

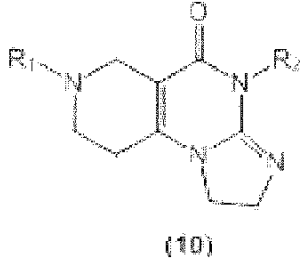
ÖZET**7-BENZİL-4-(2-METİLBENZİL)-2,4,6,7,8,9-HEKZAHİDROİMİDAZO[1,2-A]PİRİDO[3,4-E]PİRİMİDİN-5(1H)-ON, BUNUN TUZLARI VE KULLANIM METOTLARI**

Mevcut buluş, 7-benzil-4-(2-metilbenzil)-2,4,6,7,8,9-hekzahidroimidazo[1,2-A]pirido[3,4-

5 E]pirimidin-5(1H)-on, bunun tuzları ve kullanım metotları ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Formül 10'a göre bir bileşik:



veya bunun bir tuzu olup, özelliği;

5 içerisinde R_1 ifadesinin CH_2Ph olması, ve içerisinde R_2 ifadesinin $CH_2-(2,4-di F-Ph)$ olmasıdır.

2. İstem 1'e göre bileşik olup, özelliği; içerisinde bileşiğin bir hidroklorür di-tuzu olmasıdır.

3. Farmasötik bir bileşim olup, özelliği; istem 1 veya 2'nin bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içermesidir.

4. İstem 3'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği; ayrıca ilave bir antikanser ajanı içermesidir.

5. İstem 1 veya 2'ye göre bileşik veya istem 3 veya 4'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği; bir ilaç olarak kullanıma yönelik olmasıdır.

15 6. İstem 1 veya 2'ye göre bileşik veya istem 3 veya 4'e göre farmasötik bileşim olup, özelliği; kanser tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.

TARİFNAME

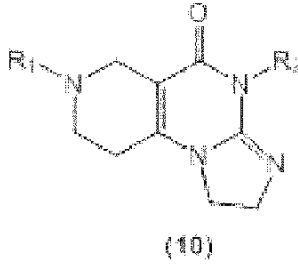
7-BENZİL-4-(2-METİLBENZİL)-2,4,6,7,8,9-HEKZAİDROİMİDAZO[1,2-A]PİRİDO[3,4-E]PİRİMİDİN-5(1H)-ON, BUNUN TUZLARI VE KULLANIM METOTLARI

BULUŞUN ARKAPLANI

- 5 TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL; Apo2L) kanser hücrelerinde apoptozu seçici olarak indükleyen endojen bir proteindir. TRAIL, ekstrinsik veya intrinsik yolların engajmanı vasıtasıyla hücre yüzeyinde pro-apoptotik ölüm reseptörü 4 (DR4; TRAIL-R1) ve ölüm reseptörü 5 (DR5; TRAIL-R2) vasıtasıyla çok çeşitli insan kanser hücre
- 10 hatlarında kuvvetli bir apoptoz indükleyicisidir. TRAIL, immün takip sırasında tümörün baskılanmasında doğrudan rol oynar, ancak bu anti-tümör mekanizması hastalık ilerlemesi sırasında kaybolur. TRAIL'in kanser hücrelerinde seçici olarak apoptozu başlatma kabiliyeti, rekombinant TRAIL ve iki pro-apoptotik ölüm reseptöründen herhangi birini hedef alan uzun ömürlü TRAIL-agonist antikorlarının uygulanmasıyla devam eden klinik deneylere yol açmıştır.
- 15 Güçlü olmasına rağmen, rekombinant TRAIL, kısa serum yarı ömrü, stabilite, maliyet ve dağıtım gibi etkinlik sınırlayıcı özelliklere sahiptir. Rekombinant TRAIL veya TRAIL-agonist antikorlarının beyne verilmesi, rekombinant TRAIL ve TRAIL-agonist antikorlarının kan-beyin bariyerini geçememesiyle sınırlıdır. Buna göre, anti-kanser bileşimlerine ve tedavilerine sürekli bir ihtiyaç duyulmaktadır.
- 20 Jacob ve ark., (2014) Angew. Chem. Int. Ed. 53: 6628-6631 bir formül (10) bileşiği açıklamakta olup, içerisinde bir anti-tümör ajanı olarak R₁ ifadesi CH₂Ph ve R₂ ifadesi CH₂-((2-CH₃)-Ph)'dir. Bu bileşik, mevcut başvuruda ONC201 olarak adlandırılır.

