniposid, tiguinin, valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin içeren gruptan seçilebilir. Süperoksit dismutaz taklitçisi olmayan bir radikal tutucu amifostin ve N-asetilsistein içeren gruptan seçilebilir. Bir süperoksit dismutaz taklitçisi M40403 olabilir.

Mevcut buluşun bu ve diğer özellikleri, yönleri ve avantajları aşağıdaki açıklama, örnekler ve ekteki istemler ışığında daha iyi anlaşılacaktır.

## BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

### Kısaltmalar ve Tanımlar

Buluşun anlaşılmasını kolaylaştırmak için burada kullanılan bir dizi terim ve kısaltma aşağıda açıklanmıştır:

- 5 “Alkenil” terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, bir ya da daha fazla çift bağa sahip bir alkil ikamesi anlamına gelmektedir. Bu gibi alkenil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, etenil, propenil, 1-butenil, cis-2-butenil, trans-2-butenil, izo-butenil, cis-2-pentenil, trans-2-pentenil, 3-metil-1-butenil, 2,3-dimethyl-2-butenil, 1-pentenil, 1-heksenil, 1-oktenil, desenil, dodesenil, tetradesenil, heksadesenil, cis- ve trans-9-oktadesenil, 1,3-pentadienil, 2,4-pentadienil, 2,3-pentadienil, 1,3-heksadienil, 2,4-heksadienil, 5,8,11,14-eikosatetraenil, ve 9,12,15-oktadekatrienil yer alır.

- 15 “Alkil” terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, 1 ila yaklaşık 22 karbon atomu, tercihen 1 ila 18 karbon atomu ve en tercih edileni 1 ila 12 karbon atomu içeren düz bir zincir ya da dallı zincir alkil ikamesi anlamına gelir. Bu gibi ikamelerin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, izo-amil, heksil, oktil, nonil, desil, dodesil, tetradesil, heksadesil, oktadesil ve eikosil yer alır.

- 20 “Alkilsikloalkil” ve “alkenilsikloalkil” terimleri, yukarıda tanımlandığı şekilde bir alkil ya da alkenil ikamesi ile ikame edilen yukarıda tanımlanan bir sikloalkil ikamesi anlamına gelir. Alkilsikloalkil ve alkenilsikloalkil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, 2-etilsiklobutil, 1-metilsiklopentil, 1-heksilsiklopentil, 1-metilsikloheksil, 1-(9-oktadesenil)siklopentil ve 1-(9-oktadesenil)sikloheksil yer alır.

- 25 “Alkilsikloalkenil” ve “alkenilsikloalkenil” terimleri, yukarıda tanımlandığı şekilde bir alkil ya da alkenil ikamesi ile ikame edilen yukarıda tanımlanan bir sikloalkenil ikamesi anlamına gelir. Alkilsikloalkenil ve alkenilsikloalkenil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, 1-metil-2-siklopentil, 1-heksil-2-siklopentenil, 1-etil-2-sikloheksenil, 1-butil-2-sikloheksenil, 1-(9-oktadesenil)-2-sikloheksenil ve 1-(2-pentenil)-2-sikloheksenil yer alır.

“Alkinil” terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, bir ya da daha fazla üç bağa sahip bir alkil ikamesi anlamına gelmektedir. Bu gibi alkinil gruplarının örnekleri arasında, sınır teşkil

etmemek kaydıyla, etinil, propinil (propargil), 1-butilil, 1-oktinil, 9-oktadesinil, 1,3-pentadinil, 2,4-pentadinil, 1,3-heksadinil ve 2,4-heksadinil yer alır.

5 "Aralkil" terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, bir hidrojen atomunun yukarıda açıklandığı üzere, benzil, 2-feniletil vb. bir aril ikamesi ile değiştirildiği, yukarıda açıklanan şekilde bir alkil ya da sikloalkil ikamesi anlamına gelmektedir.

10 "Aril" terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, isteğe bağlı olarak alkil, sikloalkil, sikloalkenil, aril, heterodöngü, alkoksaril, alkaril, alkoksi, halojen, hidroksi, amin, siyano, nitro, alkiltiyo, fenoksi, eter, triflorometil vb. arasından seçilen bir ya da daha fazla ikameyi taşıyan fenil, p-tolil, 4-metoksifenil, 4-(tert-butoksi)fenil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 4-hidroksifenil, 1-naftil, 2-naftil gibi bir fenil ya da naftil ikamesi anlamına gelmektedir.

"Sikloalkenil" terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, bir ya da daha fazla çift bağa sahip bir sikloalkil ikamesi anlamına gelmektedir. Sikloalkenil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, siklopentenil, sikloheksenil, siklooktenil, siklopentadienil, sikloheksadienil ve siklooktadienil yer alır.

15 "Döngüsel", "döngü" ya da "siklil" terimleri, 3 ila 20 karbon atomu, tercihen 5 ila 10 karbon atomu içeren, heterodöngüsel olabilen bir halka yapısı anlamına gelmektedir. Döngüsel, döngü ya da siklil ayrıca birden fazla halka içerebilir.

20 "Sikloalkenilalkil" terimi, yukarıda tanımlandığı üzere bir sikloalkenil ikamesi ile ikame edilen yukarıda tanımlanan bir alkil ikamesidir. Sikloalkenilalkil ikamelerin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, 2-sikloheksen-1-ilmetil, 1-siklopenten-1-ilmetil, 2-(1-sikloheksen-1-il)etil, 3-(1-siklopenten-1-il)propil, 1-(1-sikloheksen-1-ilmetil)pentil, 1-(1-siklopenten-1-il)heksil, 6-(1-sikloheksen-1-il)heksil, 1-(1-siklopenten-1-il)nonil ve 1-(1-sikloheksen-1-il)nonil yer alır.

25 "Sikloalkil" terimi, tek başına ya da kombinasyon içinde, 3 ila yaklaşık 10, tercihen 3 ila yaklaşık 8, ve en tercih edileni 3 ila yaklaşık 6 karbon atomu içeren bir sikloalkil radikali anlamına gelmektedir. Bu gibi sikloalkil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, siklooktil ve perhidronaftil yer alır.

“Sikloalkilalkil” terimi, yukarıda tanımlandığı üzere bir sikloalkil ikamesi ile ikame edilen yukarıda tanımlanan bir alkil ikamesidir. Sikloalkilalkil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, sikloheksilmetil, siklopentilmetil, (4-izopropilsikloheksil)metil, (4-t-butil-sikloheksil)metil, 3-sikloheksilpropil, 2-sikloheksilmetilpentil, 3-siklopentilmetilheksil, 1-(4-neopentilsikloheksil)metilheksil ve 1-(4-izopropilsikloheksil)metilheptil yer alır.

“Sikloalkilsikloalkil” terimi, yukarıda tanımlandığı üzere başka bir sikloalkil ikamesi ile ikame edilen yukarıda tanımlanan bir sikloalkil ikamesidir. Sikloalkilsikloalkil ikamelerinin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, sikloheksilsiklopentil ve sikloheksilsikloheksil yer alır.

“Halid” terini klorid, florid, iyodid ya da bromid anlamına gelmektedir.

“Heterodöngüsel”, “heterodöngü” ya da “heterosiklil” terimi, halka içinde karbona ek olarak en azından başka tür bir atom içeren bir döngüsel, döngü ya da siklil anlamına gelmektedir. Bu gibi atomlar arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, nitrojen, oksijen ve sülfür yer alır. Heterodöngüsel ayrıca birden fazla halka içerebilir. Heterodöngüsellerin örnekleri arasında, sınır teşkil etmemek kaydıyla, pirrolidinil, piperidil, imidazolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiyenil, furil, tiyenil, piridil, kuinolil, izokuinolil, piridazinil, pirazinil, indolil, imidazolil, oksazolil, tiyazolil, pirazolil, piridinil, benzoksadiazolil, benzotiyadiazolil, triyazolil ve tetrazolil grupları yer alır.

“Nitrojen içeren heterodöngü” terimi, halkanın 2 karbonunun ve bir nitrojeninin on beş üyeli makrodöngüsel ligand ile paylaşıldığı bir halka yapısı anlamına gelir. Nitrojen içeren heterodöngü 2 ila 20, tercihen 4 ila 10 karbon atomu içerebilir, ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, ve ayrıca, halkanın, aynı zamanda on beş üyeli makrodöngüsel ligandın bir parçası olmayan kısmında nitrojen, oksijen ve/veya sülfür atomları içerebilir.

“Oral mukoza” terimi ayrıca stomatit, küçük bağırsak titleri, büyük bağırsak titleri, proktit ve tüm gastrointestinal yolun mukoza astarını etkileyen benzer koşulları ve ilgili koşulları da içerecektir.

"R grupları" terimi, makrodöngünün karbon atomlarına bağlanan "R" olarak belirtilen çeşitli ikameler grubu anlamına da gelir, ör.  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$ .

"Doygun, kısmen doymuş ya da doymuş olmayan döngü ya da heterodöngü" terimi, halkanın 2 karbonunun aynı zamanda, başka bir çift bağ ile konjuge olabilecek ya da olamayacak çift bağlar (doymuş bir halka yapısı durumunda) ya da en azından bir çift bağ içermediği on beş üyeli makrodöngüsel ligandın bir parçası olduğu kaynamış bir halka yapısı anlamına gelmektedir. Halka yapısı, heterodöngüsel olabilecek, 3 ila 20 karbon atomu, tercihen 5 ila 10 karbon atomu içerebilir. Döngüsel ayrıca birden fazla halka içerebilir.

10 Ek olarak aşağıdaki kısaltmalar aşağıdaki anlamlara sahiptir:

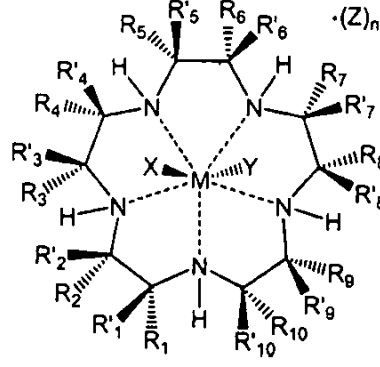
|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| AUC           | Eğri altında alan                   |
| bid           | Günde iki kez                       |
| FGF           | Fibroblast büyüme faktörü           |
| g, mg, ml, kg | Gram, miligram, mililitre, kilogram |
| Gy            | Gray                                |
| ip            | İntraperitoneal                     |
| ma            | Miliamper                           |
| mM            | Milimolar                           |
| mm, cm        | Milimetre, santimetre               |
| SEM           | Standart ortalama hata              |
| top           | Topikal                             |

## Oral Mukozit Tedavisi Yöntemleri

Mevcut buluş oral mukozit tedavisinde bir ROS tutucu verilmesini içermektedir. Mevcut buluşun bir ROS tutucusu süperoksit radikali  $O_2$ 'nin moleküler oksijen ve hidrojen perokside dönüşümünü katalize eden, proteinaköz olmayan bir molekül olan bir süperoksit dismutaz taklitçisidir. Böyle bir molekül, yerleşik bir süperoksit dismutaz enzimi gibi, enflamasyon gibi oksidatif stresleri kapsayan süperoksit radikalinden kaynaklanan hastalıklarda bulunan

hücre yaralanmasını azaltabilir (Salvemini ve diğerleri, Arthritis & Rheumatism 44:2909-2921, 2001). Mevcut buluşun ROS tutucuları pentaaza-makrodöngüsel kompleksler ve daha özel olarak şu belgelerde açıklanan kompozisyonlar olabilir; ABD Patent No. 5.610.293, 5.637.578, 5.874.421, 5.976.498, 6.084.093, 6.180.620, 6.204.259, 6.214.817, 6.245.758, 5 6.395.725, ve 6.525.041; bunların her biri burada bütün haliyle referans olarak koyulmuştur.

Mevcut buluşun süperoksit dismutaz taklitçileri aşağıdaki formülle temsil edilebilir:



burada

(i)  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bağımsız olarak:

(i<sup>a</sup>) hidrojen; ya da

(i<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino asitler heterosiklile eklenen radikallerden

oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da

(i<sup>c</sup>)  $-OR_{11}, -NR_{11}R_{12}, -COR_{11}, -CO_2R_{11}, -CONR_{11}R_{12}, -SR_{11}, -SOR_{11}, -SO_2R_{11}, -SO_2NR_{11}R_{12}, -N(OR_{11})(R_{12}), -P(O)(OR_{11})(OR_{12}), -P(O)(OR_{11})(R_{12}), -OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ , ve  $\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça, burada  $R_{11}$  ve  $R_{12}$  bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

(ii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ya da  $R'_1$  ve  $R_2$  ya da  $R'_2$ ,  $R_3$  ya da  $R'_3$  ve  $R_4$  ya da  $R'_4$ ,  $R_5$  ya da  $R'_5$  ve  $R_6$  ya da  $R'_6$ ,  $R_7$  ya da  $R'_7$  ve  $R_8$  ya da  $R'_8$ ,  $R_9$  ya da  $R'_9$  ve  $R_{10}$  ya da  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak

ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(iii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ve  $R'_1$ ,  $R_2$  ve  $R'_2$ ,  $R_3$  ve  $R'_3$ ,  $R_4$  ve  $R'_4$ ,  $R_5$  ve  $R'_5$ ,  $R_6$  ve  $R'_6$ ,  $R_7$  ve  $R'_7$ ,  $R_8$  ve  $R'_8$ ,  $R_9$  ve  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara

- 5 bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(iv) isteğe bağlı olarak,  $R_{10}$  ya da  $R'_{10}$  ve  $R_1$  ya da  $R'_1$ ,  $R_2$  ya da  $R'_2$  ve  $R_3$  ya da  $R'_3$ ,  $R_4$  ya da  $R'_4$  ve  $R_5$  ya da  $R'_5$ ,  $R_6$  ya da  $R'_6$  ve  $R_7$  ya da  $R'_7$ , ya da  $R_8$  ya da  $R'_8$  ve  $R_9$  ya da  $R'_9$

- 10 bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

- 15 (v) isteğe bağlı olarak,  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin makrodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için bağlanabilir:

- 20  $-(CH_2)_I-Q-(CH_2)_J-R-(CH_2)_K-S-(CH_2)_L-$

burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve

- 25 heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfenil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

(vi) yukarıdaki (i) ile (v) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

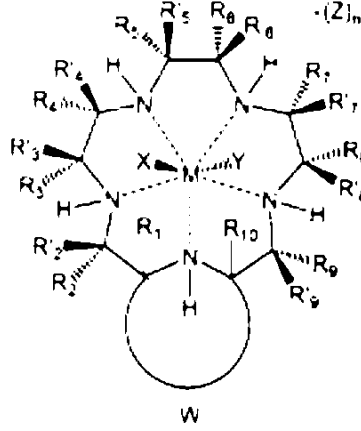
Böylece, mevcut buluşta yararlı olan pentaaza-makrodöngüsel ligand kompozisyonları ikameli ya da ikamesiz R gruplarının, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan döngüsellerin, heterodöngüsellerin, nitrojen içeren heterodöngülerin ya da yukarıda tanımlandığı gibi şeritlerin herhangi bir kombinasyonuna sahip olabilir.

- 5 M, bir geçiş metali, tercihen  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$ , ya da  $V^{5+}$  olabilir. X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidroksa, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat,
- 10 alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril, aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil
- 15 aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil
- 20 karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, hekzafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat,
- 25 sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değiştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilebilir; ya da

X, Y ve Z ligand koordine eden herhangi bir monodentat ya da polidentattan türetilen yük nötrleştirilen anyonları ve bir ligand sistemini ve bunların ilgili anyonunu içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilir; ya da

- 30 X, Y ve Z;  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  ve  $R'_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlasına bağımsız olarak bağlanır. n, tercihen 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır.

Alternatif olarak, süperoksit dismutaz taklitçisi şu formülle temsil edilebilir:



burada

- (i) makrodöngünün bir nitrojeni ve nitrojenin bağlandığı iki bitişik karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doymuş, kısmen doymuş ya da doymuş olmayan nitrojen içeren, 2 ila 20 karbon atomuna sahip bir heterodöngü W oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve
- 5 (ii)  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası bağımsız olarak:
- (ii<sup>a</sup>) hidrojen; ya da
- (ii<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino aside eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da
- 15 (ii<sup>c</sup>)  $-OR_{11}, -NR_{11}R_{12}, -COR_{11}, -CO_2R_{11}, -CONR_{11}R_{12}, -SR_{11}, -SOR_{11}, -SO_2R_{11}, -SO_2NR_{11}R_{12}, -N(OR_{11})(R_{12}), -P(O)(OR_{11})(OR_{12}), -P(O)(OR_{11})(R_{12}), -OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ , ve  $\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça,
- 20 burada  $R_{11}$  ve  $R_{12}$  bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

(iii) isteğe bağlı olarak,  $R_1$  ve  $R_2$  ya da  $R'_2$ ,  $R_3$  ya da  $R'_3$  ve  $R_4$  ya da  $R'_4$ ,  $R_5$  ya da  $R'_5$  ve  $R_6$  ya da  $R'_6$ ,  $R_7$  ya da  $R'_7$  ve  $R_8$  ya da  $R'_8$ ,  $R_9$  ya da  $R'_9$  ve  $R_{10}$  ile bunların bağlandığı karbon atomları bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

5 (iv) isteğe bağlı olarak,  $R_2$  ve  $R'_2$ ,  $R_3$  ve  $R'_3$ ,  $R_4$  ve  $R'_4$ ,  $R_5$  ve  $R'_5$ ,  $R_6$  ve  $R'_6$ ,  $R_7$  ve  $R'_7$ ,  $R_8$  ve  $R'_8$ ,  $R_9$  ve  $R'_9$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

(v) isteğe bağlı olarak,  $R_2$  ya da  $R'_2$  ve  $R_3$  ya da  $R'_3$ ,  $R_4$  ya da  $R'_4$  ve  $R_5$  ya da  $R'_5$ ,  $R_6$  ya da  $R'_6$  ve  $R_7$  ya da  $R'_7$ , ya da  $R_8$  ya da  $R'_8$  ve  $R_9$  ya da  $R'_9$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ile bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

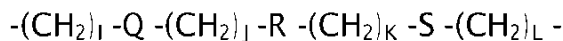
10

15

(vi) isteğe bağlı olarak,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bileşenlerinin maksodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için

20

bağlanabilir:



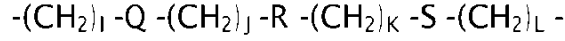
burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil,

25

aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfonil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir; ve

(vii) isteğe bağlı olarak,  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$  bileşenlerinin biri ya da daha fazlası, şu formülle temsil edilen bir şerit oluşturmak için W heterodöngüsünün bir atomuna bağlanabilir:



5 burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve  
10 fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

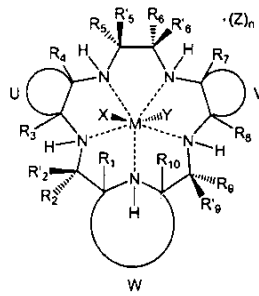
(viii) yukarıdaki (i) ile (vii) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

Böylece, mevcut buluşta yararlı olan pentaaza-makrodöngüsel ligand kompozisyonları  
15 ikameli ya da ikamesiz R gruplarının, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan döngüsellerin, heterodöngüsellerin, nitrojen içeren heterodöngülerin ya da yukarıda tanımlandığı gibi şeritlerin herhangi bir kombinasyonuna sahip olabilir; bu, W döngüsüne ve pentaaza makrodöngüsüne bağımsız olarak bağlanabilir ya da bağlanmayabilir.

M, bir geçiş metali, tercihen  $Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{6+}, Mn^{7+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Fe^{4+}, Fe^{6+}, Ni^{2+}, Ni^{3+},$   
20  $Cu^{1+}, Cu^{2+}, V^{2+}, V^{3+}, V^{4+}$ , ya da  $V^{5+}$  olabilir. X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril, aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril  
25 sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril  
30 fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin

- sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat, hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, hekzafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat, metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değıştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilebilir. n, tercihen 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır. W, ikameli ya da ikamesiz bir piridin parçası olabilir.