BULUŞUN KISA ÖZETİ

Mevcut buluş formül 10'a göre bir bileşik:



veya bunun bir tuzunu sağlamakta olup, içerisinde R_1 ifadesi CH_2Ph 'dir ve içerisinde R_2 ifadesi $CH_2-(2,4-di F-Ph)$ 'dir.

Bir uygulamada, bileşik bir hidroklorür di-tuzudur.

- 5 Mevcut buluş ayrıca, mevcut buluşun formül 10 bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren farmasötik bir bileşim sağlar.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bir anti-kanser ajanı olan bir ikinci terapötik ajan içerir. Bir uygulamada, anti-kanser ajanı bir mitotik inhibitördür. Bir uygulamada, anti-kanser ajanı, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

- 10 paklitaksel, dosetaksel ve bunların bir kombinasyonu. Alternatif bir uygulamada, ikinci terapötik ajan bir anti-anjiyojenik ajandır. Bir uygulamada, anti-anjiyojenik ajan bevasizumab'dır.

Mevcut buluş ayrıca bir ilaç olarak kullanılmak üzere formül 10'un bileşiğini veya formül 10'un bileşiğini içeren bileşimi de sağlar.

- 15 Mevcut buluş ayrıca formül 10 bileşiğini veya formül 10 bileşiğini içeren bileşimi kanser tedavisinde kullanılmak üzere sağlar.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Yukarıdaki özetin yanı sıra, mevcut buluşun uygulamalarının aşağıdaki ayrıntılı açıklaması, örnek bir uygulamanın ekli çizimleri ile birlikte okunduğunda daha iyi anlaşılacaktır.

20

Şekillerde:

Şekil 1, çeşitli örnek bileşik (1) konsantrasyonlarının tümör ve normal hücrelerin yaşayabilirliği üzerindeki etkilerini gösteren bir doz yanıt ilişkisini gösterir; ve

Şekil 2, örnek bileşik (1) ile 72 saatlik muameleden sonra insan fetal akciğer fibroblast (MRC-5) hücrelerinde hücre canlılık analizini gösterir.

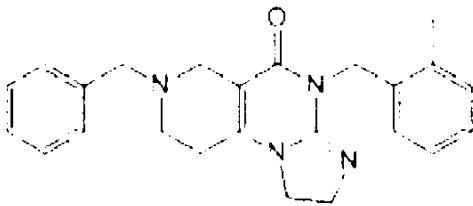
BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Burada kullanılan bilimsel ve teknik terimlerin, teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişilerce genel olarak anlaşılan anlamlara sahip olması amaçlanmıştır. Bu tür terimler bağlam içinde çeşitli standart referanslarda bulunmakta, tanımlanmakta ve kullanılmakta olup, bunların arasında örneğin J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3rd Ed., 2001; F. M. Ausubel, Ed., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols; 5th Ed., 2002; B. Alberts ve ark., Molecular Biology of the Cell, 4th Ed., Garland, 2002; D. L. Nelson and M. M. Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed., W.H. Freeman & Company, 2004; Engelke, D. R., RNA Interference (RNAi): Nuts and Bolts of RNAi Technology, DNA Press LLC, Eagleville, Pa., 2003; Herdewijn, P. (Ed.), Oligonucleotide Synthesis: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2004; A. Nagy, M. Gertsenstein, K. Vintersten, R. Behringer, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Dec. 15, 2002, ISBN-10: 0879695919; Kursad Turksen (Ed.), Embryonic stem cells: methods and protocols in Methods Mol Biol. 2002;185, Humana Press; Current Protocols in Stem Cell Biology, ISBN: 9780470151808 ve aynı zamanda ABD Patent Başvuru Yayın No 20120276088 bulunur.

"Bir" ve "bu" gibi tekil terimlerin sınırlayıcı olması amaçlanmamıştır ve aksi açıkça belirtilmedikçe veya bağlam aksini belirtmedikçe çoğul referansları da içerir.

I. BİLEŞİMLER

Burada bileşik 1'i içeren farmasötik bir bileşim:



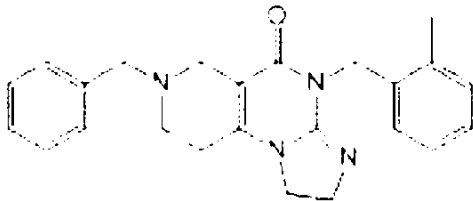
Bileşik (1)

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu açıklanmaktadır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono-tuzunu içerir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir di-tuzunu içerir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i veya bunun, hidroklorür, hidrobromür, hidrojen sülfat, sülfatlar, fosfatlar, fumarat, süksinatlar, oksalatlar ve laktatlar, bisülfatlar, hidroksil, tartrat, nitrat, sitrat, bitartrat, karbonat, malat, maleat, fumarat sülfonat, metilsülfonat, format ve karboksilattan oluşan grup içinden seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono- veya multi-tuzunu (örn., di-tuzu veya tri-tuzu, burada mevcut tarifname boyunca, bir di-tuzun bir multi-tuzu veya tri-tuzu kapsadığı anlaşılacaktır) içerir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i veya bunun, p-tolüen-sülfonat, benzensülfonat, metansülfonat, oksalat, süksinat, tartrat, sitrat, fumarat ve maleattan oluşan grup içinden seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i veya bunun, amonyum, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, çinko, lityum ve/veya karşı iyonlarla, örneğin metilamino, dimetilamino, dietilamino ve trietilamino karşı iyonlarıyla oluşan grup içinden seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 1'i, bunun bir hidroklorür di-tuzunu (örn., di-hidroklorür tuzu) veya bunun bir hidrobromür di-tuzunu (örn., dihidrobromür tuzu) içerir.

Bileşik (1), Ulusal Kanseri Enstitüsü Gelişimsel Terapötikler Programı Deposundan temin edilebilen, NSC 350625 bileşiğinin yapısal analizi (örn., NMR, X-ışını kırınımı) ile ortaya çıkacak aynı kimyasal yapıya sahiptir.

Bir uygulamada, açıklanan farmasötik bileşim bileşik 1'in bir di-tuzunu (örn., bir di-hidroklorür tuzu) içerir.

Bileşik 1'in tuzları (örn., di-tuzları veya tri-tuzları) bileşik 1'den hazırlanabilmekte olup:

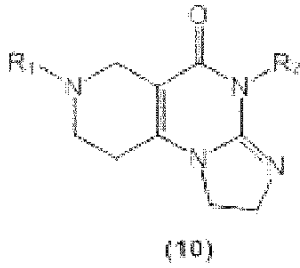


Bileşik (1)

bu bileşik piyasadan elde edilebilir veya teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi tarafından bilinen standart kimyasal sentetik metodoloji kullanılarak sentezlenebilir.

Bir durumda, mevcut buluş bileşik 1'in analoglarını ve ilgili tuzlarını ve formül 10'un bileşikleri dahil olmak üzere bunları yapmaya yönelik prosesleri sağlar. Teknikte uzman kişiler yukarıda tarif edilen bileşik 1 ve bunun tuzlarıyla bağlantılı aynı genel ilkeler ve konseptlerin, örneğin tedaviler ve farmasötik bileşimlerle ilişkili ilkeler ve konseptlerin bileşik 1 ve bunun tuzlarının türevleri ve analogları için aynı şekilde geçerli olacağını takdir edeceklerdir.