Başka bir alternatifte, süperoksit dismutaz taklitçisi şu formülle temsil edilebilir:



burada

- (i) makrodöngünün bir nitrojeni ve nitrojenin bağlandığı iki bitişik karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan nitrojen içeren, 2 ila 20 karbon atomuna sahip bir heterodöngü W oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

(ii) makrodöngünün iki set iki bitişik karbon atomu, bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip U ve V döngüleri ya da heterodöngüleri oluşturur; ve

(iii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ , ve  $R_{10}$  bağımsız olarak:

(iii<sup>a</sup>) hidrojen; ya da

(iii<sup>b</sup>) alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil, heterosiklil ve aralkil radikalleri ve  $\alpha$ -karbon ya da  $\alpha$ -amino asitlere eklenen radikallerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça; ya da

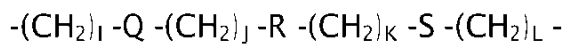
(iii<sup>c</sup>) -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -COR<sub>11</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>11</sub>, -SOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -OP(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), ve  $\alpha$ -amino asitlerin  $\alpha$ -karbonuna bağlanan ikamelerden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen bir parça, burada R<sub>11</sub> ve R<sub>12</sub> bağımsız olarak hidrojen ya da alkildir; ve

10 (iv) isteğe bağlı olarak, R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> ya da R'<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> ya da R'<sub>5</sub> ve R<sub>6</sub> ya da R'<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> ya da R'<sub>9</sub> ve R<sub>10</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ile bunların bağlandığı karbon atomları bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

15 (v) isteğe bağlı olarak, R<sub>2</sub> ve R'<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> ve R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> ve R'<sub>6</sub>, ve R<sub>9</sub> ve R'<sub>9</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve bunlara bağlanan karbon atomu bağımsız olarak ikameli ya da ikamesiz ve doygun, kısmen doygun, ya da doygun olmayan, 3 ila 20 karbon atomuna sahip bir döngü ya da heterodöngü oluşturur; ve

20 (vi) isteğe bağlı olarak, R<sub>2</sub> ya da R'<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ve R<sub>5</sub> ya da R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> ya da R'<sub>6</sub> ve R<sub>7</sub>, ya da R<sub>8</sub> ve R<sub>9</sub> ya da R'<sub>9</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ile bunlara bağlanan karbon atomları bağımsız olarak 3 ila 20 karbon atomuna sahip heterodöngü içeren ikameli ya da ikamesiz nitrojen oluşturur, bu, hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan nitrojene hidrojenin ve hem heterodöngünün hem de makrodöngünün bir parçası olan karbon atomlarına bağlanan R gruplarının olmadığı aromatik bir heterodöngü olabilir; ve

25 (vii) isteğe bağlı olarak, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, ve R<sub>10</sub> bileşenlerinin biri ya da daha fazlası ve R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, ve R<sub>10</sub>, bileşenlerinin makrodöngüsel liganddaki farklı bir karbon atomuna bağlanan farklı bir tanesi, aşağıdaki formül ile temsil edilen bir şerit oluşturmak için bağlanabilir:



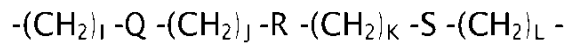
burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve

- 5 heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfenil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir; ve

(viii) isteğe bağlı olarak,  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  ve  $R_{10}$

- 10 bileşenlerinin biri ya da daha fazlası, şu formülle temsil edilen bir şerit oluşturmak için U, V ve W heterodöngülerinin bir atomuna bağlanabilir:



burada

I, J, K ve L bağımsız olarak 0 ile 10 arasındaki tam sayılardır ve Q, R ve S alkenil, alkenilsikloalkenil, alkenilsikloalkil, alkil, alkilsikloalkenil, alkilsikloalkil, alkinil, aralkil, aril, sikloalkenil, sikloalkil, sikloalkilalkil, sikloalkilsikloalkil, sikloalkenilalkil ve heterosiklil, aza, amid, amonyum, oksa, tiya, sülfonil, sülfenil, sülfonamid, fosforil, fosfinil, fosfino, fosfonyum, keto, ester, alkol, karbamat, üre, tiyokarbonil, boratlar, boranlar, boraz, silil, siloksi, silaz ve bunların kombinasyonlarından; ve

- 20 (ix) yukarıdaki (i) ile (viii) arasındaki maddelerden herhangi birinin kombinasyonlarından oluşan gruptan bağımsız olarak seçilebilir;

Böylece, mevcut buluşta yararlı olan pentaaza-makrodöngüsel ligand kompozisyonları ikameli ya da ikamesiz R gruplarının, doygun, kısmen doygun ya da doygun olmayan döngüsellerin, heterodöngüsellerin, nitrojen içeren heterodöngülerin ya da yukarıda tanımlandığı gibi şeritlerin herhangi bir kombinasyonuna sahip olabilir; bu, W, U ve V döngülerine ve pentaaza makrodöngüsüne bağımsız olarak bağlanabilir ya da bağlanmayabilir.

M, bir geçiş metali, tercihen  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$ , ya da  $V^{5+}$  olabilir. X, Y ve Z, halid, okso, aquo, hidrokso, alkol, fenol, dioksijen, perokso, hidroperokso, alkilperokso, arilperokso, amonyak, alkilamino, arilamino, heterosikloalkil amino, heterosikloaril amino, amin oksitler, hidrazin, alkil

5 hidrazin, aril hidrazin, nitrik oksit, siyanür, siyanat, tiyosiyanat, izosiyanat, izotiyosiyanat, alkil nitril, aril nitril, alkil izonitril, aril izonitril, nitrat, nitrit, azido, alkil sülfonik asit, aril sülfonik asit, alkil sülfoksit, aril sülfoksit, alkil aril sülfoksit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil sülfenik asit, aril sülfenik asit, alkil tiyol karboksilik asit, aril tiyol karboksilik asit, alkil tiyol tiyokarboksilik asit, aril tiyol tiyokarboksilik asit, alkil karboksilik asit, aril

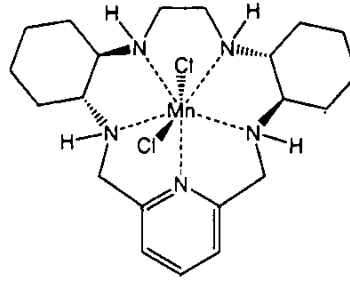
10 karboksilik asit, üre, alkil üre, aril üre, alkil aril üre, tiyoüre, alkil tiyoüre, aril tiyoüre, alkil aril tiyoüre, sülfat, sülfid, bisülfat, bisülfid, tiyosülfat, tiyosülfid, hidrosülfid, alkil fosfin, aril fosfin, alkil fosfin oksit, aril fosfin oksit, alkil aril fosfin oksit, alkil fosfin sülfid, aril fosfin sülfid, alkil aril fosfin sülfid, alkil fosfonik asit, aril fosfonik asit, alkil fosfinik asit, aril fosfinik asit, alkil fosfinoz asit, aril fosfinoz asit, fosfat, tiyofosfat, fosfit, pirofosfit, trifosfat,

15 hidrojen fosfat, dihidrojen fosfat, alkil guanidin, aril guanidin, alkil aril guanidin, alkil karbamat, aril karbamat, alkil aril karbamat, alkil tiyokarbamat, aril tiyokarbamat, alkilaril tiyokarbamat, alkil ditiyokarbamat, aril ditiyokarbamat, alkilaril ditiyokarbamat, bikarbonat, karbonat, perklorat, klorat, klorit, hipoklorit, perbromat, bromat, bromit, hipobromit, tetrahalomanganat, tetrafloroborat, hekzafloroantimonat, hipofosfit, iyodat, periyodat,

20 metaborat, tetraaril borat, tetra alkil borat, tartrat, salisilat, sukkinat, sitrat, askorbat, sakkarinat, amino asit, hidroksamik asit, tiyotosilat ve iyon değiştirici reçinelerin anyonlarını ya da bunların ilgili anyonlarını içeren bir gruptan bağımsız olarak seçilebilir. n, tercihen 0 ile 3 arasında bir tam sayıdır. W, ikameli ya da ikamesiz bir piridin parçası olabilir. U ve V, bağımsız olarak, 3 ila 20 karbon atomu, daha tercih edileni 4 ila 10 karbon atomu, daha da

25 tercih edileni trans-sikloheksanil kaynamış halkalara sahip doğun sikloalkil heterodöngüleri olabilir. U ve V trans-sikloheksanil kaynamış halkalar olabilirken, W bir ikameli piridin parçası olabilir.

Belirli düzeneklerde, süperoksit dismutaz taklitçisi, şu formülle temsil edilebilen, M40403 olarak tanımlanan bileşik olabilir:



Mevcut buluş bir ROS tutucunun, özellikle M40403'ün ya da yukarıda açıklananların uygun bir türevinin ya da analogunun buna ihtiyaç duyan bir hastaya verilmesini içerebilir. ROS tutucunun, özellikle M40403'ün verilmesi, teknikte iyi bilinen sayısız verme yoluyla olabilir.

ROS tutucunun verilmesi uygun herhangi bir verme yoluyla olabilir; örneğin, oral, bukkal, dilaltı, intranazal, soluma, rektal, intravajinal, transdermal, intradermal, subkütan, intramüsküler, intraperitoneal, intravenöz, intraarteriyel, intrasternal, intratekal vb.

Parenteral ya da parenteral olmayan ilaç verme için farmasötik olarak kabul edilebilir formülasyonlar teknikte bilinmektedir, örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing (1990)'da belirtilmiştir. Burada açıklanan tedaviye yönelik farmasötik kompozisyonlar ve yöntemler, dozaj formları ve verme rejimleri, teknikte uzman standart yöntemler kullanılarak belirlenebilir, bunlar örneğin Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Hardman, J.G., ve diğerleri, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, McGraw-Hill, 1996; ve Rowe, R.C., ve diğerleri, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, 2003 gibi standart referanslarda belirtilmiştir.

Farmasötik kompozisyonlar amaçlanan verme yolu ile uyumlu olacak şekilde formüle edilebilir. Parenteral, intradermal ya da subkütan uygulama için kullanılan çözeltiler ya da süspansiyonlar şunları içerebilir: Steril bir seyrelti, örneğin enjeksiyonluk su, tuzlu su çözeltisi, sabit yağlar, polietilen glikoller, gliserin, propilen glikol ya da diğer sentetik çözücüler; antibakteriyel maddeler, örneğin benzil alkol ya da metil parabenler; antioksidanlar, örneğin askorbik asit ya da sodyum bisülfid; şelatlama maddeleri, örneğin etilenediaminetetraasetik asit (EDTA); tamponlar, örneğin asetatlar, sitratlar ya da fosfatlar, ve sodyum klorür ya da dekstroz gibi toniklik ayarlama maddeleri. Bu gibi taşıyıcılar serum fizyolojik, bakteriyostatik su, Cremophor® EL (BASF, Parsippany, N.J.) ya da fosfat tamponlu tuzlu suyu (PBS) içerir. Kompozisyonlar üretim ve depolama sırasında stabil

olabilir ve bakteriler ve mantarlar gibi mikroorganizmalarla kontaminasyona karşı korunabilir. Uygun akışkanlık, örneğin lesitin gibi bir kaplama kullanılarak; dispersiyon halinde gerekli olan partikül boyutunu koruyarak ve sürfaktanlar kullanarak muhafaza edilebilir. Parabenler, klorobütanol, fenol, askorbik asit ve timerozal gibi çeşitli antibakteriyel ve antifungal maddeler mikroorganizma kontaminasyonunu kontrol edebilir. Şekerler gibi izotonik maddeler, manitol, sorbitol gibi polialkoller ve sodyum klorür kompozisyona dahil edilebilir. Emilimi geciktiren kompozisyonlar, alüminyum monostearat ve jelatin gibi maddeleri dahil ederek hazırlanabilir.

Steril enjekte edilebilir çözeltiler, aktif bileşiğin (ör., bir SCMP) bir ya da daha fazla içeriğe sahip uygun bir çözücüye dahil edilmesi ve sonra sterilizasyonu ile hazırlanabilir. Genel olarak, dispersiyonlar, aktif bileşiğin, temel bir dispersiyon ortamı ve diğer herhangi bir gerekli içeriği içeren steril bir taşıyıcı içine dahil edilmesiyle hazırlanır. Steril enjekte edilebilir çözeltiler hazırlamaya yönelik steril tozlar, vakumla ve dondurularak kurutulan ve aktif içeriği ve steril çözeltiden istenen herhangi bir içeriği içeren bir tozu içerir. Aktif madde, örneğin ROS tutucu konsantrasyonu, ağırlıkça yaklaşık %0,1 ile yaklaşık %90, ağırlıkça yaklaşık %5 ile yaklaşık %20, ağırlıkça yaklaşık %5 ile yaklaşık %17, ağırlıkça yaklaşık %8 ile yaklaşık %14 ya da belirli düzeneklerde ağırlıkça yaklaşık %10 olabilir.

Oral kompozisyonlar genellikle bir inert seyrelti ya da içilebilir bir taşıyıcı içerir. Bunlar jelatin kapsüller içine kapatılabilir ya da tabletler halinde bastırılabilir. Oral terapötik verme amacına yönelik olarak, aktif bileşik ara maddelerle birlikte olabilir ve tabletler, yuvarlak yassı haplar ya da kapsüller formunda kullanılabilir. Oral kompozisyonlar ayrıca bir gargara olarak kullanmak için bir sıvı taşıyıcı kullanılarak da hazırlanabilir, burada gargara içindeki bileşik oral olarak uygulanır. Farmasötik olarak uyumlu bağlayıcı maddeler ve/veya destekleyici materyaller dahil edilebilir. Tabletler, haplar, kapsüller, yuvarlak yassı haplar ve benzerleri, aşağıdaki benzer doğaya sahip malzemelerin ya da bileşiklerin herhangi birini içerebilir: Mikro kristal selüloz, kitre ya da jelatin gibi bir bağlayıcı; nişasta ya da laktoz gibi bir destekleyici materyal, aljinik asit, primogel ya da mısır nişastası gibi bir ufalayıcı madde; magnezyum stearat ya da sterotes gibi bir yağlayıcı; kolloidal silikon dioksit gibi bir glidant; sükroz ya da sakkarin gibi bir tatlandırıcı madde; ya da nane, metil salisilat ya da portakal aroması gibi bir aroma maddesi. Aktif maddenin, örneğin ROS tutucunun, konsantrasyonu ağırlıkça yaklaşık %0,1 ile yaklaşık %99, ağırlıkça yaklaşık %5 ile yaklaşık %95, ağırlıkça yaklaşık %10 ile yaklaşık %90, ağırlıkça yaklaşık %15 ile %85, ağırlıkça yaklaşık %20 ile

yaklaşık %80, ağırlıkça yaklaşık %25 ila yaklaşık %75, ağırlıkça yaklaşık %30 ila yaklaşık %70, ağırlıkça yaklaşık %35 ila yaklaşık %64 ya da ağırlıkça yaklaşık %40 ila yaklaşık %60 olabilir.

- 5 Soluma yoluyla verme, bir nebulizatörden ya da uygun itici güç, ör. karbondioksit gibi bir gaz içeren basınçlı bir kutudan gelen bir aerosol sprey yoluyla olabilir.

- 10 Sistemik verme ayrıca transmukozal ya da transdermal olabilir. Transmukozal ya da transdermal verme için, hedef bariyerlere nüfuz edecek penetranlar seçilir. Transmukozal penetranlar arasında deterjanlar, safra tuzları ve fusidik asit türevleri vardır. Nazal spreyler ya da fitiller transmukozal verme için kullanılabilir. Transdermal verme için aktif bileşikler yağlar, merhemler, jeller ya da kremler şekilde formüle edilebilir.

Bileşikler ayrıca rektal yolla verme için fitiller (kakao yağı ve diğer gliseritler gibi bazlarla) ya da retansiyon lavmanı olarak hazırlanabilir.

- 15 Çeşitli düzeneklerde, aktif bileşikler, bileşiği, vücuttan hızlı eliminasyona karşı koruyan taşıyıcılarla hazırlanabilir; örneğin bir kontrollü salım formülasyonu, implantlar ve mikrokapsüllenmiş verme sistemleri. Etilen vinil asetat, polianhidritler, poliglikolik asit, kolajen, poliortoesterler ve polilaktik asit (Alza Corporation; Mountain View, CA and Nova Pharmaceuticals, Inc.; Lake Elsinore, CA) gibi biyolojik olarak bozunabilir, biyo uyumlu polimerler kullanılabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar olarak lipozomal süspansiyonlar da kullanılabilir (Eppstein, 1985).

- 20 Vermeyi ve dozaj eşitliğini kolaylaştırmak için birim doz şeklinde oral formülasyonlar ya da parenteral kompozisyonlar oluşturulabilir. Birim doz formu, tedavi edilecek bir denek için, gerekli farmasötik taşıyıcı ile birlikte terapötik olarak etkili miktarda aktif bileşik içeren tekil dozlar olarak uygun fiziksel olarak ayrı birimler anlamına gelir. Birim doz formlarının teknik özellikleri, aktif bileşiğin ve özellikle istenen terapötik etkinin benzersiz karakteristiklerine, 25 ve aktif bileşiği oluşturmaya yönelik kendinden gelen sınırlandırmalara göre belirlenir ve bunlara doğrudan bağlıdır.

- 30 ROS tutucunun tipik bir dozu yaklaşık 0,1 mg ila yaklaşık 1000 mg ya da yaklaşık 0,001 ila yaklaşık 10 mg/kg vücut ağırlığı arasında olabilir. İntraperitoneal olarak verilen 5 mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozların, uyarılmış artrit için tip II kolajen ile tedavi edilen sıçanlarda avantajlı etkiler ürettiği gösterilmiştir (Salvemini ve diğerleri, Arthritis & Rheumatism, 44:2909-2921,

2001). 2 mg/kg'lık bir doz, plasebo hayvanlardan belirgin düzeyde farklı bir etkidenden fazlasını üretmemiştir. Bir ROS tutucunun düşük dozları, yaklaşık 5 mg/kg'dan düşük dozlar ya da yaklaşık 2 mg/kg vücut ağırlığına eşit ya da daha düşük dozlar, özellikle, yaklaşık 0,1 mg, yaklaşık 0,2 mg, yaklaşık 0,5 mg, yaklaşık 0,8 mg, yaklaşık 1 mg, yaklaşık 2 mg, yaklaşık 5 mg, yaklaşık 8 mg, yaklaşık 10 mg, yaklaşık 20 mg, yaklaşık 50 mg, yaklaşık 80 mg, yaklaşık 100 mg ya da yaklaşık 200 mg ya da yaklaşık 0,001 mg/kg, yaklaşık 0,002 mg/kg, yaklaşık 0,005 mg/kg, yaklaşık 0,01 mg/kg, yaklaşık 0,02 mg/kg, yaklaşık 0,05 mg/kg, yaklaşık 0,1 mg/kg, yaklaşık 0,2 mg/kg, yaklaşık 0,5 mg/kg, yaklaşık 1 mg/kg, yaklaşık 2 mg/kg, yaklaşık 3 mg/kg ya da yaklaşık 4 mg/kg vücut ağırlığı olabilir.

10 ROS tutucunun toplam günlük dozu tekli ya da bölünmüş dozlar halinde, örneğin, yaklaşık 1 ila yaklaşık 2 mg/kg vücut ağırlığı/gün ve daha genel olarak yaklaşık 0,05 ila 1 mg/kg'lık miktarlarda verilebilir. Dozaj birimi kompozisyonları, toplam dozu sağlamak için bunların bu gibi miktarların alt çarpanlarını içerebilir. Ancak, teknikte uzman bir kişi toplam dozajın, ROS tutucunun verildiği belirli bir kompozisyona göre değişeceğini bilecektir.

15 Tedavi alan bireyler, tipik olarak, insan hastalardır, ancak tedavi alan hastalar ayrıca köpekler ve kediler gibi evcil hayvanlar, inekler, atlar, domuzlar gibi çiftlik hayvanları, yanı sıra kuşlar ve egzotik hayvanlar gibi hayvanat bahçesi hayvanları da olabilir.

Tekli doz formu üretmek için taşıyıcı materyal ile kombine edilebilecek aktif içerik miktarı tedavi edilen bireye ve özel verme moduna göre değişebilir. Her bir dozaj formunun ayrı dozunda yer alan aktif bileşenlerin birim içeriğinin kendi başına etkili bir miktar teşkil etmesinin gerekmediği, zira gerekli etkili miktarın bir dizi ayrı doz verilerek elde edilebileceği takdir edilecektir. Dozaj seçimi kullanılan dozaj formuna, tedavi edilen koşula ve teknikte uzman kişilerin belirlemesi doğrultusunda elde edilecek belirli amaca bağlıdır.

25 Bir hastalık koşulunu bu buluşun bileşikleri ve/veya kompozisyonları ile tedavi etmeye yönelik dozaj rejimi, şunları da içeren çeşitli etmenlere göre seçilebilir; tip, yaş, ağırlık, cinsiyet, diyet ve hastanın tıbbi koşulu, verme yolu, kullanılan özel bileşiğin etkinliği, etkililiği, farmakokinetik ve toksikoloji profilleri gibi farmakolojik hususlar, ilaç verme sisteminin kullanılıp kullanılmadığı ve bileşiğin bir ilaç kombinasyonunun bir parçası olarak verilip verilmediği. Böylece, gerçekte kullanılan dozaj rejimi, yukarıda belirtilen tercih edilen dozaj rejiminden sapabilir.

Çeşitli düzeneklerde, mevcut buluş ayrıca kitler içerebilir. Bu gibi kitler farmasötik kompozisyonları ve ek olarak belirli düzeneklerde verme talimatlarını içerebilir. Bir kit olarak tedarik edildiğinde, kompozisyonun farklı bileşenleri ayrı kaplar içinde paketlenabilir ve kullanmadan hemen önce karıştırılabilir. Bileşenlerin bu şekilde paketlenmesi, belirli durumlarda, bileşenlerin etkinliğini kaybetmeden uzun süreli depolamaya olanak tanıyabilir. Ek olarak birden fazla verme yolu ya da birden fazla verme planı amaçlanıyorsa, farklı bileşenler ayrı paketlenabilir ve kullanmadan önce karıştırılabilir. Çeşitli düzeneklerde, farklı bileşenler birlikte verme için bir kompozisyonda paketlenabilir.

Kitler ayrıca ayrı kaplar içinde, ayrı paketlenmiş bir liyofilize aktif bileşene eklenmek üzere steril su ya da tuzlu su gibi reaktifler içerebilir. Örneğin, kapalı cam ampuller liyofilize ROS tutucu, steril su, steril tuzlu su ya da reaksiyona girmeyen, nitrojen gibi nötr bir gaz altında paketlenmiş steril bir bileşen içerebilir. Ampuller herhangi bir uygun materyal, örneğin cam, polikarbonat, polistiren vb. organik polimerler, seramik, metal ya da reaktifleri tutmak için tipik olarak kullanılan başka herhangi bir materyal olabilir. Uygun kapların diğer örnekleri arasında ampullere benzer maddelerden üretilen şişeler ve alüminyum ya da bir alaşım gibi folyo astarlı içleri olan zarflar yer alabilir. Diğer kaplar arasında test tüpleri, flakonlar, şişeler, şırıngalar vb. yer alır. Kapların bir steril erişim ağzı olabilir; örneğin bir hipodermik enjeksiyon iğnesi ile delinebilen bir stoperi olan bir şişe. Diğer kaplar, çıkarıldığında bileşenlerin karışmasına izin veren, çıkarılmaya hazır bir membran ile ayrılan iki bölmeye sahip olabilir. Çıkarılabilir membranlar cam, plastik, kauçuk vb. olabilir.

Belirli düzeneklerde, kitler talimat materyali ile birlikte tedarik edilebilir. Talimatlar kağıt ya da başka bir alt tabakaya basılabilir, ve/veya floppy disket, mini-CD-ROM, CD-ROM, DVD-ROM, Zip disk, video bant, ses bandı vb. elektronik olarak okunabilir bir ortamda sunulabilir. Ayrıntılı talimatlar kit ile fiziksel olarak ilişkilendirilmiş olmayabilir; bunun yerine bir kullanıcı, kitin üreticisi ya ad dağıtıcısı tarafından belirtilen ya da elektronik posta ile iletilen bir Internet web sitesine yönlendirilebilir.

## ORNEKLER

Daha fazla ayrıntıya girmeden, teknikte uzman bir kişinin, üstteki açıklama ışığında, mevcut buluşu tam kapsamlı olarak kullanabileceği düşünülmektedir. Aşağıdaki spesifik örnekler çizimler yoluyla sunulmuştur ve geriye kalan açıklamayı sınırlar nitelikte değildir.

## ORNEK 1

### AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, 2 farklı programda ip yolları ya da topikal yollarla verilen M40403'ün, hamsterlarda akut radyasyon ile uyarılan oral mukozitin sıklığı, şiddeti ve süresi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

### OZET

M40403, (a) -1. günden 15. güne ya da (b) -1. günden 3. güne kadar, günde iki kez 30 mg/kg/doz intraperitoneal (ip) enjeksiyon olarak verilmiştir. M40403 ayrıca -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg dozunda ip enjeksiyon ile verilmiştir. Ek olarak, M40403, -1. gün ile 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/ml ya da 30 mg/ml'lik 0,2 ml dozlarda, bukkal mukozaya yönlendirilen topikal bir doz olarak verilmiştir. Oral mukozitteki en büyük azalma, -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz ip olarak verilen M40403 ile tedavi edilen grupta görülmüştür. Bu grup istatistiksel olarak mukozit skoru 3 ya da üstünde ( $P<0,001$ ) olan hayvan gün sayısında büyük bir azalmaya ve kontrol grubunun 18. gün ( $P=0,041$ ), 20. gün ( $P<0,001$ ), 22. gün ( $P<0,001$ ), 24. gün ( $P<0,001$ ) ve 26. gün ( $P=0,002$ ) skorlarından çok daha düşük ortalama mukozit skorlarına sahiptir. Bu çalışmada başka hiçbir tedavi grubu, ne ip dozlamada ne de topikal dozlamada uzun vadede (-1. günden 15. güne) mukozitte bir azalma göstermemiştir. Bu çalışma, oral mukozitin M40403 ile tedavisi için, plana bağlı bir dozlama yöntemi belirtmektedir.

### Akut radyasyon modeli

Sorumlu Araştırmacı tarafından geliştirilen, hamsterlardaki akut radyasyon modeli, anti-mukozit bileşiklerinin bir ön değerlendirmesini sunmak için doğru, verimli ve düşük maliyetli bir teknik olduğunu kanıtlamıştır (9). Bu modelde mukozitin izlediği yol iyi tanımlanmıştır ve radyasyonun ardından yaklaşık 14-16 gün sonra azami skorlar vermektedir. Akut modelde biraz sistemik toksisite vardır, bu da az sayıda hamsterın ölümüne yol açmaktadır, bu yüzden ilk etkililik çalışmaları için küçük gruplarla ( $N=7-8$ ) kullanımına izin verilmektedir. Ayrıca, mukozit patojenezindeki spesifik mekanistik elemanların araştırılmasında da kullanılmıştır. Akut radyasyon modelinde etkililik gösteren moleküller ayrıca, ayrılmış radyasyon, kemoterapi ya da konkomitant tedavi içeren daha karmaşık modellerde de değerlendirilebilir.

Bu çalışmada, 0. günde 40 Gy'lik bir akut radyasyon dozu, ağız kesesine lokal olarak verilmiştir. Klinik olarak belirgin mukozit 12. ila 28. günlerde gözlenmiştir.

## PROTOKOL ÖZETİ

5 Kırk sekiz erkek Suriye Altın Hamsteri rastgele olarak 8 bireylik 6 gruba ayrılmış ve sol bukkal ağız keselerine 40 Gy akut radyasyon dozu verilmiştir. Bu işlem hayvanlara anestezi verilerek ve sol bukkal kese dışı çevrilerek yapılmış, bu sırada hayvanın vücudunun geri kalan kısımları kurşun kalkan ile korunmuştur. Test materyalleri, topikal yolla ya da ip enjeksiyonu yoluyla, günde iki kez, Tablo 1'de ayrıntıları verilen şekilde uygulanmıştır. Mukozit, klinik olarak 6. günden itibaren değerlendirilmiş ve 28. güne kadar gün aşırı 10 değerlendirme yapılmıştır.

## DEĞERLENDİRME

### Mukozit değerlendirmesi

Mukozit derecesine, 6. günden itibaren ve sonraki her iki günde bir, 28. güne (dahil) kadar skor verilmiştir (skor şeması için bkz. Tablo 2 ve Şekil 2). Her ilaç tedavisinin mukozit 15 üzerinde etkisi, ip taşıyıcısı ile tedavi edilen kontrollerle karşılaştırmalı olarak, aşağıdaki parametrelere göre değerlendirilmiştir:

Her gruptaki hamsterların ülseratif (skor  $\geq 3$ ) mukozite sahip olduğu gün sayısındaki fark.

Her değerlendirme gününde, her ilaç tedavi grubunda körleştirilmiş mukozit skoru  $\geq 3$  olan hayvanları sayısı taşıyıcı ile tedavi edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Farklar 20 kümülatif temelde karşılaştırılmış ve istatistiksel önem ki-kare analizi ile belirlenmiştir. Bu analizde etkililik, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir grup hayvanın ülserleşmelere ( $\geq 3$  skorlar) sahip olduğu gün sayısındaki önemli azalma olarak tanımlanmıştır.

TABLO 2

Tablo 2 ACT-02: Mukozit Skorum.

| Skor: | Acıklama:                                                                                                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Kese tümüyle sağlıklı. Eritem ya da vazodilasyon yok.                                                                                                            |
| 1     | Hafif - ciddi eritem ve vazodilasyon. Mukozada erozyon yok.                                                                                                      |
| 2     | Ciddi eritem ve vazodilasyon. Mukozanın yüzeysel kısımlarında, çıplak alanlar                                                                                    |
| 3     | Bir ya da daha fazla yerde beyazımsı ülser oluşumu. Ülserler psödomembran nedeniyle sarı/gri olabilir. Ülserlerin kümülatif boyutu kesenin yaklaşık 1/4'üne eşit |
| 4     | Ülserlerin kümülatif boyutu kesenin yaklaşık 1/2'sine eşit olmalıdır. Büyüklük kaybı.                                                                            |
| 5     | Neredeyse tüm kese ülserli. Büyüklük kaybı (kese ancak kısmen ağızdan ekstrakte                                                                                  |

#### Günlük mukozit skorlarında sıra toplam farkları.

- 5 Her değerlendirme günü için kontrol grubunun skorları, tedavi edilen grupların skorları ile parametrik olmayan sıra toplam analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi başarısı, 6. günden 28. güne kadar 2 ya da daha fazla günde tedavi edilen gruptaki skorlarda istatistiksel olarak önemli azalma olarak kabul edilmiştir.

#### Kilolar ve hayatta kalma

- 10 Tedavi grupları arasında hayvan ağırlıklarındaki olası farkları, mukozitin şiddetinin ve/veya tedavilerden kaynaklanan olası toksisitenin bir göstergesi olarak değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlar günlük olarak tartılmış ve hayatta kalma durumları kaydedilmiştir.

#### ÇALIŞMA TASARIMI

- 15 Kırk sekiz (48) erkek Suriye Altın Hamsterının tümünde, sol bukkal ağız keselerine 40 Gy akut radyasyon dozu verilmiştir. Bu işlem hayvanlara anestezi verilerek ve sol bukkal kese dışı çevrilerek yapılmış, bu sırada hayvanın vücudunun geri kalan kısımları kurşun kalkan ile korunmuştur. Test materyalleri, topikal ya da ip enjeksiyonu yoluyla, günde iki kez, Tablo 1'de ayrıntıları verilen şekilde uygulanmıştır. Mukozit, klinik olarak 6. günden itibaren değerlendirilmiş ve 28. güne kadar gün aşırı değerlendirme yapılmıştır. Çalışma zaman

çizgisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Doz seviyeleri önceki bir akut toksisite çalışmasının (verileri gösterilmemiştir) sonuçlarına göre belirlenmiştir ve seviyeler Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1

| Grup | Hayvan  | Tedavi                                | Tedavi              | Hacim                             |
|------|---------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1    | 8 erkek | Taşıyıcı, ip, bid                     | -1. günden 15. güne | Vücut ağırlığına göre             |
| 2    | 8 erkek | M40403, ip, bid                       | -1. günden 15. güne | Vücut ağırlığına göre<br>avarlama |
| 3    | 8 erkek | M40403, ip, bid                       | -1. günden 15. güne | Vücut ağırlığına göre<br>avarlama |
| 4    | 8 erkek | M40403, topikal, bid                  | -1. günden 15. güne | 0,2 ml / doz                      |
| 5    | 8 erkek | M40403, topical, bid                  | -1. günden 15. güne | 0,2 ml / doz                      |
| 6    | 8 erkek | <sup>30mg/ml</sup><br>M40403, ip, bid | -1. günden 3. güne  | Vücut ağırlığına göre<br>avarlama |

Tablo 1. ACT-02. Çalışma Tasarımı

- 5 \*0. gündeki ilk doz radyasyondan 30 dakika öncesine aittir. İkinci doz radyasyondan en az 4 saat sonra verilmiştir.

- 10 Çalışmanın 28. gündeki sonunda, 1. gruptaki hayvanlar modifiye edilmiş bir pK çalışmasında aşağıdaki gibi kullanılmıştır: İki hayvana taşıyıcı enjekte edilmiş ve enjeksiyondan 30 dakika sonra kanları alınmıştır. Altı hayvana 30 mg/kg M40403 enjekte edilmiştir. Enjeksiyon sonrası 15., 30. ve 90. dakikalarda, bu gruptan 2 hayvan feda edilmiş ve kanı kardiyopunktür ile alınmıştır. Kan, lityum heparin içine alınmış, 30 dakika buz üzerinde bekletilmiş ve santrifüjleme sonrasında plazma elde edilmiştir. Plazma etiketli tüplere alınmış, sıvı nitrojen içinde dondurulmuş ve ActivBiotics'e gönderilmiştir.

## MATERYAL VE YONTEMLER

### 15 Çalışmanın yapıldığı yer

Çalışma Cambridge MA'da AAALAC akredite Biomodels tesisinde yapılmıştır. Bu çalışma için 04-0624-2 IACUC onay numarası Biomodels IACUC'den alınmıştır.

## Hayvanlar

Çalışma başlangıcında 5 ila 6 haftalık, ortalama 84,1 g vücut ağırlığına sahip erkek LVG Suriye Altın Hamsterları (Charles River Laboratories) kullanılmıştır. Hayvanlar kulak delgisi kullanılarak ayrı şekilde numaralandırılmış ve her kafeste yaklaşık 8 hayvanlık küçük gruplar halinde muhafaza edilmiştir. Hayvanlar çalışma başlamadan önce aklimatize edilmiştir. 2 günlük bu süre zarfında, hayvanlar, kötü durumdaki hayvanların elenmesi için günlük olarak gözlenmiştir.

## Muhafaza

- Çalışma havası filtre edilen, 70oF $\pm$ 5 oF sıcaklık ve %50  $\pm$  %20 bağıl nemdeki hayvan bölmelerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvan bölmeleri saatte minimum 12 ila 15 hava değişimi sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. Bölme, alacakaranlık olmadan 12 saat gündüz ve 12 saat gecelik otomatik bir gündüz/gece zamanlayıcısına bağlanmıştır. Bed-O-Cobs® yatak kullanılmıştır. Yatak minimum haftada bir kez değiştirilmiştir. Kafesler, üst kısım, şişeler vb. ticari deterjan ile açık havada kurutulmuştur. Davlumbaza dahil olan yüzeyleri ve materyalleri dezenfekte etmek için ticari bir dezenfektan kullanılmıştır. Zeminler her gün silinmiş ve haftada en az iki kez ticari bir deterjanla paspaslanmıştır. Duvarlar ve kafes rafları ayda en az bir kez sünger ve seyreltilmiş bir çamaşır suyu çözeltisi ile temizlenmiştir. Tüm kafesler, çalışmayı, dozu, hayvan numarasını ve tedavi grubunu tanımlamak için gereken uygun bilgileri içeren bir kafes kartı ya da etiketi ile işaretlenmiştir. Sıcaklık ve bağıl nem çalışma boyunca kaydedilmiş ve kayıtlar saklanmıştır.

## Diyet

Hayvanlar bir Purina Labdiet® 5061 kemirgen yemi ile beslenmiş ve istenilen düzeyde su sağlanmıştır. Hayvan randomizasyonu ve tahsisleri.

- Hayvanlar, ışınlama öncesinde rastgele ve prospektif olarak, sekizli (8) tedavi gruplarına ayrılmıştır. Her hayvan birey numarasına karşılık gelen bir kulak delgisi ile tanımlanmıştır. Daha tutarlı bir tanımlama için etiketlerden ziyade kulak delgisi numaraları kullanılmıştır, zira etiketler çalışma sırasında yerinden çıkabilmektedir. Her kafesi tanımlamak için bir kafes kartı kullanılmıştır ve kartın üzerine çalışma numarası, tedavi grubu numarası ve hayvan numaraları işlenmiştir.

## Dozlama ve ilaç uygulaması

Dozlama çözeltileri kullanımdan hemen önce hazırlanmıştır. Tüm hazırlama prosedürleri için aseptik teknik kullanılmıştır. Taşıyıcı olarak 26-mM'lik bir sodyum bikarbonat tampon çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen pH yaklaşık 8,1 ila 8,3'tür.

### 5 Mukozit uyarımı

Mukozit, standartlaştırılmış bir akut radyasyon protokolü kullanılarak uyarılmıştır. 0. günde tüm hayvanlara tek bir radyasyon dozu (40 Gy/doz) verilmiştir. Radyasyon 250 kilovolt'luk bir potansiyel (15-ma) kaynağı ile 50 cm odak mesafesinden üretilmiş, 0,35 mm'lik bir Cu filtrasyon sistemi ile sertleştirilmiştir. Işınlamada sol bukkal kese mukozası, 3,2 Gy/dakikalık bir oranla hedeflenmiştir. Işınlama öncesinde, bir intra-peritoneal Ketamin (160 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) enjeksiyonu ile hayvanlara anestezi uygulanmıştır. Sol bukkal kese dışa çevrilmiş, sabitlenmiş ve kurşun kalkan kullanılarak yalıtılmıştır.

### Mukozit skora

Mukozit skoru, ağırlık değişimi ve hayatta kalma durumu çalışma boyunca yukarıda açıklandığı gibi ölçülmüştür. Mukozit değerlendirmesi için izofluran ile hayvanlara anestezi verilmiş ve sol kese dışa çevrilmiştir. Mukozit görsel olarak valide edilmiş fotoğraflık skala (Şekil 2) ile karşılaştırılarak, normal için 0 ila ciddi ülserleşme için 5 arasında skorlanmıştır (klinik skora). Tanımlayıcı terimlerde bu skala aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

1-2 arasındaki bir skorun hastalığın hafif bir aşamasını, 3-5 arasındaki bir skorun ise orta - ciddi seviyede mukoziti gösterdiği kabul edilmiştir. Görsel skoramadan sonra, standartlaştırılmış bir teknik kullanılarak her hayvanın mukozasının bir fotoğrafı çekilmiştir. Deneyin sonunda, tüm filmler banyo edilmiş ve fotoğraflar rastgele numaralandırılmıştır. En az iki bağımsız eğitimli gözlemci, yukarıda açıklanan skalayı kullanarak, fotoğrafları karşılaştırılmış bir şekilde derecelendirmiştir (karşılaştırılmış skora).

### 25 SONUÇLAR VE TARTIŞMA

#### Hayatta Kalma

Bu çalışma sırasında beş ölüm gerçekleşmiştir. Taşıyıcı kontrol grubu ve -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen gruptaki iki hayvan, 8 ve 23 numaralı

hamsterlar, 0. günde, görünüşe göre aşırı dozda anestezi nedeniyle ölmüştür. Ek olarak, -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen gruptaki iki hayvan (45 ve 46 numaralı hamsterlar) ölmüştür. 45 numaralı hamster radyasyon sırasında ve 46 numaralı hamster ertesi sabah ölmüştür. Her iki ölüm de görünüşe göre aşırı dozda

- 5 anestezinin sonucudur, 46 numaralı hamsterda yanıt gecikmiştir. Bu modelde anesteziye bağlı ölümlerin oluşması deneysel tasarımda ön görülmüştür. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen gruptaki 19 numaralı hamster, 12. günde ölmüştür. Bu ölüm uzun süre kilo alamama kaynaklı gerçekleşmiştir ve bu dozlama rejimindeki toksisiteyi yansıtır olabilir, zira bu gruptaki tüm hayvanlar yetersiz kilo almıştır (bkz. 10 aşağıdaki Şekiller 3 ve 4).

#### **Ağırlık değişimi (Şekiller 3 ve 4).**

- Her grup için yüzde günlük ağırlık değişimi Şekil 3'te gösterilmiştir. İp enjeksiyonu ile tedavi edilen gruplar, grup 1, 2, 3 ve 6'dır. Kontrol hayvanları (grup 1), çalışma sonunda kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %64,0'ı kadar kilo almıştır. -1. günden 15. güne kadar günde 15 iki kez 3 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen hayvanlar (grup 2), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %66,0'ı kadar kilo almıştır. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 3), 28. günde kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %33,9'u kadar kilo almıştır. 1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup, çalışma boyunca kendi 20 başlangıç ağırlıklarının ortalama %54,7'si kadar kilo almıştır. 30 mg/kg M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen her iki grupta da, dozlama sırasında genel bir kilo alma azalması gözlenmiştir.

- M40403 ile topikal olarak tedavi edilen 2 grupta (grup 4 ve 5), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir kilo alma değişimi gözlenmemiştir. -1. günden 15. güne 25 kadar günde iki kez 3 mg/ml M40403 ile topikal olarak tedavi edilen hayvanlar, 28. günde kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %65,8'i kadar kilo almıştır. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/ml M40403 ile topikal olarak tedavi edilen grup, çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %71,9'u kadar kilo almıştır.

- Bu farkların önemi, her hayvan için yüzde kilo alımı eğrisi altında kalan ortalama alan 30 hesaplanarak ve gruplar bir OneWay ANOVA testi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile -1. günden 15. güne kadar günde iki kez (30 mg/kg) M40403 içeren ip

enjeksiyonu ile tedavi edilen grup 3 arasında önemli bir fark vardır ( $P<0,001$ ). Ayrıca kontrol grubu ile -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup arasında da önemli bir fark gözlenmiştir ( $P=0,018$ ). Başka herhangi bir önemli fark görülmemiştir. Topikal tedavi grupları (grup 4 ve 5), kontrol grubuna göre önemli bir kilo farkı göstermemiştir. AUC verileri Şekil 4'te gösterilmiştir. Kilo alımında önemli azalma gösteren grupların bir çoğu, hayvan ölümlerinin gözleendiği gruplardır.

TABLO 4

|             | Gün  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Grup        | 6    | 8    | 10   | 12   | 14   | 16   | 18   | 20   | 22   | 24   | 26   | 28   |
| Kontrol vs. | 0,09 | 0,63 | 0,95 | 0,26 | 0,98 | 0,63 | 0,43 | 0,57 | 0,75 | 0,32 | 0,51 | 0,07 |
|             | 9    | 0    | 0    | 6    | 3    | 0    | 6    | 1    | 4    | 5    | 6    | 0    |
| Kontrol vs. | 0,05 | 0,98 | 0,98 | 0,05 | 0,85 | 0,93 | 0,22 | 0,62 | 0,69 | 0,06 | 0,97 | 0,22 |
|             | 5    | 1    | 1    | 5    | 6    | 8    | 1    | 2    | 8    | 7    | 9    | 5    |
| Kontrol vs. | 0,09 | 0,09 | 0,63 | 0,46 | 0,46 | 0,43 | 0,98 | 0,98 | 0,16 | 0,63 | 0,51 | 0,13 |
|             | 9    | 9    | 0    | 3    | 3    | 8    | 3    | 3    | 3    | 2    | 7    | 9    |
| Kontrol vs. | 0,63 | 0,09 | 0,00 | 0,57 | 0,46 | 0,57 | 0,88 | 0,88 | 0,57 | 0,63 | 0,75 | 0,88 |
|             | 0    | 9    | 2    | 3    | 5    | 1    | 4    | 4    | 3    | 2    | 4    | 4    |
| Kontrol vs. | 0,12 | 0,05 | 0,54 | 0,93 | 0,22 | 0,31 | 0,04 | <0,0 | <0,0 | <0,0 | 0,00 | 0,55 |
|             | 7    | 9    | 8    | 8    | 1    | 2    | 1    | 01   | 01   | 01   | 2    | 1    |

Tablo 4. ACT-02. Günlük mukozit skorlarında gözlenen grup farklarının önemi Mann-

Whitney sıra toplam testi kullanılarak belirlenmiştir. Bu parametrik olmayan istatistik görsel mukozit skora skalası için uygundur. Her hesaplamının p değerleri gösterilmiştir.

#### Mukozit (Şekiller 5 ve 6, Tablolar 3 ve 4)

Her grup için ortalama günlük mukozit skorları Şekil 5'te gösterilmiştir. İp enjeksiyonu ile tedavi edilen gruplar, grup 1, 2, 3 ve 6'dır. Kontrol hayvanları (grup 1) 16. günde oluşan 2,8'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ip ile tedavi edilen hayvanlar (grup 2) 18. günde 2,8'lik bir tepe mukozit skoruna sahiptir, ve bu gruptaki mukozit şiddetinin genel ilerlemesi, kontrol grubunda gözlenen ile çok benzerdir. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403

ile tedavi edilen grup (grup 3) 18. günde 3,0'lık bir tepe mukozit skoruna ve grup 1 ve 2'de gözlenenenden ayırt edilemeyen bir mukozit ilerleyişine sahiptir. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ip ile tedavi edilen grup 14. günde 3,0'lık bir tepe mukozit skoruna sahiptir, ancak 16. günden 28. güne kadar, bu gruptaki mukozit şiddeti kontrol grubuna göre çok daha hızlı azalmıştır ve bu durum bu tedavi programının etkili olduğunu göstermiştir.

M40403 ile topikal olarak tedavi edilen 2 grupta (grup 4 ve 5) tedavinin mukozit ilerlemesi üzerinde görünür bir etkisi olmamıştır. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/ml M40403 ile topikal olarak tedavi edilen hayvanlar, kontrol grubundakilere yakın düzeyde paralel mukozit skorlarına sahiptir. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/ml M40403 ile topikal olarak tedavi edilen grup, 10. günde mukozit şiddetinde bir azalma göstermiştir. Bununla birlikte, 12. günden çalışmanın sonuna kadar, bu gruptaki skorlar, kontrol grubundakilerden ancak biraz düşüktür.

M40403 ile tedavi edilen gruplarda görülen mukozit skorlarındaki azalmanın önemi, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi hesaplanarak değerlendirilmiştir. Bu analizin sonuçları Şekil 6 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. Kontrol grubunda, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi %31'dir. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %34 ile sonuçlanmıştır. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %37 ile sonuçlanmıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavisi (grup 6), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %17 ile sonuçlanmıştır.

TABLO 3

| Grup                | Gün | Gün | Toplam | % Gün | Ki Kare | P     |
|---------------------|-----|-----|--------|-------|---------|-------|
| Taşıyıcı ip kontrol | 52  | 116 | 168    | 0,31  | —       | —     |
| M40403 ip 3 mg/kg   | 66  | 126 | 192    | 0,34  | 0,3440  | 0,563 |
| M40403 ip 30 mg/kg  | 56  | 96  | 152    | 0,37  | 0,9890  | 0,320 |
| M40403 top 3 mg/ml  | 73  | 119 | 192    | 0,38  | 1,6760  | 0,196 |
| M40403 top 30 mg/ml | 64  | 128 | 192    | 0,33  | 0,136   | 0,712 |
| M40403 ip 30 mg/kg  | 24  | 120 | 144    | 0,17  | 7,83    | 0,005 |

Tablo 3. ACT-02. Her gruptaki hayvanların 3 ve üzeri mukozit skoru ile geçirdiği toplam gün sayısının ki-kare analizi. Bu istatistik, klinik açıdan önemli bir sonuç olan ülserleşme şiddetinin bir ölçütüdür.

M40403'ü topikal olarak alan hayvanlarda, her iki dozlama seviyesinde de mukozit şiddetinde bir azalma gözlenmemiştir. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 3 mg/ml M40403 ile topikal tedavi, hayvanların 3 ve üzeri skorla geçirdiği gün sayısında %38 düzeyine bir artışla sonuçlanmıştır. -1. günden 15. güne kadar günde iki kez 30 mg/ml M40403 ile topikal tedavi, hayvanların 3 ve üzeri skorla geçirdiği günlerde %33 bir oranla sonuçlanmıştır.

Bir ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup, en yüksek mukozit azalmasına ve önemli düzeyde daha az 3 ve üzeri skorlu güne sahiptir ( $P=0,005$ ). Başka hiçbir çalışma grubu bu analize göre mukozit şiddetinde bir azalma sergilememiştir ve hiçbir grup mukozit şiddetinde belirgin bir fark göstermemiştir.

Her skora gün M40403 ile tedavi edilen grupların skorlarının kontrol grubu ile Mann-Whitney Sıra Toplam testi kullanılarak karşılaştırılması yoluyla başka mukozit skoru analizi de yapılmıştır. Bu analizin sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir. -1. günden 3. güne kadar günde

iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup (grup 6), en yüksek mukozit azalmasına ve 18. (P=0,041), 20. (P<0,001), 22. (P<0,001), 24. (P<0,001) ve 26. (P=0,002) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara sahiptir.

Başka hiçbir grup, bir günden daha fazla önemli düzeyde daha düşük mukozit şiddeti

- 5 göstermemiştir. Grup 2'nin daha uzun bir süre boyunca aynı dozda ilaç aldığı düşünüldüğünde, bu sonuçlar M40403 dozlama programının, mukozit için etkili bir tedavi belirlemede çok önemli olduğunu göstermektedir.

## SONUÇLAR

- 10 1. Ölüm ve vücut ağırlığı gözlemlerine dayanarak, günde iki kez 30 mg/kg M40403 ip enjeksiyonlarının belirli düzeyde toksisite gösterdiği görülmektedir. Grup 3'te daha uzun süreli bir dozlama ölümle ve belirgin kilo kaybı ile sonuçlanmıştır. -1. günden 3. güne kadar daha kısa süreli dozlamada (grup 6), kilo kaybı, dozlama kesildikten sonra tersine dönmüştür.
- 15 2. M40403'ün topikal dozlamasında kilo ya da mukozit şiddeti üzerinde herhangi bir etki görülmemektedir. Burada kullanılan formülasyondaki topikal dozlamanın, bu modelde M40403'ün verilmesi için etkisiz bir yöntem olduğu görülmektedir.
- 20 3. 1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup, istatistiksel olarak mukozit skoru 3 ya da üstünde (P<0,005) olan hayvan gün sayısında büyük bir azalmaya ve kontrol grubunun 18. gün (P=0,041), 20. gün (P<0,001), 22. gün (P<0,001), 24. gün (P<0,001) ve 26. gün (P=0,002) skorlarından çok daha düşük ortalama mukozit skorlarına sahiptir. Bu sonuç, M40403'ün oral mukozit tedavisinde etkili bir madde olabileceğini göstermektedir. M40403'ün etkililiğini optimize etmek için başka doz ve program çalışmaları da gerekli olabilir.

## ORNEK 2 – Ornek 1'deki, -1. günden 3. güne kadar 30 mg/kg IV çalışmasının tekrarı

### Akut radyasyon modeli

- 25 Sorumlu Araştırmacı tarafından geliştirilen, hamsterlardaki akut radyasyon modeli, anti-mukozit bileşiklerinin bir ön değerlendirmesini sunmak için doğru, verimli ve düşük maliyetli bir teknik olduğunu kanıtlamıştır (9). Bu modelde mukozitin izlediği yol iyi tanımlanmıştır ve radyasyonun ardından yaklaşık 14-16 gün sonra azami skorlar vermektedir. Akut modelde biraz sistemik toksisite vardır, bu da az sayıda hamsterın ölümüne yol açmaktadır, bu yüzden

ilk etkililik çalışmaları için küçük gruplarla (N=7-8) kullanımına izin verilmektedir. Ayrıca, mukozit patojenezindeki spesifik mekanistik elemanların araştırılmasında da kullanılmıştır. Akut radyasyon modelinde etkililik gösteren moleküller ayrıca, ayrılmış radyasyon, kemoterapi ya da konkomitant tedavi içeren daha karmaşık modellerde de değerlendirilebilir.

- 5 Bu çalışmada, 0. günde 40 Gy'lik bir akut radyasyon dozu, ağız kesesine lokal olarak verilmiştir. Klinik olarak belirgin mukozit 12. ila 28. günlerde gözlenmiştir.

## PROTOKOL ÖZETİ

- 10 Yetmiş iki erkek Suriye Altın Hamsteri rastgele olarak 8 bireylik 9 gruba ayrılmış ve sol bukkal ağız keselerine 40 Gy akut radyasyon dozu verilmiştir. Bu işlem hayvanlara anestezi verilerek ve sol bukkal kese dışı çevrilerek yapılmış, bu sırada hayvanın vücudunun geri kalan kısımları kurşun kalkan ile korunmuştur. Test materyalleri, topikal ya da ip enjeksiyonu yoluyla, günde iki kez, Tablo 5'te ayrıntıları verilen şekilde uygulanmıştır. Mukozit, klinik olarak 6. günden itibaren değerlendirilmiş ve 28. güne kadar gün aşırı değerlendirme yapılmıştır.

- 15 Tablo 1. ACT-03. Çalışma Tasarımı

| Grup | Hayvan  | Tedavi                      | Tedavi             | Hacim                          |
|------|---------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------|
| 1    | 8 erkek | Taşıyıcı, ip, bid           | -1. günden 3. güne | Vücut ağırlığına göre ayarlama |
| 2    | 8 erkek | M40403, ip, QD<br>30 mg/kg  | -1. günden 3. güne | Vücut ağırlığına göre ayarlama |
| 3    | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>3 mg/kg  | -1. günden 3. güne | Vücut ağırlığına göre ayarlama |
| 4    | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>10 mg/kg | -1. günden 3. güne | Vücut ağırlığına göre ayarlama |
| 5    | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>30 mg/kg | -1. günden 3. güne | Vücut ağırlığına göre ayarlama |

|   |         |                             |                   |                                   |
|---|---------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 6 | 8 erkek | M40403, ip, QD<br>30 mg/kg  | 0. günden 3. güne | Vücut ağırlığına<br>göre ayarlama |
| 7 | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>30 mg/kg | 0. günden 3. güne | Vücut ağırlığına<br>göre ayarlama |
| 8 | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>30 mg/kg | 0. Gün            | Vücut ağırlığına<br>göre ayarlama |
| 9 | 8 erkek | M40403, ip, bid<br>30 mg/kg | 0. günden 7. güne | Vücut ağırlığına<br>göre ayarlama |

\*BID dozlaması için 0. gündeki ilk doz radyasyondan 30 dakika önce gerçekleşecektir. İkinci doz radyasyondan en az 4 saat sonra verilecektir. QD dozlaması için, doz 0. günde ışınlamadan 30 dakika önce verilecektir.

TABLO 5

## 5 DEĞERLENDİRME

### Mukozit değerlendirme

Mukozit derecesine, 6. günden itibaren ve sonraki her iki günde bir, 28. güne (dahil) kadar skor verilmiştir (skor şeması için bkz. Tablo 6 ve Şekil 8). Her ilaç tedavisinin mukozit üzerinde etkisi, ip taşıyıcısı ile tedavi edilen kontrollerle karşılaştırılmalı olarak, aşağıdaki parametrelere göre değerlendirilmiştir:

Her gruptaki hamsterların ülseratif (skor  $\geq 3$ ) mukozite sahip olduğu gün sayısındaki fark.

Her değerlendirme gününde, her ilaç tedavi grubunda körleştirilmiş mukozit skoru  $\geq 3$  olan hayvanları sayısı taşıyıcı ile tedavi edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Farklar kümülatif temelde karşılaştırılmış ve istatistiksel önem ki-kare analizi ile belirlenmiştir. Bu analizde etkililik, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir grup hayvanın ülserleşmelere ( $\geq 3$  skorlar) sahip olduğu gün sayısındaki önemli azalma olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2 ACT-03: Mukozit Skorum.

| Skor: | Acıklama:                                                                                                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0     | Kese tümüyle sağlıklı. Eritem ya da vazodilasyon yok.                                                                                                          |
| 1     | Hafif - ciddi eritem ve vazodilasyon. Mukozada erozyon yok.                                                                                                    |
| 2     | Ciddi eritem ve vazodilasyon. Mukozanın yüzeysel kısımlarında, çıplak alanlar                                                                                  |
| 3     | Bir ya da daha fazla yerde beyazımsı ülser oluşumu. Ülserler psödomembran nedeniyle sarı/gri olabilir. Ülserlerin kümülatif boyutu kesenin yaklaşık ¼'üne eşit |
| 4     | Ülserlerin kümülatif boyutu kesenin yaklaşık ½'sine eşit olmalıdır. Büyüklük kaybı.                                                                            |
| 5     | Neredeyse tüm kese ülserli. Büyüklük kaybı (kese ancak kısmen ağızdan ekstrakte                                                                                |

TABLO 6

**Günlük mukozit skorlarında sıra toplam farkları.**

- Her değerlendirme günü için kontrol grubunun skorları, tedavi edilen grupların skorları ile parametrik olmayan sıra toplam analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi başarısı, 6. günden 28. güne kadar 2 ya da daha fazla günde tedavi edilen gruptaki skorlarda istatistiksel olarak önemli azalma olarak kabul edilmiştir.

**Kilolar ve hayatta kalma**

- Tedavi grupları arasında hayvan ağırlıklarındaki olası farkları, mukozitin şiddetinin ve/veya tedavilerden kaynaklanan olası toksisitenin bir göstergesi olarak değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlar günlük olarak tartılmış ve hayatta kalma durumları kaydedilmiştir.

**ÇALIŞMA TASARIMI**

- Yetmiş iki (72) erkek Suriye Altın Hamsterının tümünde, sol bukkal ağız keselerine 40 Gy akut radyasyon dozu verilmiştir. Bu işlem hayvanlara anestezi verilerek ve sol bukkal kese dışı çevrilerek yapılmış, bu sırada hayvanın vücudunun geri kalan kısımları kurşun kalkan ile korunmuştur. Test materyalleri, topikal ya da ip enjeksiyonu yoluyla, günde iki kez, Tablo 5'te ayrıntıları verilen şekilde uygulanmıştır. Mukozit, klinik olarak 6. günden itibaren değerlendirilmiş ve 28. güne kadar gün aşırı değerlendirme yapılmıştır. Çalışma zaman çizgisi Şekil 7'de gösterilmiştir. Doz seviyeleri önceki bir akut toksisite çalışmasındaki (verileri yayınlanmamıştır) ve Örnek 1'in önceki mukozit çalışmasındaki sonuçlara göre belirlenmiştir ve Tablo 5'te gösterilmiştir.

## MATERYAL VE YONTEMLER

### Çalışmanın yapıldığı yer

Çalışma Cambridge MA'da AAALAC akredite Biomodels tesisinde yapılmıştır. Bu çalışma için 04-0624-2 IACUC onay numarası Biomodels IACUC'den alınmıştır.

### 5 Hayvanlar

Çalışma başlangıcında 5 ila 6 haftalık, ortalama 92,7 g vücut ağırlığına sahip erkek LVG Suriye Altın Hamsterları (Charles River Laboratories) kullanılmıştır. Hayvanlar kulak delgisi kullanılarak ayrı şekilde numaralandırılmış ve her kafeste yaklaşık 8 hayvanlık küçük gruplar halinde muhafaza edilmiştir. Hayvanlar çalışma başlamadan önce aklimatize edilmiştir. 3 günlük bu süre zarfında, hayvanlar, kötü durumdaki hayvanların elenmesi için günlük olarak gözlenmiştir.

### Muhafaza

Çalışma havası filtre edilen, 70oF+/-5 oF sıcaklık ve %50 +/-%20 bağıl nemdeki hayvan bölmelerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvan bölmeleri saatte minimum 12 ila 15 hava değişimi sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. Bölme, alacakaranlık olmadan 12 saat gündüz ve 12 saat gecelik otomatik bir gündüz/gece zamanlayıcısına bağlanmıştır. Bed-O- Cobs® yatak kullanılmıştır. Yatak minimum haftada bir kez değiştirilmiştir. Kafesler, üst kısım, şişeler vb. ticari deterjan ile açık havada kurutulmuştur. Davlumbaza dahil olan yüzeyleri ve materyalleri dezenfekte etmek için ticari bir dezenfektan kullanılmıştır. Zeminler her gün silinmiş ve haftada en az iki kez ticari bir deterjanla paspaslanmıştır. Duvarlar ve kafes rafları ayda en az bir kez sünger ve seyreltilmiş bir çamaşır suyu çözeltisi ile temizlenmiştir. Tüm kafesler, çalışmayı, dozu, hayvan numarasını ve tedavi grubunu tanımlamak için gereken uygun bilgileri içeren bir kafes kartı ya da etiketi ile işaretlenmiştir. Sıcaklık ve bağıl nem çalışma boyunca kaydedilmiş ve kayıtlar saklanmıştır.

### 25 Diyet

Hayvanlar bir Purina Labdiet® 5061 kemirgen yemi ile beslenmiş ve istenilen düzeyde su sağlanmıştır. Hayvan randomizasyonu ve tahsisleri.

Hayvanlar, ışınlama öncesinde rastgele ve prospektif olarak, sekizli (8) tedavi gruplarına

ayrılmıştır. Her hayvan birey numarasına karşılık gelen bir kulak delgisi ile tanımlanmıştır. Daha tutarlı bir tanımlama için etiketlerden ziyade kulak delgisi numaraları kullanılmıştır, zira etiketler çalışma sırasında yerinden çıkabilmektedir. Her kafesi tanımlamak için bir kafes kartı kullanılmıştır ve kartın üzerine çalışma numarası (ACT-03), tedavi grubu numarası ve hayvan numaraları işlenmiştir.

### **Dozlama ve ilaç uygulaması**

Dozlama çözeltileri kullanımdan hemen önce hazırlanmıştır. Tüm hazırlama prosedürleri için aseptik teknik kullanılmıştır. Taşıyıcı olarak 26-mM'lik bir sodyum bikarbonat tampon çözeltisi hazırlanmıştır. Elde edilen pH yaklaşık 8,1 ila 8,3'tür.

### **10 Mukozit uyarımı**

Mukozit, standartlaştırılmış bir akut radyasyon protokolü kullanılarak uyarılmıştır. 0. günde tüm hayvanlara tek bir radyasyon dozu (40 Gy/doz) verilmiştir. Radyasyon 250 kilovolt'luk bir potansiyel (15-ma) kaynağı ile 50 cm odak mesafesinden üretilmiş, 0,35 mm'lik bir Cu filtrasyon sistemi ile sertleştirilmiştir. Işınlamada sol bukkal kese mukozası, 3,2 Gy/dakikalık bir oranla hedeflenmiştir. Işınlama öncesinde, bir intra-peritoneal Ketamin (160 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) enjeksiyonu ile hayvanlara anestezi uygulanmıştır. Sol bukkal kese dışı çevrilmiş, sabitlenmiş ve kurşun kalkan kullanılarak yalıtılmıştır.

### **Mukozit skora**

Mukozit skoru, ağırlık değişimi ve hayatta kalma durumu çalışma boyunca yukarıda açıklandığı gibi ölçülmüştür. Mukozit değerlendirmesi için izofluran ile hayvanlara anestezi verilmiş ve sol kese dışı çevrilmiştir. Mukozit görsel olarak valide edilmiş fotoğraflık skala (Şekil 8) ile karşılaştırılarak, normal için 0 ila ciddi ülserleşme için 5 arasında skorlanmıştır (klinik skora). Tanımlayıcı terimlerde bu skala aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

1-2 arasındaki bir skorun hastalığın hafif bir aşamasını, 3-5 arasındaki bir skorun ise orta - ciddi seviyede mukoziti gösterdiği kabul edilmiştir. Görsel skoramadan sonra, standartlaştırılmış bir teknik kullanılarak her hayvanın mukozasının bir fotoğrafı çekilmiştir. Deneyin sonunda, tüm filmler banyo edilmiş ve fotoğraflar rastgele numaralandırılmıştır. En az iki bağımsız eğitimli gözlemci, yukarıda açıklanan skalayı kullanarak, fotoğrafları karşılaştırılmış bir şekilde derecelendirmiştir (karşılaştırılmış skora).

## SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### Hayatta Kalma

Bu çalışma sırasında, tümü radyasyon gününde (0. gün) olmak üzere yedi ölüm gerçekleşmiştir. -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen grup, -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen grup ve 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen grubun her birinde ikişer hayvan ölmüştür. 0. günden 7. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg M40403 ile tedavi edilen grupta bir hayvan ölmüştür

### Ağırlık değişimi (Şekiller 9 ve 10).

- Her grup için yüzde günlük ağırlık değişimi Şekil 9'da gösterilmiştir. Kontrol hayvanları (grup 1), çalışma sonunda kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %62,5'i kadar kilo almıştır. -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen hayvanlar (grup 2), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %60,7'si kadar kilo almıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 3), 28. günde kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %59,3'u kadar kilo almıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 4), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %56,2'si kadar kilo almıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 5), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %52,9'u kadar kilo almıştır. 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 6), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %54,8'i kadar kilo almıştır. 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 7), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %58,1'i kadar kilo almıştır. 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 8), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %59,3'ü kadar kilo almıştır. 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 9), çalışma boyunca kendi başlangıç ağırlıklarının ortalama %57,3'ü kadar kilo almıştır.

- Bu farkların önemi, her hayvan için yüzde kilo alımı eğrisi altında kalan ortalama alan hesaplanarak ve gruplar bir OneWay ANOVA testi ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Taşıyıcı kontrol grubu ile -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P=0,039$ ), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P=0,040$ ), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P=0,018$ ), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P<0,001$ ), 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P=0,009$ ) ve 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup ( $P=0,002$ ) arasında önemli farklar vardır. Bu analizin sonuçları Şekil 10'da gösterilmiştir.

### **Mukozit (Şekiller 11 ve 12, Tablolar 7 ve 8)**

- Her grup için ortalama günlük mukozit skorları Şekil 11'de gösterilmiştir. Kontrol hayvanları (grup 1) 16. günde 3,1'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen hayvanlar (grup 2), 16. günde, 2,8'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen hayvanlar (grup 3), 16. ve 18. günlerde, 2,9'luk tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 4), 16. günde, 3,0'lık tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 5), 16. günde, 2,8'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 6), 16. günde, 3,2'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 7), 16. günde, 2,2'lik tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 8), 14. günde, 2,4'lük tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir. 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip ile tedavi edilen grup (grup 9), 16. ve 18. günde, 2,4'lük tepe ortalama mukozit skoruna sahiptir.

M40403 ile tedavi edilen gruplarda görülen mukozit skorlarındaki azalmanın önemi,

hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi hesaplanarak

değerlendirilmiştir. Bu analizin sonuçları Şekil 12 ve Tablo 7'de gösterilmiştir. Kontrol

grubunda, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi %36,5'tir. -1.

- günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 (grup 2) ya da -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 3 mg/kg/doz M40403 (grup 3) içeren ip enjeksiyonu ile tedavi, hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %25 ile

sonuçlanmıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 4), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %29,2 ile sonuçlanmıştır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 5), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %22,2 ile sonuçlanmıştır. 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 6), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %30,6 ile sonuçlanmıştır. 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 7), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %9,4 ile sonuçlanmıştır. 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 8), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %13,5 ile sonuçlanmıştır. 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi (grup 9), hayvanların 3 ya da daha yüksek skora sahip oldukları gün yüzdesi için %15,5 ile sonuçlanmıştır. Bir ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldığında, 1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 2,  $P=0,034$ ), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 3,  $P=0,020$ ), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 5,  $P=0,007$ ), 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 7,  $P<0,001$ ), 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 8,  $P<0,001$ ) ve 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen (grup 9,  $P<0,001$ ) gruplarda, hayvanların 3 ve üzeri skora sahip olduğu gün sayısında önemli azalmalar görülmüştür. Bu veriler Şekil 12 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

| Grup                       | Gün sayısı | Gün sayısı | Toplam Gün | % Gün   | Ki Kare | P      |
|----------------------------|------------|------------|------------|---------|---------|--------|
| Taşıyıcı ip kontrol<br>hid | 70         | 122        | 192        | % 36,46 | —       | —      |
| M40403 ip<br>30 mg/kg ad   | 36         | 103        | 144        | % 25,00 | 4,4860  | 0,034  |
| M40403 ip 3<br>ma/kg hid   | 48         | 144        | 192        | % 25,00 | 5,3950  | 0,020  |
| M40403 ip 10<br>ma/kg hid  | 56         | 136        | 192        | % 29,17 | 1,1996  | 0,158  |
| M40403 ip 30<br>ma/kg hid  | 32         | 112        | 144        | % 22,22 | 7,229   | 0,007  |
| M40403 ip<br>30 mg/kg ad   | 44         | 100        | 144        | % 30,56 | 1,029   | 0,310  |
| M40403 ip 30<br>ma/kg hid  | 18         | 174        | 192        | % 9,38  | 38,3440 | <0,001 |
| M40403 ip 30<br>ma/kg hid  | 26         | 166        | 192        | % 13,54 | 25,681  | <0,001 |
| M40403 ip 30<br>ma/kg bid  | 26         | 142        | 168        | % 15,48 | 19,113  | <0,001 |

Tablo 3. ACT-03. Her gruptaki hayvanların üç ve üzeri mukozit skoru ile geçirdiği toplam gün sayısının ki-kare analizi. Bu istatistik, klinik açıdan önemli bir sonuç olan ülserleşme şiddetinin bir ölçütüdür.

5

## TABLO 7

Her skorldama günü M40403 ile tedavi edilen grupların skorlarının kontrol grubu ile Mann-Whitney Sıra Toplam testi kullanılarak karşılaştırılması yoluyla başka mukozit skoru analizi de yapılmıştır. Bu analizin sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir. -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 (grup 2), -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 (grup 4) ve 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 (grup 6) ile tedavi edilen gruplar, kontrollere göre önemli farklara sahip herhangi bir gün sergilememiştir. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grubun (grup 3) skorları, 14. (P=0,013), 22. (P=0,047) ve 28. (P=0,012) günlerde kontrollere göre belirgin ölçüde farklıdır. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi

15

edilen grubun (grup 5) skorları, 24. ( $P=0,048$ ) günde kontrollere göre belirgin ölçüde farklıdır.

0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup (grup 7), en yüksek mukozit azalmasına ve 14. ( $P<0,001$ ), 16. ( $P=0,001$ ), 18.

( $P=0,007$ ), 20. ( $P=0,001$ ), 22. ( $P<0,001$ ), 24. ( $P=0,006$ ), 26. ( $P=0,001$ ) ve 28. ( $P=0,012$ )

- 5 günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara sahiptir. 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup (grup 8), 16. ( $P=0,001$ ), 18. ( $P=0,033$ ), 20. ( $P=0,002$ ), 22. ( $P<0,001$ ), 24. ( $P=0,010$ ), 26. ( $P<0,001$ ) ve 28. ( $P=0,009$ ) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara sahiptir. 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup (grup 9), 14. ( $P=0,004$ ), 16. ( $P=0,047$ ), 20. ( $P<0,001$ ), 22. ( $P=0,015$ ) ve 26. ( $P=0,047$ ) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara sahiptir.
- 10

|                                                   | Gün       |           |           |           |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                         |
|---------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------------|
| Grup                                              | 6         | 8         | 10        | 12        | 14                | 16               | 18               | 20                | 22                | 24               | 26                | 28                      |
| Kontrol vs.                                       | 0,46      | 0,65      | 0,94      | 0,49      | 0,097             | 0,23             | 0,23             | 0,315             | 0,235             | 0,29             | 0,273             | 0,25                    |
| Kontrol vs.                                       | 0,98      | 0,23      | 0,98      | 0,74      | <u>0,013</u>      | 0,29             | 0,86             | 0,459             | <u>0,047</u>      | 0,61             | 0,283             | <u>0,01</u>             |
| Kontrol vs.                                       | 0,23      | 0,98      | 0,98      | 0,86      | 0,506             | 0,95             | 0,43             | 0,414             | 0,354             | 0,59             | 0,463             | 0,58                    |
| Kontrol vs.                                       | 0,72      | 0,65      | 0,41      | 0,42      | 0,097             | 0,14             | 0,21             | 0,097             | 0,170             | <u>0,04</u>      | 0,053             | 0,06                    |
| Kontrol vs.                                       | 0,98      | 0,94      | 0,79      | 0,83      | 0,361             | 0,87             | 0,59             | 0,981             | 0,437             | 0,38             | 0,362             | 0,79                    |
| Kontrol vs.                                       |           |           |           |           |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                         |
| M40403 ip<br>30 mg/kg bid<br>0. günden 3.<br>güne | 0,77<br>6 | 0,55<br>5 | 0,47<br>2 | 0,94<br>0 | <0,00<br><u>1</u> | 0,00<br><u>1</u> | 0,00<br><u>7</u> | <u>0,001</u>      | <0,00<br><u>1</u> | 0,00<br><u>6</u> | <u>0,001</u>      | <u>0,01</u><br><u>2</u> |
| Kontrol vs.                                       |           |           |           |           |                   |                  |                  |                   |                   |                  |                   |                         |
| M40403 ip<br>30 mg/kg bid<br>0. Gün               | 0,77<br>6 | 0,98<br>5 | 0,37<br>4 | 0,51<br>9 | 0,061             | 0,00<br><u>1</u> | 0,03<br><u>3</u> | <u>0,002</u>      | <0,00<br><u>1</u> | 0,01<br><u>0</u> | <0,00<br><u>1</u> | 0,00<br><u>9</u>        |
| Kontrol vs.                                       | 0,41<br>5 | 0,72<br>1 | 0,15<br>6 | 0,85<br>1 | <u>0,004</u>      | 0,04<br><u>7</u> | 0,09<br><u>1</u> | <0,00<br><u>1</u> | <u>0,015</u>      | 0,16<br><u>3</u> | <u>0,047</u>      | 0,21<br><u>0</u>        |

Tablo 4. ACT-03. Günlük mukozit skorlarında gözlenen grup farklarının önemi Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak belirlenmiştir. Bu parametrik olmayan istatistik görsel mukozit skora skalası için uygundur. Her hesaplamaların p değerleri gösterilmiştir. Önemli iyileştirmeler altı çizili gösterilmiştir.

5

## TABLO 8

## SONUÇLAR

1. Vücut ağırlığı gözlemlerine dayanarak, M40403'ün ip enjeksiyonlarının belirli düzeyde toksisite gösterdiği görülmektedir. Büyüme oranında önemli bir azalma göstermeyen yegane gruplar, yalnızca 0. günde ve 0. günde ve 7. günde M40404 dozu alan gruplardır. Radyasyon

10 gününde belirli düzeyde ölüm not edilmiştir, ama bunun M40403 tedavisi ile ilgili olup

olmadığı ya da yalnızca anestezi sırasında kazayla ölüm olup olmadığı belirli değildir.

2. -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403, -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 10 mg/kg/doz M40403 ya da 0. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen gruplar, genel olarak kontrollere göre mukozit ilerlemesinde önemli bir azalma göstermemiştir, ancak -1. günden 3. güne kadar günde bir kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup, hayvanların 3 ve üzeri skora sahip oldukları gün sayısında önemli bir azalma göstermiştir ( $P=0,034$ ).
3. -1. günden 3. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup, 14. ( $P=0,013$ ), 22. ( $P=0,047$ ) ve 28. ( $P=0,012$ ) günde kontrollerden önemli düzeyde daha düşük mukozit skorlarına ve hayvanların 3 ve üzeri skora sahip oldukları gün sayısında önemli düzeyde bir azalmaya sahiptir ( $P=0,020$ ).
4. -1. günden 30. güne kadar günde iki kez 3 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup, 24. ( $P=0,048$ ) günde kontrol grubundan önemli düzeyde daha düşük skorlara ve hayvanların 3 ve üzeri skora sahip oldukları gün sayısında önemli düzeyde bir azalmaya sahiptir ( $P=0,007$ ).
5. 0. günden 3. güne kadar günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 içeren ip enjeksiyonu ile tedavi edilen grup (grup 7), en yüksek mukozit azalmasına ve 14. ( $P<0,001$ ), 16. ( $P=0,001$ ), 18. ( $P=0,007$ ), 20. ( $P=0,001$ ), 22. ( $P<0,001$ ), 24. ( $P=0,006$ ), 26. ( $P=0,001$ ) ve 28. ( $P=0,012$ ) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara ve hayvanların 3 ve üzeri skora sahip olduğu gün sayısında önemli düzeyde bir azalmaya sahiptir ( $P<0,001$ ).
6. 0. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup (grup 8), 16. ( $P<0,001$ ), 18. ( $P=0,033$ ), 20. ( $P=0,002$ ), 22. ( $P=0,001$ ), 24. ( $P<0,010$ ), 26. ( $P=0,001$ ) ve 28. ( $P=0,009$ ) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara ve hayvanların 3 ve üzeri skora sahip olduğu gün sayısında önemli düzeyde bir azalmaya sahiptir ( $P<0,001$ ).
7. 0. günde ve 7. günde, günde iki kez 30 mg/kg/doz M40403 ile tedavi edilen grup, 14. ( $P<0,004$ ), 16. ( $P=0,047$ ), 20. ( $P=0,001$ ), 22. ( $P=0,015$ ) ve 26. ( $P<0,047$ ) günlerde kontrol grubuna göre önemli düzeyde daha düşük skorlara ve hayvanların 3 ve üzeri skora sahip olduğu gün sayısında önemli düzeyde bir azalmaya sahiptir ( $P<0,001$ ).

#### Atıfta Bulunulan Referanslar

Bu başvuruda atıfta bulunulan tüm yayınlar, patentler, patent başvuruları ve diğer referanslar, buraya, ayrı her bir yayın, patent, patent başvurusu ve diğer referans, özellikle ve ayrı olarak, tüm amaçlarıyla bütünüyle referans olarak belirtildiği zamanki ile aynı kapsamda, tüm amaçlarıyla, bütünüyle referans olarak dahil edilmiştir. Buradaki bir referansa ilişkin atıf,  
5 böyle bir atfın mevcut buluşun önceki tekniği olarak kabulü şeklinde anlaşılmayacaktır.

1. Knox JJ, Puodziunas AL, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis. Prevention and management. *Drugs Aging* 2000;17(4):257-67.
2. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999;11(4):261-6.
- 10 3. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35(5):453-70.
4. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J ve diğerleri. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-5.
- 15 5. Eldor A, Fuks Z, Matzner Y, Witte LD, Vlodavsky I. Perturbation of endothelial functions by ionizing irradiation: effects on prostaglandins, chemoattractants and mitogens. *Semin Thromb Hemost* 1989;15(2):215-25.
6. Sonis ST, Van Vugt AG, McDonald J, Dotoli E, Schwertschlag U, Szklut P ve diğerleri. Mitigating effects of interleukin 11 on consecutive courses of 5- fluorouracil-  
20 induced ulcerative mucositis in hamsters. *Cytokine* 1997;9(8):605-12.
7. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JP, Muska AD, Bruskin AM, Rose A ve diğerleri. Transforming growth factor-beta 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5- fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncol* 1997;33(1):47-54.
8. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, ve diğerleri.  
25 Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36(4):373-81.
9. Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(4):437-448.

## EKLER

## Ek 1: Hayvan Ağırlıkları

## GÜN

| Grup | Hayvan | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  |     |
|------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1    | 1      | 20  | 22  | 22  | 25  | 101 | 102 | 107 | 110 | 113 | 118 | 118 | 119 | 121 | 118 | 125 | 126 | 126 | 130 | 132 | 133 | 137 | 138 | 140 |
| 1    | 2      | 24  | 101 | 101 | 104 | 106 | 106 | 116 | 118 | 118 | 122 | 121 | 125 | 126 | 123 | 134 | 134 | 134 | 138 | 140 | 144 | 146 | 151 | 151 |
| 1    | 3      | 23  | 26  | 26  | 26  | 102 | 106 | 107 | 104 | 112 | 115 | 115 | 118 | 120 | 118 | 118 | 118 | 123 | 124 | 127 | 130 | 131 | 129 | 131 |
| 1    | 4      | 28  | 23  | 20  | 23  | 26  | 26  | 26  | 26  | 101 | 107 | 106 | 105 | 109 | 110 | 132 | 114 | 115 | 118 | 117 | 121 | 124 | 128 | 134 |
| 1    | 5      | 25  | 28  | 26  | 102 | 106 | 106 | 113 | 108 | 117 | 121 | 121 | 127 | 129 | 130 | 130 | 133 | 135 | 138 | 141 | 142 | 144 | 147 | 150 |
| 1    | 6      | 27  | 102 | 10  | 107 | 109 | 111 | 110 | 118 | 121 | 123 | 125 | 127 | 130 | 131 | 130 | 131 | 131 | 136 | 138 | 41  | 141 | 142 | 143 |
| 1    | 7      | 27  | 25  | 20  | 24  | 27  | 28  | 103 | 104 | 101 | 105 | 105 | 105 | 107 | 112 | 109 | 111 | 112 | 116 | 118 | 120 | 121 | 122 | 123 |
| 1    | 8      | 21  | 25  | 27  | 100 | 122 | 103 | 105 | 109 | 111 | 115 | 115 | 117 | 119 | 126 | 126 | 129 | 130 | 130 | 132 | 137 | 137 | 140 | 141 |
| 2    | 9      | 100 | ölü |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 2    | 10     | 21  | 23  | 20  | 25  | 21  | 23  | 22  | 22  | 101 | 106 | 107 | 107 | 108 | 114 | 115 | 116 | 118 | 119 | 121 | 121 | 122 | 124 | 125 |
| 2    | 11     | 20  | 20  | 27  | 25  | 23  | 25  | 26  | 21  | 23  | 20  | 20  | 103 | 105 | 112 | 111 | 112 | 113 | 118 | 120 | 121 | 124 | 126 | 127 |
| 2    | 12     | 28  | 25  | 26  | 100 | 106 | 106 | 115 | 117 | 121 | 103 | 123 | 125 | 129 | 125 | 130 | 131 | 133 | 135 | 138 | 142 | 147 | 149 | 151 |
| 2    | 13     | 26  | 104 | 102 | 106 | 106 | 110 | 113 | 120 | 123 | 126 | 127 | 129 | 132 | 145 | 138 | 140 | 142 | 144 | 147 | 148 | 154 | 156 | 160 |
| 2    | 14     | 101 | 102 | 26  | 26  | 27  | 28  | 106 | 119 | 112 | 117 | 119 | 120 | 122 | 126 | 128 | 129 | 129 | 132 | 135 | 125 | 138 | 138 | 140 |
| 2    | 15     | 26  | 26  | 25  | 24  | 27  | 29  | 21  | 22  | 24  | 26  | 26  | 28  | 29  | 22  | 23  | 26  | 25  | 29  | 101 | 101 | 103 | 106 | 106 |
| 2    | 16     | 20  | ölü |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 3    | 17     | 23  | 20  | 26  | 26  | 20  | 103 | 106 | 102 | 108 | 108 | 107 | 111 | 113 | 116 | 116 | 117 | 118 | 119 | 121 | 124 | 124 | 126 | 127 |
| 3    | 18     | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  | 103 | 103 | 107 | 108 | 106 | 106 | 106 | 106 | 115 | 116 | 116 | 118 | 120 | 123 | 125 | 126 | 130 | 132 |
| 3    | 19     | 25  | 25  | 20  | 101 | 105 | 107 | 106 | 118 | 114 | 115 | 113 | 116 | 119 | 121 | 121 | 122 | 125 | 128 | 131 | 132 | 135 | 137 | 139 |
| 3    | 20     | 29  | 29  | 102 | 27  | 106 | 105 | 113 | 117 | 120 | 124 | 123 | 125 | 127 | 134 | 134 | 132 | 134 | 138 | 140 | 142 | 145 | 146 | 152 |
| 3    | 21     | 21  | 23  | 25  | 104 | 20  | 102 | 105 | 107 | 110 | 114 | 113 | 113 | 115 | 120 | 123 | 123 | 125 | 127 | 129 | 132 | 132 | 134 | 136 |
| 3    | 22     | 104 | 104 | 25  | 110 | 112 | 115 | 120 | 124 | 123 | 132 | 130 | 136 | 138 | 144 | 145 | 149 | 160 | 156 | 158 | 160 | 164 | 168 | 175 |
| 3    | 23     | 22  | 23  | 23  | 27  | 29  | 102 | 103 | 104 | 105 | 107 | 110 | 112 | 115 | 114 | 117 | 117 | 116 | 117 | 120 | 120 | 126 | 126 | 136 |
| 3    | 24     | 23  | 21  | 23  | 20  | 20  | 29  | 101 | 105 | 107 | 106 | 107 | 107 | 110 | 101 | 106 | 105 | 110 | 112 | 114 | 117 | 118 | 124 | 126 |

5

Bir birinci çalışmadan gelen hayvan ağırlıkları (1/3)

10

Ek 1: Hayvan Ağırlıkları (devam)

## GÜN

| Grup | Hayvan | 1   | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  |
|------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 4    | 25     | 68  | 67  | 65  | 63  | 68  | 68  | 102 | 105 | 107 | 110 | 111 | 113 | 116 | 119 | 118 | 121 | 124 | 128 | 130 | 131 | 132 | 133 | 134 | 127 | 130 | 140 | 142 | 145 | 145 | 144 |
| 4    | 26     | 69  | 66  | 64  | 60  | 63  | 62  | 97  | 99  | 101 | 104 | 103 | 102 | 103 | 110 | 109 | 109 | 110 | 112 | 117 | 111 | 117 | 119 | 119 | 121 | 128 | 126 | 127 | 130 | 128 |     |
| 4    | 27     | 63  | 66  | 63  | 66  | 102 | 105 | 106 | 107 | 109 | 116 | 118 | 119 | 120 | 123 | 119 | 123 | 124 | 128 | 131 | 120 | 135 | 138 | 137 | 143 | 145 | 146 | 150 | 156 | 152 |     |
| 4    | 28     | 90  | 100 | 90  | 93  | 100 | 103 | 106 | 110 | 112 | 115 | 118 | 121 | 122 | 122 | 125 | 126 | 126 | 133 | 135 | 137 | 136 | 140 | 140 | 144 | 145 | 150 | 152 | 151 | 152 |     |
| 4    | 29     | 90  | 91  | 90  | 98  | 100 | 102 | 100 | 101 | 104 | 107 | 107 | 106 | 110 | 112 | 111 | 117 | 119 | 121 | 124 | 125 | 126 | 131 | 126 | 123 | 134 | 136 | 140 | 141 | 140 | 142 |
| 4    | 30     | 92  | 96  | 95  | 99  | 103 | 105 | 111 | 111 | 111 | 116 | 116 | 119 | 121 | 125 | 122 | 121 | 129 | 131 | 134 | 135 | 141 | 141 | 145 | 146 | 149 | 152 | 154 | 158 | 157 |     |
| 4    | 31     | 92  | 94  | 98  | 91  | 95  | 98  | 99  | 103 | 105 | 109 | 112 | 115 | 116 | 119 | 114 | 117 | 120 | 123 | 125 | 128 | 127 | 131 | 130 | 132 | 134 | 136 | 135 | 130 | 139 |     |
| 4    | 32     | 91  | 92  | 91  | 95  | 98  | 100 | 102 | 102 | 105 | 109 | 111 | 112 | 114 | 114 | 116 | 120 | 125 | 129 | 127 | 130 | 133 | 134 | 137 | 138 | 141 | 143 | 145 | 133 | 146 |     |
| 5    | 33     | 74  | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 5    | 34     | 85  | 83  | 84  | 83  | 89  | 88  | 87  | 90  | 94  | 97  | 95  | 100 | 107 | 106 | 108 | 107 | 108 | 109 | 111 | 120 | 116 | 120 | 120 | 126 | 129 | 130 | 134 | 134 | 134 |     |
| 5    | 35     | 96  | 98  | 96  | 100 | 101 | 102 | 100 | 103 | 106 | 111 | 115 | 116 | 116 | 118 | 120 | 119 | 123 | 125 | 129 | 129 | 130 | 129 | 124 | 127 | 130 | 140 | 141 | 142 |     |     |
| 5    | 36     | 90  | 92  | 91  | 94  | 97  | 98  | 95  | 96  | 101 | 104 | 105 | 107 | 109 | 114 | 113 | 119 | 117 | 119 | 121 | 120 | 125 | 127 | 127 | 131 | 133 | 135 | 139 | 134 | 140 |     |
| 5    | 37     | 100 | 90  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 5    | 38     | 96  | 101 | 100 | 96  | 101 | 102 | 104 | 108 | 110 | 114 | 117 | 116 | 120 | 124 | 126 | 134 | 134 | 138 | 140 | 152 | 144 | 148 | 144 | 140 | 152 | 154 | 159 | 161 | 161 |     |
| 5    | 39     | 87  | 94  | 87  | 79  | 78  | 79  | 81  | 84  | 86  | 91  | 93  | 94  | 99  | 97  | 98  | 100 | 103 | 106 | 108 | 117 | 113 | 118 | 115 | 121 | 122 | 124 | 130 | 132 | 130 |     |
| 5    | 40     | 86  | 82  | 79  | 76  | 62  | 62  | 61  | 66  | 87  | 91  | 94  | 98  | 100 | 101 | 102 | 104 | 103 | 104 | 105 | 116 | 113 | 112 | 111 | 115 | 117 | 119 | 126 | 128 | 124 |     |
| 6    | 41     | 94  | 92  | 96  | 97  | 98  | 102 | 98  | 98  | 103 | 108 | 109 | 110 | 112 | 116 | 115 | 114 | 118 | 117 | 119 | 129 | 125 | 127 | 128 | 125 | 134 | 136 | 140 | 142 | 151 | 144 |
| 6    | 42     | 94  | 95  | 93  | 96  | 99  | 101 | 104 | 103 | 106 | 111 | 112 | 114 | 116 | 119 | 119 | 120 | 121 | 124 | 127 | 132 | 132 | 133 | 133 | 141 | 140 | 142 | 143 | 146 | 148 | 150 |
| 6    | 43     | 101 | 101 | 101 | 107 | 109 | 110 | 115 | 117 | 122 | 126 | 127 | 129 | 130 | 134 | 134 | 135 | 138 | 141 | 142 | 150 | 150 | 154 | 155 | 160 | 160 | 164 | 166 | 172 | 172 | 172 |
| 6    | 44     | 90  | 90  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 6    | 45     | 89  | 84  | 90  | 91  | 96  | 94  | 92  | 95  | 99  | 102 | 102 | 102 | 105 | 106 | 103 | 101 | 106 | 100 | 103 | 105 | 104 | 106 | 106 | 111 | 111 | 113 | 115 | 114 | 115 |     |
| 6    | 46     | 93  | 94  | 92  | 103 | 102 | 102 | 104 | 108 | 110 | 112 | 114 | 116 | 119 | 119 | 122 | 123 | 125 | 126 | 132 | 131 | 134 | 132 | 138 | 139 | 141 | 145 | 146 | 150 | 144 |     |
| 6    | 47     | 99  | 101 | 99  | 97  | 100 | 100 | 111 | 111 | 119 | 118 | 119 | 123 | 126 | 125 | 126 | 130 | 131 | 135 | 137 | 138 | 140 | 143 | 142 | 147 | 150 | 152 | 153 | 158 | 141 | 160 |
| 6    | 48     | 91  | 91  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Bir birinci çalışmadan gelen hayvan ağırlıkları, devam (2/3)

Ek 1: Hayvan Ağırlıkları (devam)

## GÜN

| Grup | Hayvan | 1  | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  |
|------|--------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 7    | 49     | 91 | 54  | 91  | 95  | 101 | 104 | 98  | 102 | 106 | 107 | 108 | 113 | 115 | 119 | 120 | 121 | 120 | 131 | 133 | 135 | 140 | 141 | 142 | 146 | 149 | 150 | 152 | 156 | 150 | 156 |
| 7    | 50     | 93 | 95  | 92  | 91  | 93  | 97  | 96  | 104 | 103 | 105 | 106 | 109 | 111 | 115 | 116 | 117 | 117 | 124 | 127 | 129 | 126 | 129 | 129 | 135 | 137 | 138 | 140 | 143 | 142 | 146 |
| 7    | 51     | 90 | 87  | 88  | 87  | 97  | 98  | 95  | 95  | 99  | 101 | 103 | 107 | 108 | 113 | 113 | 116 | 121 | 118 | 121 | 125 | 127 | 133 | 131 | 137 | 138 | 139 | 140 | 144 | 148 | 145 |
| 7    | 52     | 92 | 92  | 96  | 99  | 102 | 104 | 107 | 108 | 113 | 115 | 114 | 113 | 115 | 120 | 120 | 124 | 122 | 128 | 131 | 132 | 133 | 137 | 136 | 143 | 142 | 143 | 145 | 146 | 140 | 137 |
| 7    | 53     | 92 | 93  | 98  | 89  | 91  | 93  | 90  | 93  | 97  | 96  | 101 | 102 | 106 | 106 | 108 | 110 | 112 | 117 | 120 | 116 | 121 | 124 | 124 | 128 | 129 | 130 | 133 | 135 | 138 | 137 |
| 7    | 54     | 96 | 101 | 98  | 102 | 105 | 108 | 101 | 106 | 106 | 112 | 112 | 116 | 119 | 121 | 122 | 125 | 126 | 129 | 129 | 135 | 137 | 138 | 136 | 142 | 144 | 146 | 147 | 151 | 145 | 152 |
| 7    | 55     | 91 | 93  | 90  | 93  | 99  | 101 | 99  | 101 | 104 | 109 | 111 | 113 | 117 | 118 | 120 | 123 | 125 | 127 | 130 | 132 | 133 | 132 | 133 | 139 | 140 | 142 | 146 | 146 | 148 | 150 |
| 7    | 56     | 86 | 87  | 81  | 83  | 78  | 81  | 79  | 80  | 87  | 85  | 86  | 92  | 95  | 94  | 99  | 100 | 103 | 105 | 108 | 111 | 112 | 113 | 113 | 118 | 121 | 123 | 124 | 127 | 121 | 130 |
| 8    | 57     | 94 | 97  | 93  | 99  | 102 | 105 | 105 | 106 | 112 | 113 | 114 | 117 | 119 | 120 | 121 | 123 | 125 | 128 | 131 | 136 | 132 | 137 | 137 | 139 | 140 | 143 | 143 | 147 | 147 | 146 |
| 8    | 58     | 88 | 90  | 84  | 89  | 93  | 95  | 89  | 104 | 105 | 106 | 107 | 111 | 114 | 116 | 118 | 119 | 120 | 120 | 124 | 128 | 128 | 131 | 131 | 134 | 134 | 135 | 137 | 139 | 135 | 142 |
| 8    | 59     | 88 | 92  | 84  | 91  | 93  | 97  | 97  | 100 | 102 | 105 | 103 | 105 | 108 | 110 | 112 | 111 | 115 | 118 | 121 | 122 | 118 | 122 | 121 | 123 | 125 | 127 | 131 | 129 | 129 | 127 |
| 8    | 60     | 89 | 89  | 89  | 99  | 95  | 96  | 99  | 100 | 103 | 106 | 108 | 103 | 111 | 114 | 114 | 117 | 118 | 122 | 124 | 125 | 128 | 131 | 131 | 136 | 138 | 139 | 143 | 145 | 149 | 146 |
| 8    | 61     | 94 | 94  | 91  | 97  | 99  | 103 | 103 | 106 | 110 | 113 | 116 | 117 | 119 | 125 | 124 | 126 | 128 | 130 | 136 | 137 | 139 | 137 | 139 | 141 | 142 | 144 | 146 | 151 | 151 | 153 |
| 8    | 62     | 93 | 94  | 88  | 93  | 98  | 101 | 104 | 108 | 111 | 108 | 112 | 118 | 120 | 122 | 121 | 122 | 128 | 130 | 134 | 133 | 137 | 135 | 135 | 137 | 136 | 142 | 144 | 147 | 147 | 153 |
| 8    | 63     | 91 | 94  | 91  | 99  | 99  | 100 | 103 | 105 | 109 | 110 | 113 | 115 | 117 | 116 | 120 | 123 | 125 | 127 | 131 | 129 | 132 | 135 | 135 | 137 | 138 | 139 | 147 | 143 | 143 | 140 |
| 8    | 64     | 98 | 101 | 99  | 101 | 107 | 111 | 113 | 117 | 118 | 119 | 125 | 127 | 124 | 124 | 124 | 125 | 128 | 130 | 134 | 133 | 137 | 135 | 137 | 139 | 142 | 142 | 144 | 147 | 142 | 151 |
| 9    | 65     | 98 | 101 | 100 | 104 | 106 | 110 | 113 | 115 | 116 | 114 | 117 | 119 | 131 | 124 | 124 | 127 | 126 | 133 | 137 | 135 | 136 | 139 | 139 | 141 | 142 | 144 | 146 | 149 | 148 | 151 |
| 9    | 66     | 94 | 96  | 94  | 98  | 102 | 106 | 107 | 110 | 112 | 113 | 114 | 117 | 116 | 125 | 124 | 127 | 129 | 130 | 134 | 137 | 139 | 141 | 139 | 143 | 145 | 148 | 150 | 152 | 144 | 152 |
| 9    | 67     | 89 | 93  | 90  | 95  | 98  | 101 | 104 | 106 | 105 | 105 | 109 | 112 | 115 | 115 | 116 | 119 | 118 | 123 | 126 | 125 | 128 | 130 | 130 | 132 | 136 | 137 | 140 | 129 | 143 |     |
| 9    | 68     | 93 | 96  | 91  | 95  | 100 | 103 | 105 | 104 | 111 | 109 | 112 | 113 | 116 | 117 | 119 | 120 | 119 | 121 | 124 | 129 | 127 | 130 | 129 | 131 | 122 | 133 | 136 | 134 | 122 | 136 |
| 9    | 69     | 96 | 99  | 98  | 102 | 106 | 109 | 110 | 114 | 118 | 119 | 121 | 124 | 129 | 131 | 129 | 133 | 134 | 138 | 141 | 142 | 146 | 152 | 149 | 151 | 153 | 155 | 159 | 162 | 165 | 166 |
| 9    | 70     | 92 | 90  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 9    | 71     | 91 | 92  | 89  | 94  | 98  | 100 | 102 | 105 | 106 | 104 | 107 | 110 | 111 | 116 | 120 | 122 | 122 | 125 | 128 | 128 | 131 | 143 | 134 | 137 | 139 | 141 | 145 | 142 | 147 |     |
| 9    | 72     | 95 | 96  | 95  | 98  | 101 | 105 | 106 | 106 | 111 | 111 | 114 | 114 | 116 | 119 | 120 | 120 | 120 | 121 | 124 | 133 | 126 | 129 | 125 | 129 | 132 | 134 | 137 | 138 | 138 | 140 |

Bir birinci çalışmadan gelen hayvan ağırlıkları, devam (3/3)

Ek 1: Hayvan Ağırlıkları

## GÜN

| Grup | Hayvan | 1   | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  |
|------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1    | 1      | 68  | 92  | 91  | 93  | 95  | 98  | 107 | 103 | 103 | 105 | 108 | 110 | 114 | 113 | 116 | 115 | 115 | 117 | 119 | 118 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 121 | 122 | 123 | 124 | 127 |
| 1    | 2      | 69  | 93  | 92  | 96  | 100 | 102 | 103 | 107 | 109 | 110 | 114 | 116 | 119 | 117 | 120 | 119 | 124 | 125 | 129 | 131 | 131 | 135 | 136 | 136 | 138 | 140 | 141 | 147 | 149 | 148 |
| 1    | 3      | 96  | 98  | 96  | 101 | 105 | 108 | 110 | 112 | 115 | 120 | 122 | 125 | 126 | 125 | 123 | 123 | 132 | 137 | 142 | 145 | 144 | 148 | 152 | 153 | 155 | 159 | 161 | 161 | 163 | 169 |
| 1    | 4      | 65  | 97  | 97  | 102 | 103 | 107 | 106 | 111 | 114 | 117 | 118 | 121 | 125 | 123 | 126 | 124 | 123 | 124 | 129 | 130 | 131 | 135 | 135 | 138 | 140 | 143 | 147 | 145 | 149 | 152 |
| 1    | 5      | 88  | 91  | 88  | 91  | 94  | 97  | 94  | 100 | 103 | 105 | 106 | 110 | 112 | 109 | 111 | 111 | 112 | 113 | 117 | 119 | 119 | 123 | 127 | 127 | 128 | 131 | 132 | 133 | 136 | 136 |
| 1    | 6      | 90  | 95  | 93  | 96  | 101 | 104 | 107 | 108 | 111 | 114 | 115 | 122 | 122 | 121 | 124 | 127 | 125 | 124 | 128 | 130 | 130 | 134 | 136 | 139 | 141 | 128 | 147 | 148 | 149 | 153 |
| 1    | 7      | 84  | 89  | 88  | 91  | 94  | 96  | 92  | 99  | 103 | 102 | 104 | 108 | 110 | 106 | 111 | 113 | 112 | 114 | 116 | 117 | 116 | 123 | 123 | 124 | 125 | 145 | 128 | 139 | 133 | 134 |
| 1    | 8      | 97  | ADD |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 2    | 9      | 87  | 86  | 86  | 90  | 93  | 95  | 95  | 110 | 104 | 107 | 109 | 111 | 113 | 112 | 113 | 116 | 115 | 121 | 123 | 125 | 127 | 133 | 135 | 138 | 139 | 142 | 144 | 146 | 149 | 152 |
| 2    | 10     | 66  | 89  | 86  | 91  | 94  | 98  | 97  | 100 | 104 | 106 | 107 | 108 | 112 | 112 | 114 | 118 | 117 | 118 | 121 | 123 | 125 | 129 | 130 | 132 | 135 | 139 | 142 | 143 | 147 | 148 |
| 2    | 11     | 68  | 91  | 91  | 94  | 98  | 97  | 98  | 103 | 104 | 105 | 107 | 109 | 112 | 112 | 115 | 119 | 116 | 117 | 119 | 120 | 121 | 125 | 126 | 128 | 129 | 131 | 134 | 134 | 138 | 139 |
| 2    | 12     | 100 | 104 | 102 | 106 | 105 | 112 | 113 | 116 | 121 | 121 | 124 | 129 | 132 | 129 | 132 | 134 | 135 | 135 | 138 | 142 | 140 | 145 | 145 | 144 | 150 | 154 | 155 | 156 | 162 | 160 |
| 2    | 13     | 77  | 91  | 90  | 84  | 87  | 93  | 94  | 96  | 97  | 98  | 101 | 104 | 107 | 106 | 108 | 112 | 111 | 113 | 117 | 119 | 117 | 122 | 125 | 124 | 122 | 129 | 130 | 132 | 136 | 136 |
| 2    | 14     | 92  | 98  | 96  | 101 | 103 | 106 | 108 | 112 | 113 | 115 | 116 | 117 | 118 | 117 | 120 | 119 | 120 | 122 | 123 | 127 | 128 | 131 | 134 | 135 | 138 | 140 | 144 | 142 | 144 | 150 |
| 2    | 15     | 88  | 91  | 89  | 93  | 95  | 95  | 97  | 101 | 102 | 104 | 106 | 109 | 111 | 113 | 115 | 118 | 120 | 121 | 123 | 124 | 128 | 129 | 131 | 132 | 135 | 135 | 137 | 138 | 140 | 142 |
| 2    | 16     | 94  | 97  | 97  | 100 | 102 | 105 | 106 | 113 | 112 | 115 | 116 | 120 | 123 | 123 | 126 | 127 | 126 | 128 | 129 | 131 | 131 | 135 | 136 | 138 | 140 | 143 | 145 | 143 | 143 | 151 |
| 3    | 17     | 95  | 99  | 93  | 95  | 97  | 95  | 95  | 96  | 98  | 98  | 97  | 101 | 100 | 96  | 99  | 97  | 97  | 94  | 93  | 102 | 102 | 108 | 113 | 115 | 117 | 121 | 124 | 124 | 127 | 131 |
| 3    | 18     | 69  | 91  | 86  | 84  | 92  | 94  | 94  | 94  | 98  | 99  | 96  | 97  | 93  | 91  | 93  | 91  | 96  | 94  | 84  | 88  | 91  | 95  | 99  | 101 | 104 | 108 | 111 | 112 | 115 | 118 |
| 3    | 19     | 90  | 93  | 90  | 90  | 97  | 94  | 82  | 80  | 84  | 84  | 85  | 82  | 87  | 100 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 3    | 20     | 88  | 91  | 85  | 89  | 82  | 84  | 88  | 79  | 81  | 80  | 78  | 80  | 81  | 80  | 82  | 83  | 78  | 77  | 79  | 81  | 85  | 89  | 93  | 97  | 99  | 103 | 99  | 108 | 110 | 115 |
| 3    | 21     | 101 | 102 | 98  | 100 | 101 | 103 | 101 | 107 | 108 | 104 | 107 | 109 | 107 | 108 | 103 | 106 | 103 | 99  | 98  | 106 | 107 | 112 | 115 | 119 | 117 | 127 | 128 | 129 | 132 | 135 |
| 3    | 22     | 92  | 96  | 87  | 93  | 92  | 95  | 94  | 69  | 91  | 86  | 82  | 83  | 80  | 78  | 80  | 79  | 74  | 72  | 75  | 79  | 81  | 85  | 88  | 91  | 93  | 97  | 108 | 107 | 108 | 109 |
| 3    | 23     | 85  | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 3    | 24     | 82  | 95  | 91  | 95  | 97  | 99  | 99  | 100 | 104 | 103 | 100 | 101 | 100 | 98  | 100 | 102 | 99  | 101 | 105 | 108 | 110 | 114 | 117 | 121 | 123 | 127 | 130 | 132 | 135 | 138 |

Bir ikinci çalışmadan gelen hayvan ağırlıkları (1/2)

Ek 1: Hayvan Ağırlıkları (devam)

## GÜN

| Grup | Hayvan | 1  | 0  | 1  | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  | 21  | 22  | 23  | 24  | 25  | 26  | 27  | 28  |  |  |
|------|--------|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 4    | 25     | 86 | 90 | 88 | 91  | 92  | 93  | 99  | 97  | 102 | 105 | 108 | 109 | 105 | 110 | 114 | 115 | 116 | 119 | 124 | 123 | 123 | 129 | 131 | 133 | 137 | 138 | 140 | 145 | 146 |     |  |  |
| 4    | 26     | 92 | 95 | 93 | 99  | 102 | 103 | 108 | 109 | 112 | 113 | 116 | 121 | 120 | 119 | 123 | 123 | 124 | 129 | 134 | 134 | 133 | 141 | 144 | 145 | 143 | 150 | 151 | 152 | 156 | 160 |  |  |
| 4    | 27     | 85 | 87 | 86 | 89  | 90  | 94  | 96  | 99  | 102 | 119 | 97  | 107 | 107 | 106 | 108 | 110 | 110 | 111 | 114 | 116 | 114 | 118 | 121 | 123 | 124 | 126 | 130 | 131 | 133 | 136 |  |  |
| 4    | 28     | 94 | 98 | 96 | 101 | 103 | 106 | 107 | 111 | 113 | 115 | 119 | 120 | 127 | 125 | 127 | 129 | 127 | 129 | 132 | 135 | 138 | 142 | 143 | 143 | 148 | 148 | 158 | 148 | 154 |     |  |  |
| 4    | 29     | 94 | 96 | 96 | 99  | 101 | 104 | 107 | 110 | 112 | 117 | 117 | 123 | 122 | 121 | 123 | 125 | 125 | 130 | 132 | 135 | 135 | 142 | 142 | 145 | 149 | 151 | 153 | 157 | 160 | 161 |  |  |
| 4    | 30     | 91 | 94 | 95 | 99  | 102 | 104 | 104 | 100 | 109 | 113 | 115 | 117 | 119 | 118 | 119 | 122 | 120 | 126 | 127 | 130 | 127 | 134 | 136 | 139 | 139 | 142 | 142 | 144 | 146 | 149 |  |  |
| 4    | 31     | 93 | 85 | 84 | 88  | 89  | 93  | 94  | 96  | 97  | 98  | 100 | 105 | 105 | 104 | 106 | 111 | 109 | 112 | 114 | 116 | 117 | 120 | 123 | 124 | 122 | 129 | 130 | 130 | 133 | 135 |  |  |
| 4    | 32     | 74 | 74 | 75 | 79  | 79  | 82  | 86  | 87  | 92  | 94  | 95  | 103 | 95  | 98  | 107 | 104 | 106 | 111 | 112 | 112 | 116 | 119 | 122 | 126 | 125 | 125 | 124 | 128 | 137 |     |  |  |
| 5    | 33     | 83 | 83 | 83 | 89  | 85  | 93  | 85  | 98  | 101 | 104 | 105 | 115 | 110 | 108 | 111 | 112 | 111 | 114 | 118 | 119 | 120 | 124 | 124 | 128 | 131 | 132 | 138 | 141 | 140 |     |  |  |
| 5    | 34     | 79 | 80 | 79 | 83  | 86  | 88  | 90  | 95  | 102 | 96  | 101 | 104 | 103 | 106 | 111 | 110 | 114 | 118 | 119 | 121 | 123 | 127 | 126 | 128 | 132 | 133 | 134 | 137 | 139 |     |  |  |
| 5    | 35     | 83 | 87 | 85 | 90  | 93  | 95  | 97  | 94  | 101 | 102 | 103 | 105 | 105 | 105 | 109 | 120 | 113 | 114 | 116 | 118 | 119 | 124 | 126 | 128 | 130 | 132 | 137 | 134 | 138 |     |  |  |
| 5    | 36     | 84 | 86 | 86 | 91  | 93  | 97  | 100 | 107 | 107 | 111 | 110 | 109 | 115 | 118 | 114 | 120 | 121 | 124 | 127 | 130 | 132 | 135 | 137 | 139 | 144 | 145 | 148 | 150 | 152 | 156 |  |  |
| 5    | 37     | 85 | 85 | 85 | 88  | 89  | 91  | 93  | 102 | 99  | 101 | 102 | 106 | 108 | 107 | 111 | 110 | 108 | 111 | 115 | 117 | 116 | 121 | 123 | 124 | 124 | 129 | 129 | 131 | 134 | 136 |  |  |
| 5    | 38     | 78 | 79 | 79 | 82  | 84  | 88  | 88  | 97  | 95  | 101 | 90  | 103 | 105 | 102 | 104 | 107 | 108 | 110 | 114 | 117 | 118 | 122 | 125 | 128 | 131 | 134 | 133 | 137 | 139 |     |  |  |
| 5    | 39     | 85 | 87 | 87 | 90  | 94  | 94  | 99  | 101 | 104 | 106 | 107 | 111 | 112 | 111 | 113 | 113 | 116 | 121 | 125 | 125 | 127 | 130 | 132 | 132 | 134 | 136 | 137 | 146 | 142 | 148 |  |  |
| 5    | 40     | 81 | 83 | 87 | 87  | 89  | 90  | 93  | 95  | 97  | 100 | 101 | 107 | 107 | 107 | 109 | 112 | 110 | 113 | 116 | 118 | 118 | 121 | 123 | 124 | 125 | 128 | 128 | 130 | 133 | 135 |  |  |
| 6    | 41     | 86 | 87 | 81 | 85  | 93  | 97  | 78  | 82  | 85  | 85  | 91  | 96  | 98  | 100 | 102 | 106 | 107 | 110 | 112 | 116 | 117 | 120 | 121 | 123 | 125 | 128 | 130 | 136 | 136 |     |  |  |
| 6    | 42     | 91 | 93 | 88 | 93  | 95  | 99  | 102 | 107 | 112 | 114 | 116 | 120 | 122 | 120 | 123 | 118 | 117 | 115 | 108 | 106 | 104 | 104 | 103 | 104 | 106 | 108 | 108 | 109 | 110 |     |  |  |
| 6    | 43     | 84 | 87 | 84 | 83  | 79  | 78  | 84  | 93  | 89  | 93  | 95  | 98  | 102 | 103 | 107 | 109 | 108 | 112 | 115 | 115 | 116 | 122 | 124 | 125 | 127 | 130 | 129 | 131 | 134 |     |  |  |
| 6    | 44     | 91 | 94 | 97 | 93  | 94  | 96  | 101 | 104 | 106 | 106 | 113 | 114 | 114 | 114 | 119 | 120 | 120 | 123 | 125 | 127 | 128 | 132 | 133 | 137 | 137 | 138 | 136 | 139 | 142 |     |  |  |
| 6    | 45     | 78 | 78 | 78 | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  |  |  |
| 6    | 46     | 86 | 86 | 89 | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  | 89  |  |  |
| 6    | 47     | 89 | 93 | 86 | 91  | 79  | 91  | 92  | 99  | 101 | 105 | 109 | 112 | 114 | 114 | 116 | 124 | 124 | 127 | 129 | 133 | 137 | 137 | 137 | 136 | 141 | 143 | 142 | 150 | 146 |     |  |  |
| 6    | 48     | 88 | 92 | 87 | 89  | 92  | 86  | 90  | 97  | 100 | 109 | 105 | 111 | 114 | 114 | 118 | 122 | 122 | 128 | 129 | 129 | 131 | 135 | 137 | 138 | 142 | 145 | 143 | 146 | 149 |     |  |  |

Bir ikinci çalışmadan gelen hayvan ağırlıkları (2/2)

## Ek 2. Mukozit Skorları

Ağız kesesi fotoğrafları 2 bağımsız değerlendirici tarafından körleştirilmiş bir şekilde skorlanmış, böylece her zaman noktasında her hayvan için 2 skor elde edilmiştir.

5

### ACT-03 Körleştirilmiş Skorlar

GÜN

| Grup | Hayvan | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1    | 1      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 1      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 2      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 2      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 3      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 3      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 4      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 4      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 5      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 5      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 6      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 6      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 7      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 7      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 8      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 1    | 8      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 9      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 9      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 10     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 10     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 11     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 11     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 12     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 12     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 13     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 13     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 14     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 14     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 15     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 15     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 16     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 2    | 16     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 17     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 17     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 18     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 18     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 19     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 19     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 20     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 20     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 21     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 21     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 22     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 22     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 23     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 23     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 24     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| 3    | 24     | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

10

Bir birinci çalışmadan gelen mukozit skorları (1/3)

## Ek 2. Mukozit Skorları (devamı)

Ağız kesesi fotoğrafları 2 bağımsız değerlendirici tarafından karşılaştırılmış bir şekilde skorlanmış, böylece her zaman noktasında her hayvan için 2 skor elde edilmiştir.

5

GÜN

| Grup | Hayvan | 6   | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |
|------|--------|-----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 4    | 25     | 0   | 0 | 1  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 1  |
| 4    | 25     | 0   | 0 | 0  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 4    | 26     | 0   | 0 | 0  | 0  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 2  | 1  |
| 4    | 26     | 0   | 0 | 0  | 0  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 4    | 27     | 0   | 0 | 1  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 0  |
| 4    | 27     | 0   | 1 | 0  | 2  | 2  | 4  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 28     | 0   | 0 | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 28     | 0   | 0 | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  |
| 4    | 29     | 0   | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 4  | 3  | 2  | 2  | 2  | 0  |
| 4    | 29     | 0   | 0 | 0  | 1  | 3  | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  |
| 4    | 30     | 0   | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 0  |
| 4    | 30     | 0   | 0 | 0  | 1  | 3  | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  |
| 4    | 31     | 0   | 0 | 1  | 2  | 1  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 31     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 4    | 32     | 0   | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 32     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 4  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 2  |
| 5    | 33     | Ölü |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5    | 33     |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5    | 34     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 0  |
| 5    | 34     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  |
| 5    | 35     | 0   | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 5    | 35     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 5    | 36     | 0   | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 1  | 1  | 1  |
| 5    | 36     | 0   | 0 | 0  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 0  | 2  |
| 5    | 37     | Ölü |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5    | 37     |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 5    | 38     | 0   | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 2  | 0  |
| 5    | 38     | 1   | 0 | 0  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  | 1  | 0  | 1  | 1  |
| 5    | 39     | 0   | 0 | 0  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 0  |
| 5    | 39     | 0   | 1 | 0  | 0  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 0  | 1  | 1  |
| 5    | 40     | 1   | 0 | 2  | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 0  |
| 5    | 40     | 0   | 1 | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |
| 6    | 41     | 0   | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 0  |
| 6    | 41     | 1   | 0 | 1  | 0  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  |
| 6    | 42     | 0   | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 4  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 6    | 42     | 0   | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 6    | 43     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 6    | 43     | 1   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  |
| 6    | 44     | Ölü |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 44     |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 45     | 0   | 0 | 1  | 2  | 2  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  | 2  |
| 6    | 45     | 1   | 0 | 0  | 2  | 2  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  | 2  |
| 6    | 46     | 0   | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 0  |
| 6    | 46     | 0   | 0 | 0  | 2  | 1  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 6    | 47     | 0   | 0 | 1  | 2  | 2  | 3  | 2  | 2  | 0  | 2  | 2  | 2  |
| 6    | 47     | 0   | 1 | 0  | 0  | 2  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  | 1  | 1  |
| 6    | 48     | Ölü |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 48     |     |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Bir birinci çalışmadan gelen mukozit skorları (2/3)

## Ek 2. Mukozit Skorları (devamı)

Ağız kesesi fotoğrafları 2 bağımsız değerlendirici tarafından körleştirilmiş bir şekilde skorlanmış, böylece her zaman noktasında her hayvan için 2 skor elde edilmiştir.

## GÜN

| Grup | Hayvan | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |
|------|--------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 7    | 49     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 0  | 1  | 1  | 1  |
| 7    | 49     | 0 | 1 | 0  | 2  | 2  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 1  |
| 7    | 50     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 3  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  |
| 7    | 50     | 1 | 0 | 0  | 2  | 2  | 1  | 3  | 0  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 7    | 51     | 0 | 0 | 1  | 1  | 2  | 3  | 1  | 2  | 1  | 0  | 0  | 0  |
| 7    | 51     | 1 | 0 | 0  | 0  | 2  | 3  | 2  | 1  | 2  | 0  | 1  | 1  |
| 7    | 52     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 0  | 0  | 0  |
| 7    | 52     | 1 | 1 | 0  | 2  | 2  | 2  | 1  | 0  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 7    | 53     | 0 | 0 | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 0  |
| 7    | 53     | 0 | 1 | 0  | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  |
| 7    | 54     | 0 | 0 | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 0  | 1  | 0  |
| 7    | 54     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 1  | 2  | 1  | 2  |
| 7    | 55     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 0  |
| 7    | 55     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 7    | 56     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 0  |
| 7    | 56     | 0 | 0 | 1  | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  |
| 8    | 57     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 0  | 1  |
| 8    | 57     | 0 | 1 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 2  | 0  | 2  |
| 8    | 58     | 1 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 8    | 58     | 1 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 0  | 1  |
| 8    | 59     | 0 | 0 | 1  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 0  |
| 8    | 59     | 1 | 0 | 0  | 2  | 1  | 2  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  |
| 8    | 60     | 0 | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  |
| 8    | 60     | 0 | 0 | 0  | 1  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 2  | 0  | 1  |
| 8    | 61     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 0  |
| 8    | 61     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 8    | 62     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 2  | 1  | 2  | 2  | 0  | 1  | 0  |
| 8    | 62     | 0 | 0 | 0  | 1  | 3  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  | 0  | 1  |
| 8    | 63     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  | 0  | 1  | 0  |
| 8    | 63     | 1 | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 2  | 0  | 1  |
| 8    | 64     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 0  | 2  | 0  |
| 8    | 64     | 1 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 0  | 1  |
| 9    | 65     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 0  | 2  | 1  |
| 9    | 65     | 1 | 0 | 0  | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  |
| 9    | 66     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 1  | 1  | 0  |
| 9    | 66     | 1 | 3 | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 0  | 1  |
| 9    | 67     | 0 | 0 | 0  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  |
| 9    | 67     | 1 | 0 | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 0  | 1  |
| 9    | 68     | 1 | 1 | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 2  | 0  |
| 9    | 68     | 1 | 0 | 0  | 1  | 2  | 3  | 3  | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  |
| 9    | 69     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  |
| 9    | 69     | 1 | 1 | 0  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 2  |
| 9    | 70     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 9    | 70     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 9    | 71     | 0 | 0 | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 0  |
| 9    | 71     | 0 | 0 | 0  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  |
| 9    | 72     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 4  | 3  | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 9    | 72     | 0 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  |

Bir birinci çalışmadan gelen mukozit skorları (3/3)

Bir ikinci çalışmadan gelen mukozit skorları (1/2)

Ek 2. Mukozit Skorları (devamı)

Ağız kesesi fotoğrafları 2 bağımsız değerlendirici tarafından körleştirilmiş bir şekilde skorlanmış, böylece her zaman noktasında her hayvan için 2 skor elde edilmiştir.

5

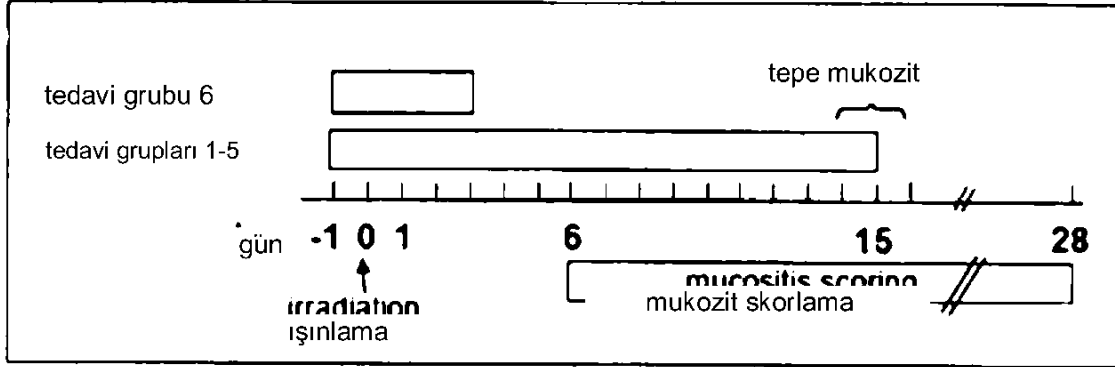
ACT-02 Körleştirilmiş Skorlar

| Grup | Hayvan | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |
|------|--------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 4    | 25     | 1 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
| 4    | 25     | 1 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
| 4    | 26     | 1 | 1 | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  |
| 4    | 26     | 1 | 1 | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  |
| 4    | 27     | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  |
| 4    | 27     | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  |
| 4    | 28     | 0 | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 1  |
| 4    | 28     | 0 | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 1  |
| 4    | 29     | 0 | 0 | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  |
| 4    | 29     | 0 | 0 | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  |
| 4    | 30     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 30     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 31     | 1 | 0 | 1  | 2  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 31     | 1 | 0 | 1  | 2  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 4    | 32     | 0 | 1 | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  |
| 4    | 32     | 0 | 1 | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  |
| 5    | 33     | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  |
| 5    | 33     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  |
| 5    | 34     | 0 | 0 | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 3  | 2  | 2  | 2  |
| 5    | 34     | 0 | 1 | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 3  | 2  | 2  | 2  |
| 5    | 35     | 1 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  |
| 5    | 35     | 1 | 0 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  |
| 5    | 36     | 1 | 1 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  |
| 5    | 36     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1  |
| 5    | 37     | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 3  | 2  | 1  |
| 5    | 37     | 0 | 1 | 0  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 3  | 2  | 1  |
| 5    | 38     | 0 | 0 | 0  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 5    | 38     | 0 | 0 | 0  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |
| 5    | 39     | 0 | 0 | 0  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 5    | 39     | 0 | 0 | 0  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 5    | 40     | 0 | 1 | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 5    | 40     | 0 | 1 | 1  | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 41     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 41     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 42     | 1 | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 42     | 1 | 0 | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 43     | 0 | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 43     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 44     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 44     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 45     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 45     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 46     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 46     |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 6    | 47     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 47     | 0 | 0 | 1  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 48     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
| 6    | 48     | 1 | 1 | 1  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |

Bir ikinci çalışmadan gelen mukozit skorları (2/2)

## ŞEK. 1

Şekil 1. Çalışma zaman çizgisi.



ŞEK. 2



A. 0 Skoru. Kese tümüyle sağlıklı ve hiç eritem ya da vazodilasyon yok.



D. 3 Skoru. Ülser oluşumu kesenin  $\frac{1}{4}$  ya da daha azını kaplıyor.



B. 1 Skoru. Hafif - ciddi eritem ve vazodilasyon var, mukoza erozyonu yok.



E. 4 Skoru. Toplam ülser boyutu kesenin  $\frac{1}{2}$ 'sini kaplıyor ve büyüklük kaybı var.



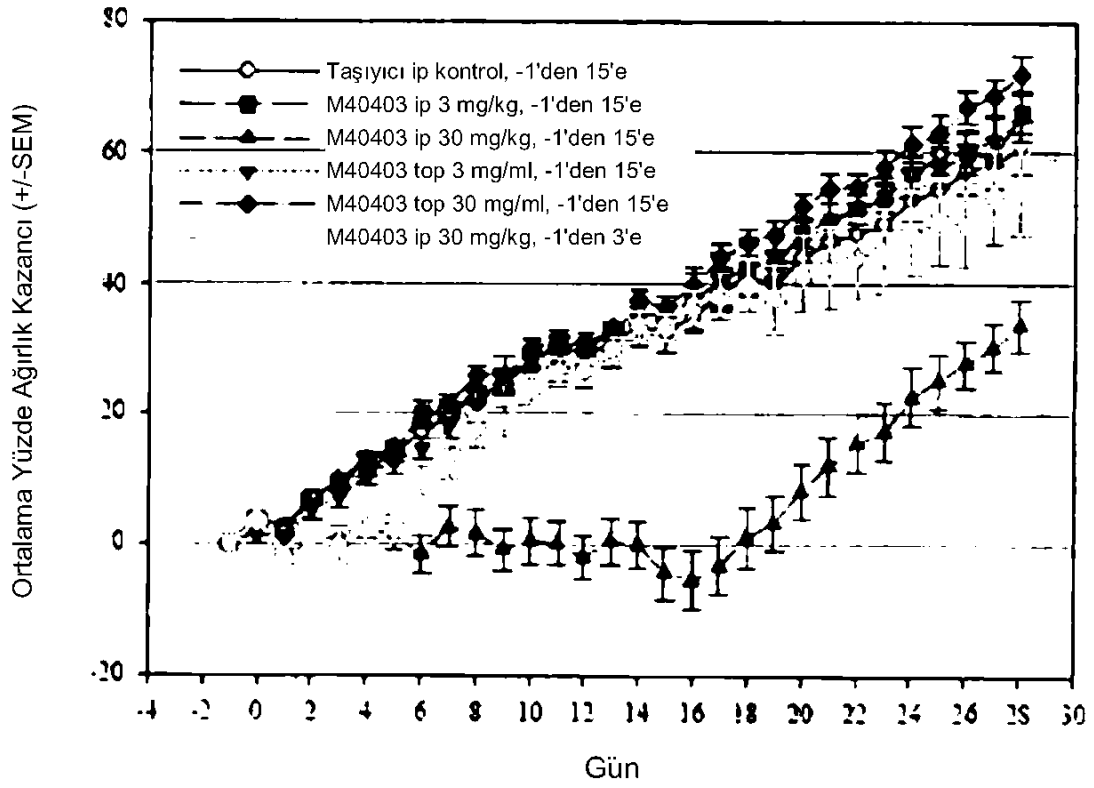
C. 2 Skoru. Ciddi eritem ve vazodilasyon var, mukozanın yüzeysel kısımlarında, çıplak alanlar bırakan erozyon ve azalan beneklenme var.



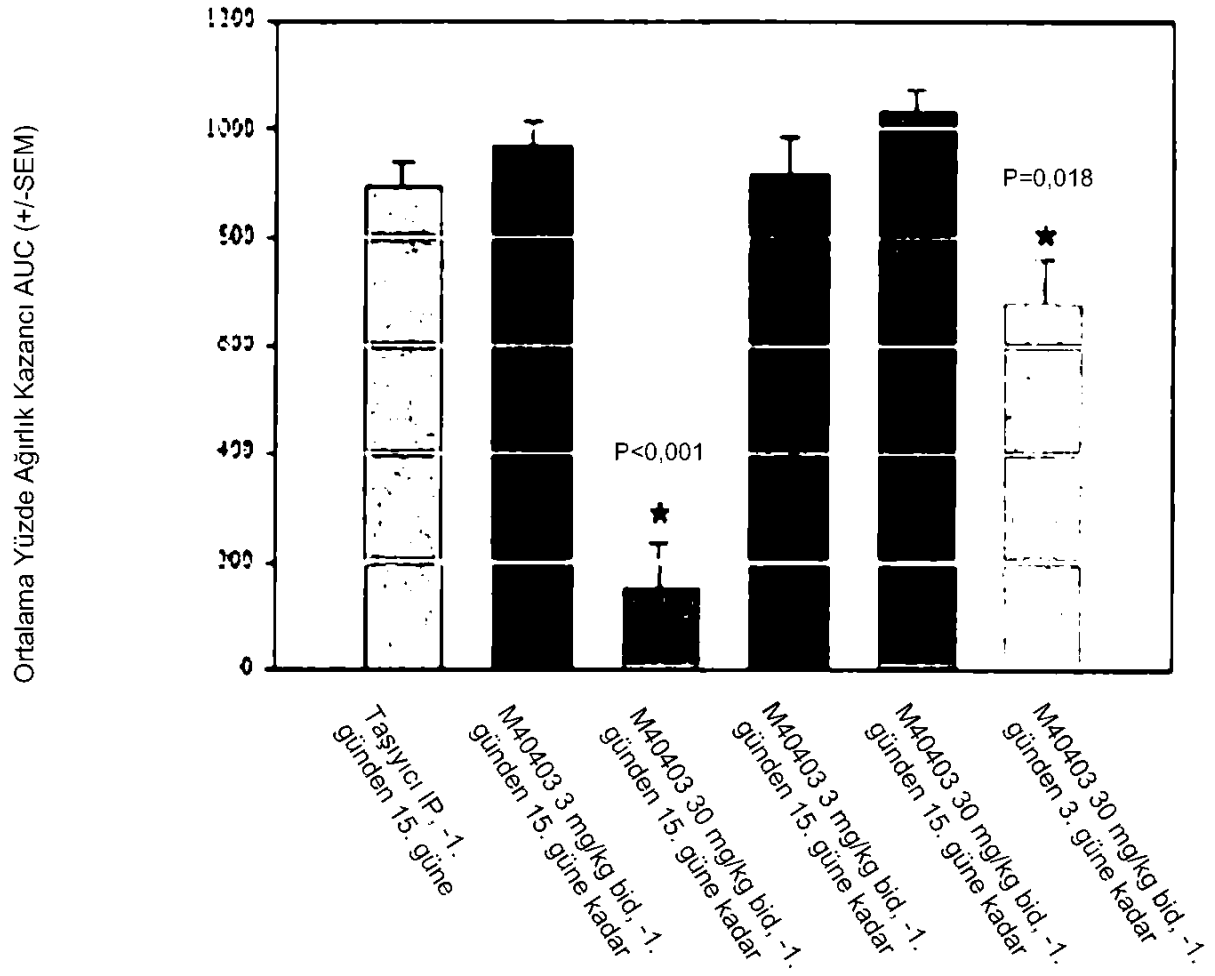
F. 5 Skoru. Ülserleşme neredeyse tüm kesede. Kese ancak kısmen dışa çevrilebiliyor.

Şekil 2. ACT-02. Mukozit Skoru Skalası.

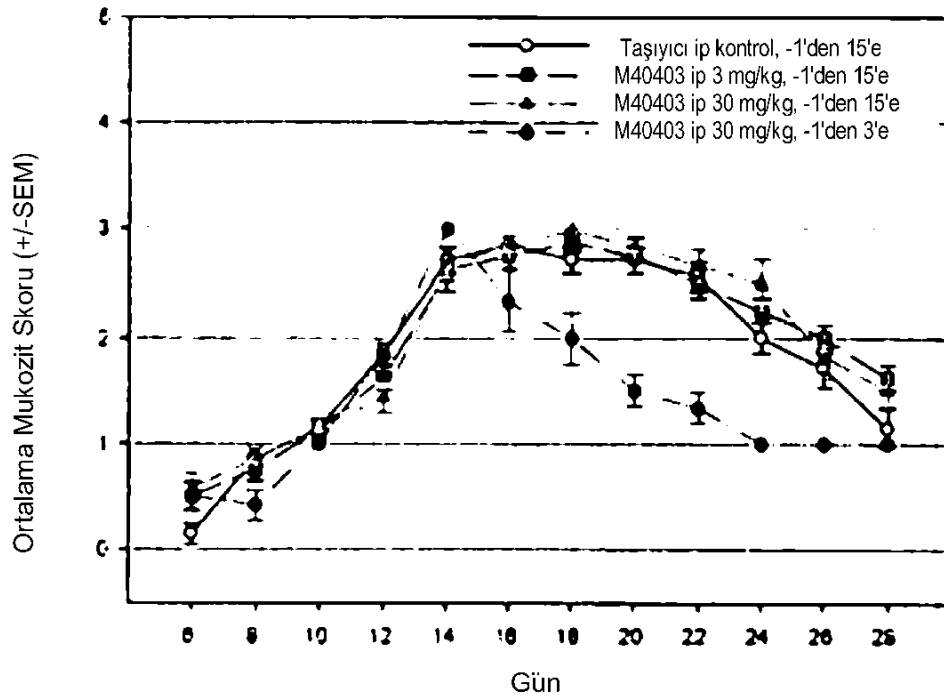
ŞEK. 3



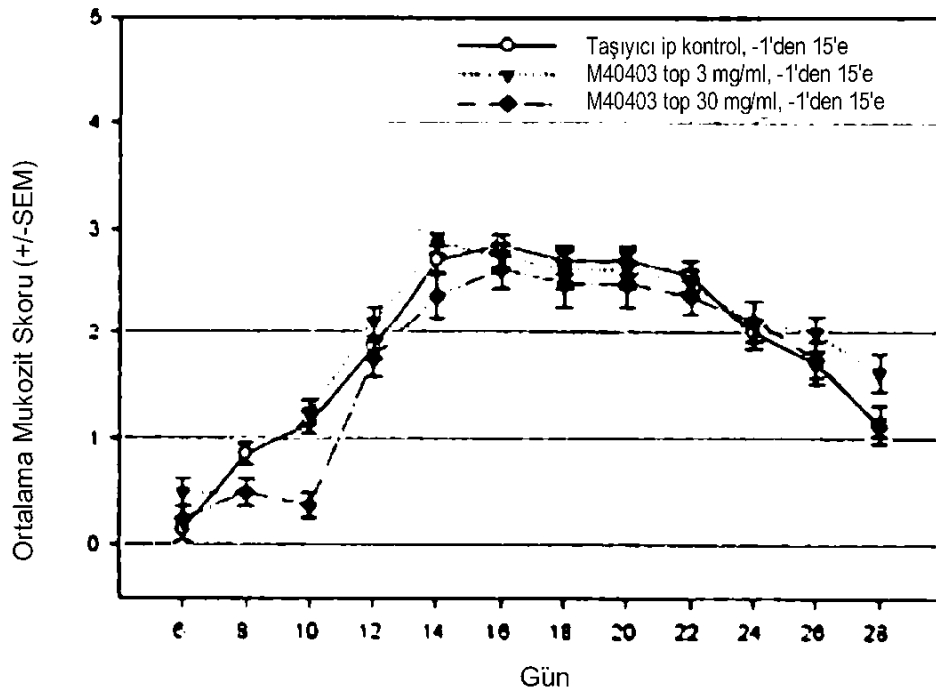
ŞEK. 4



### A. İntraperitoneal Dozlama



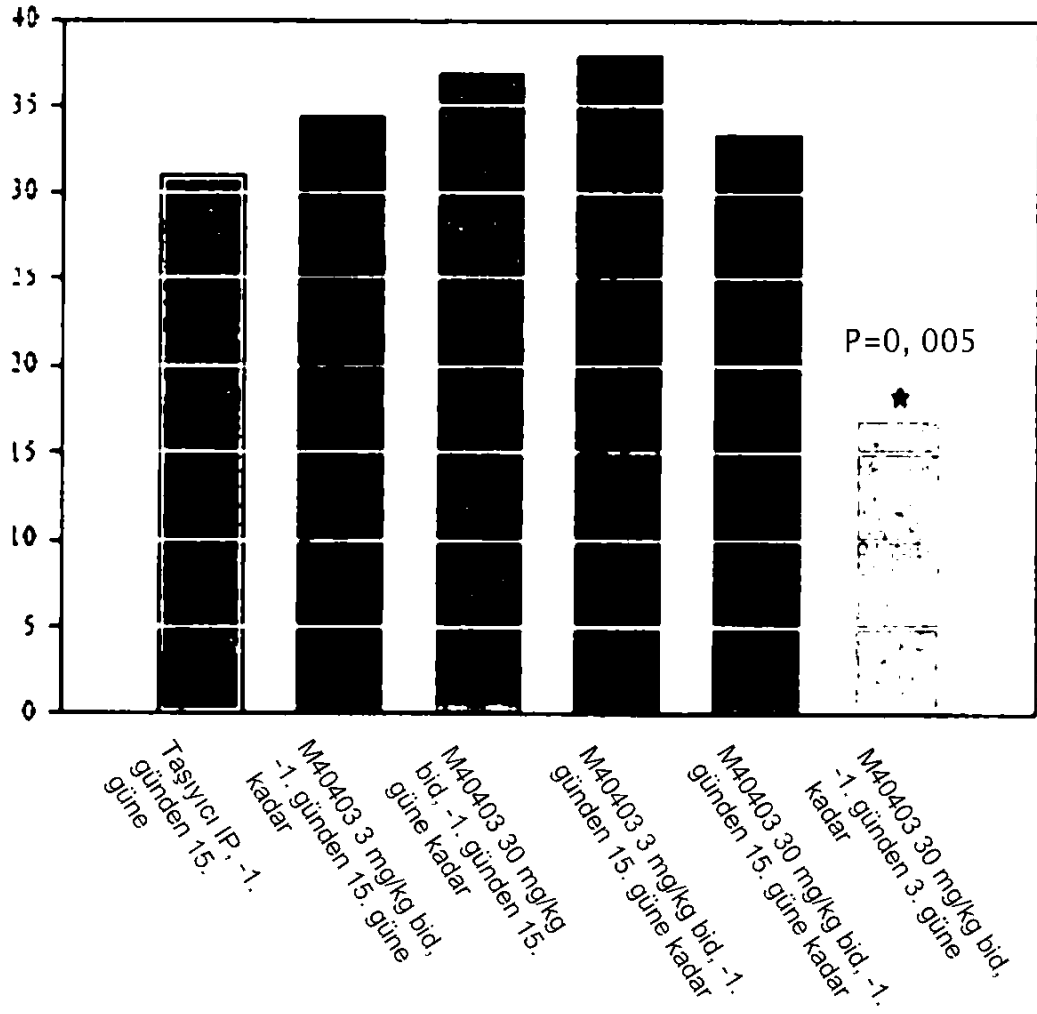
### B. Topikal Dozlama



ŞEK. 5

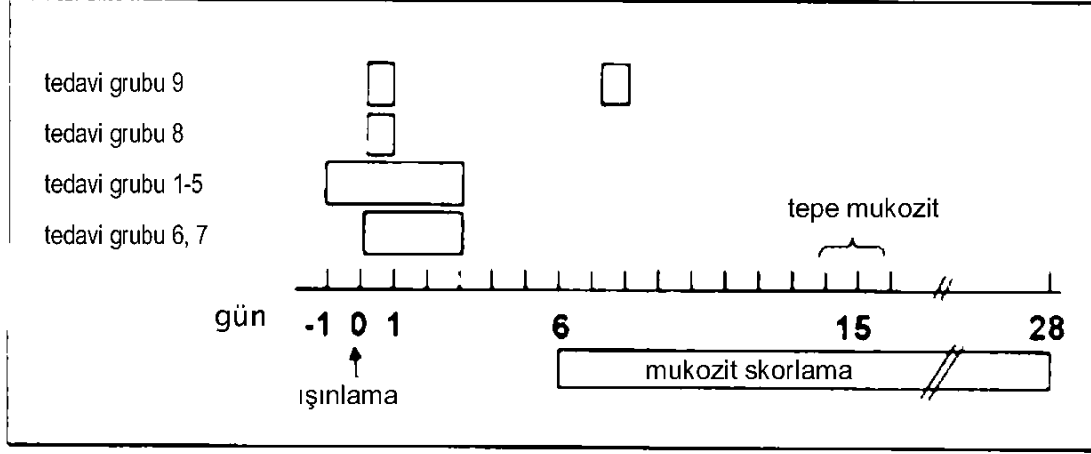
ŞEK. 6

Hayvanların 3 ve Üzeri Skora Sahip Olduğu Gün Yüzdesi (+/-SEM)



ŞEK. 7

Çalışma Zaman Çizgisi





A. 0 Skoru. Kese tümüyle sağlıklı ve hiç eritem ya da vazodilasyon yok.



D. 3 Skoru. Ülser oluşumu kesenin ¼ ya da daha azını kaplıyor.



B. 1 Skoru. Hafif - ciddi eritem ve vazodilasyon var, mukoza erozyonu yok.



E. 4 Skoru. Toplam ülser boyutu kesenin ½'sini kaplıyor ve büyüklük kaybı var.

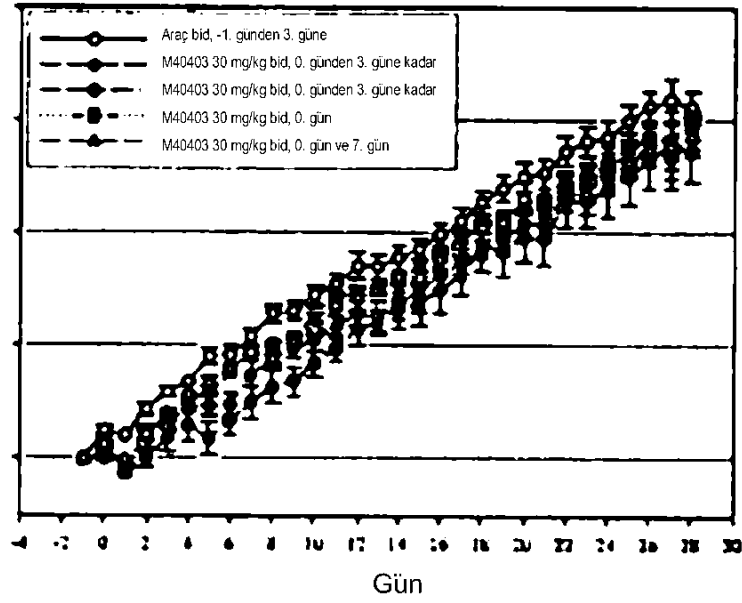
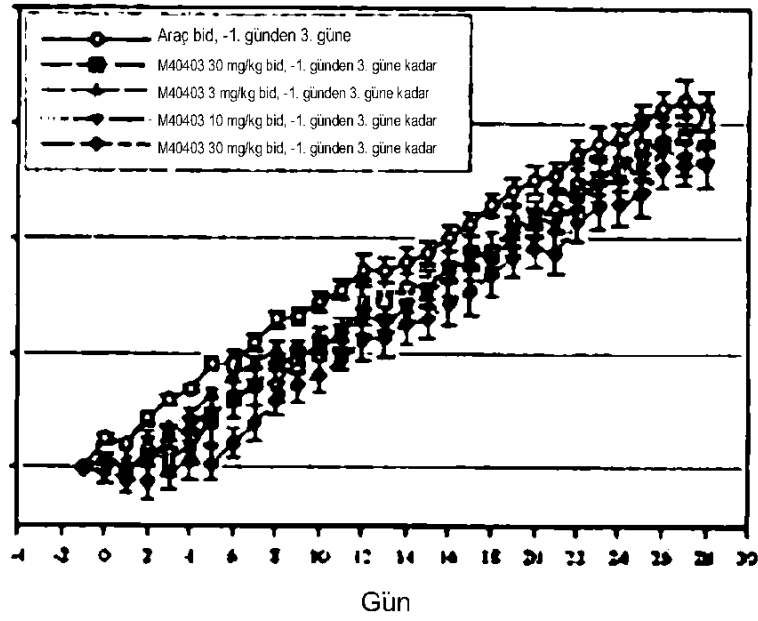


C. 2 Skoru. Ciddi eritem ve vazodilasyon var, mukozanın yüzeysel kısımlarında, çıplak alanlar bırakan erozyon ve azalan beneklenme var.  
Şekil 2. ACT-03. Mukozit Skoru Skalası.



F. 5 Skoru. Ülserleşme neredeyse tüm kesede. Kese ancak kısmen dışa çevrilebiliyor.

## ŞEK. 8

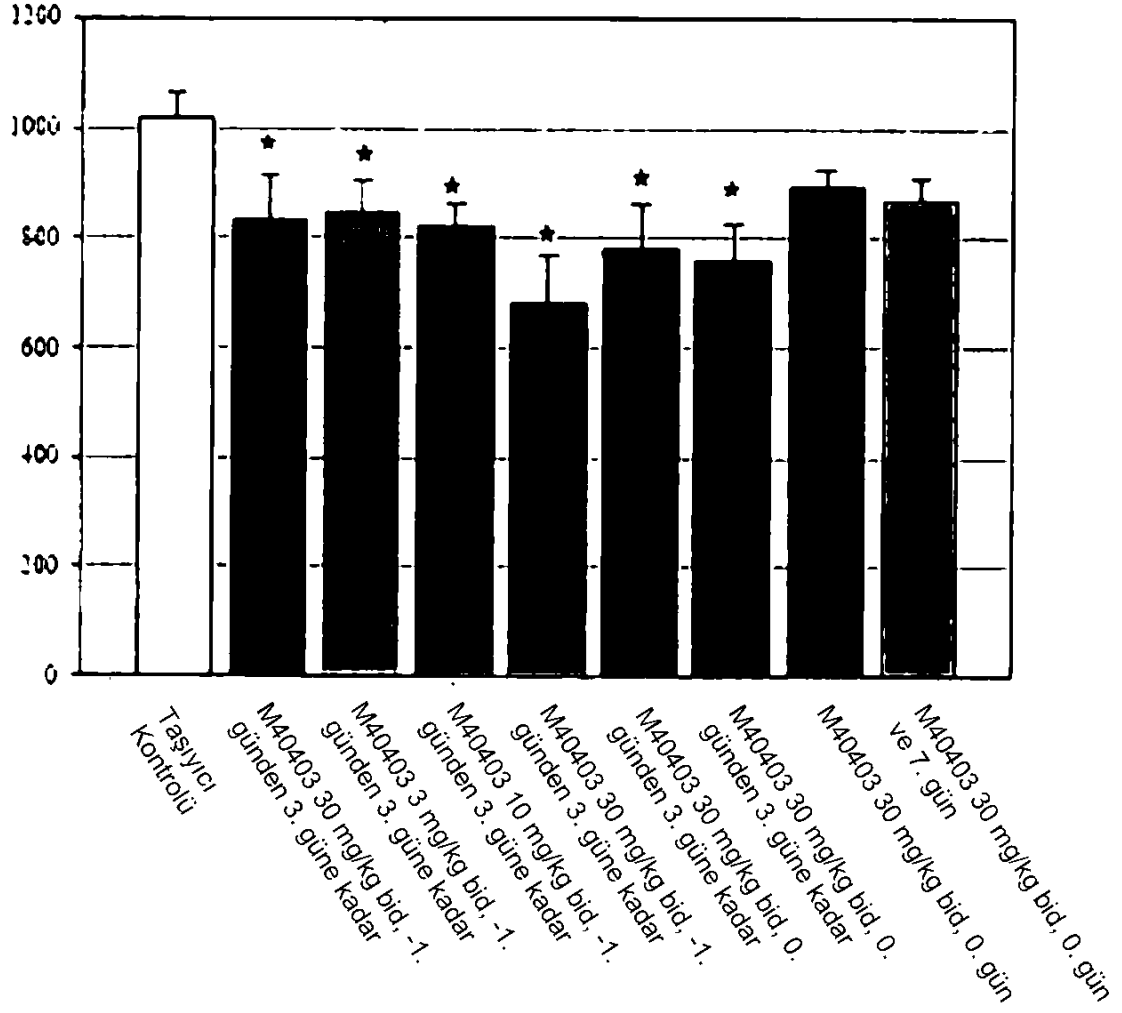


ŞEK. 9

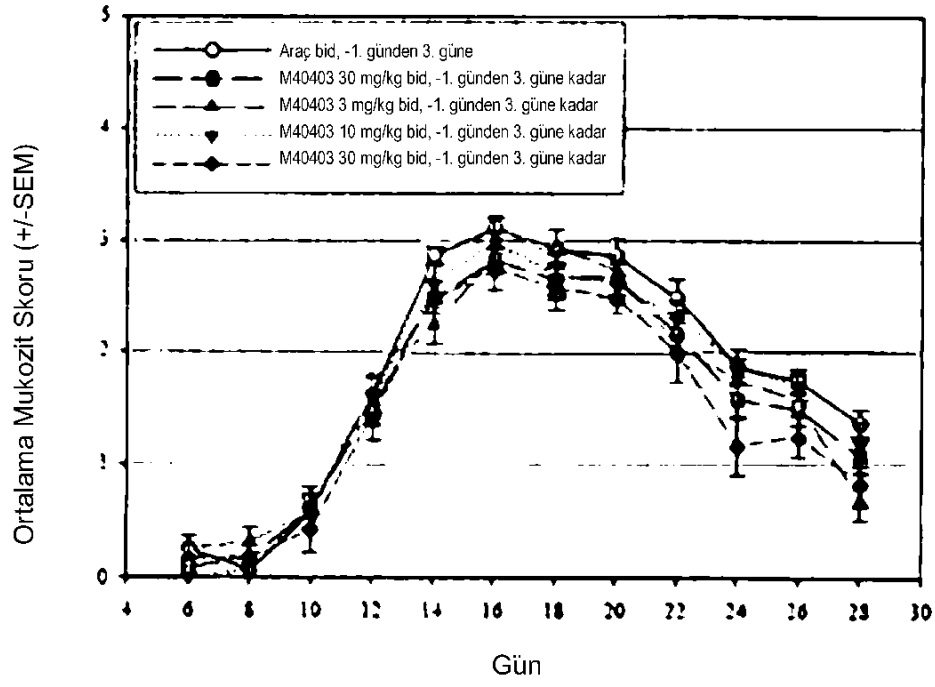
Not: Y eksenleri, ortalama % ağırlık kazancıdır (%-20 ila 80)

ŞEK. 10

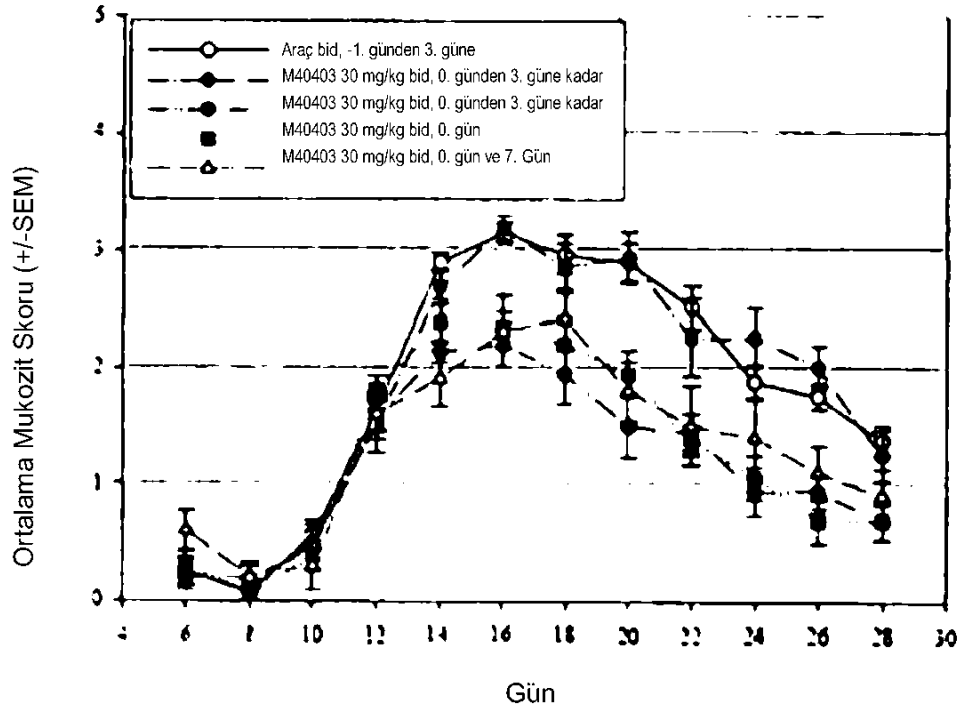
Ortalama Yüzde Ağırlık Kazancı AUC (+/-SEM)



A

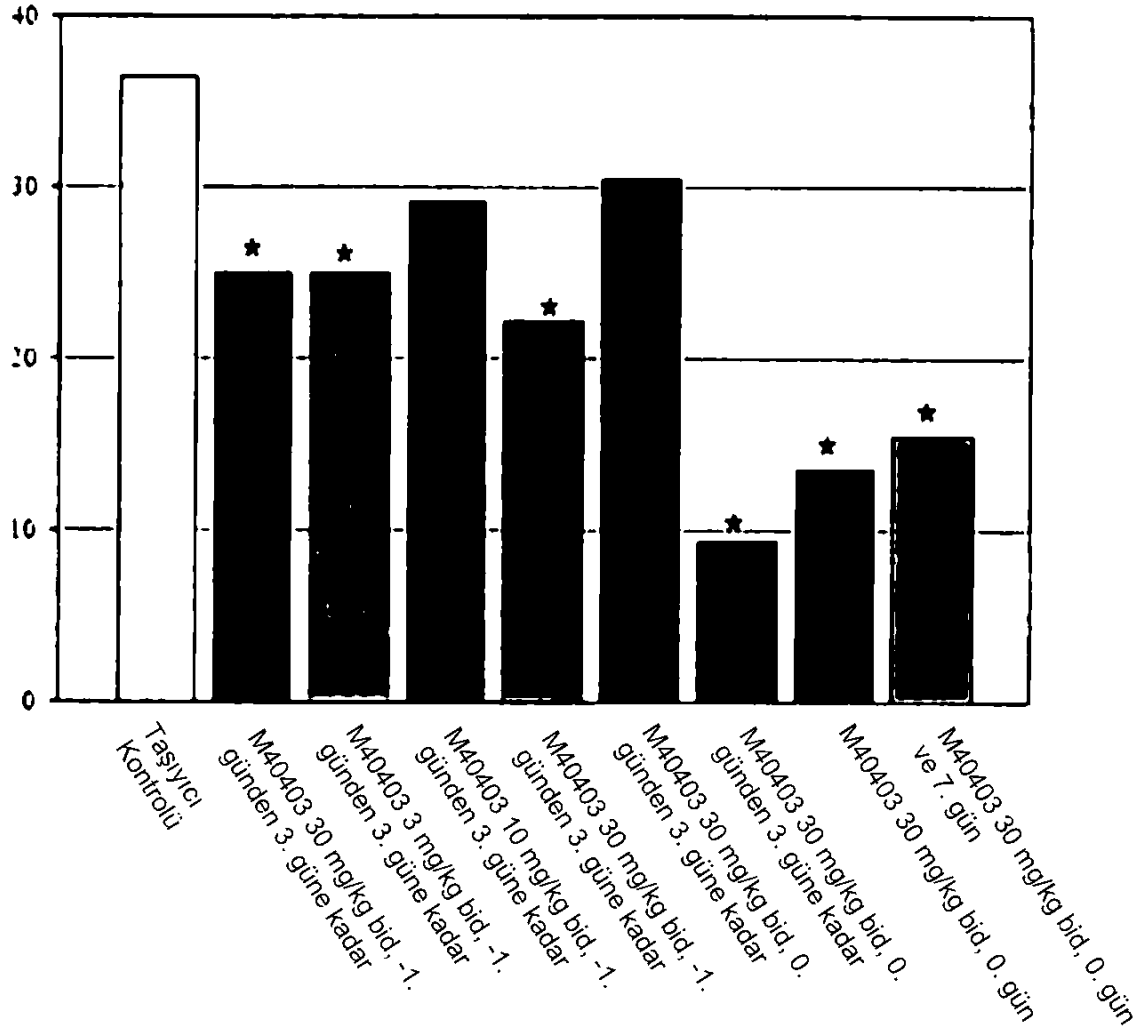


B



ŞEK. 11

Hayvanların 3 ve Üzeri Skora Sahip Olduğu Gün Yüzdesi



ŞEK. 12