Bu nedenle, mevcut buluş formül 10'a göre bir bileşik:



veya bunun bir tuzunu sağlamakta olup, içerisinde R_1 ifadesi CH_2Ph 'dir ve içerisinde R_2 ifadesi $CH_2-(2,4-di F-Ph)$ 'dir.

Bir uygulamada, bileşik bir hidroklorür di-tuzudur.

Mevcut buluş ayrıca, mevcut buluşun formül 10 bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren farmasötik bir bileşim sağlar.

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı içerir. Uygun farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar arasında, sınırlandırma olmaksızın Handbook of Pharmaceutical Excipients, 7. Baskı, editör: Raymond C. Rowe ve ark., American Pharmaceutical Association, Washington, ABD ve Pharmaceutical Press, Londra; ve daha erken versiyonlarında bahsedilenler bulunur.

Örnek farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, farmasötik bileşimler yapma yöntemleri ve çeşitli dozaj formları ve uygulama modları, teknikte iyi bilinmekte olup, örneğin; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, edited by Larry L. Augsburger and Stephen W. Hoag., London: Informa Healthcare, 2008; ve L. V. Allen, Jr. ve ark., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th Ed.,

Philadelphia, Pa.: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; A. R. Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed., 2005, particularly chapter 89; ve J. G. Hardman ve ark., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill Professional, 10th ed., 2001
5 belgelerinde açıklanır.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun farmasötik bileşimi oküler uygulama için formüle edilir. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri topikal oküler uygulama için formüle edilir. Bazı uygulamalarda, farmasötik bileşimler merhemler, damlalar veya sıvılar biçiminde formüle edilir. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun
10 farmasötik bileşimi konvansiyonel farmasötik taşıyıcıları, örneğin sulu, tozlu veya yağlı bazları veya kıvamlaştırıcıları içerebilir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun farmasötik bileşimi intravenöz formülasyon olarak formüle edilir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir çözücü içinde çözündürülmüş farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Bir
15 uygulamada çözücü su içerir. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un su içinde 25 mg/ml konsantrasyonda çözündürülmüş olan farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Bazı uygulamalarda, intravenöz formülasyon bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun daha yüksek veya daha düşük bir konsantrasyonunu içerir. Bir uygulamada, intravenöz
20 formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 5 mg/ml ila yaklaşık 100 mg/ml konsantrasyonda içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 50 mg/ml konsantrasyonda içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu
25 yaklaşık 5 mg/ml konsantrasyonda içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10 düzeyinde bileşik 1 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon yaklaşık %5 düzeyinde bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

Bazı uygulamalarda, intravenöz formülasyonun pH değeri yaklaşık 3'tür. Bir
30 uygulamada, intravenöz formülasyonun pH değeri bir fosfat tamponu ile pH 3'e ayarlanır.

Bazı uygulamalarda, intravenöz formülasyon dekstroz veya sodyum klorür içerir. Bir uygulamada, bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 5 mg/ml konsantrasyonda ve pH 3'te içeren intravenöz formülasyon kararlı bir çözelti oluşturur. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 5 mg/ml konsantrasyonda ve pH < 5'te içerir ve kararlı bir çözelti oluşturur. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve bir veya daha fazla antioksidanı içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşim 10'un bir mono- ve di-hidroklorür tuzunun bir karışımını içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu %1'lik bir çözelti biçiminde içermekte olup, bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 10 mg/ml konsantrasyonda içerir. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon yaklaşık pH 3.3 olan bir çözeltidir. Bir uygulamada, pH 4.0'ın altındadır.

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim mevcut buluşa göre bileşik 10'un bir tuzunu yaklaşık %0.1 ila 99 düzeyinde içerir. Bu tür bir uygulamada, farmasötik bileşim ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı da içerir. Bir uygulamada, uygun bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir yağı içerir. Bir uygulamada, uygun bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir steril suyu içerir. Bir uygulamada, uygun bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir sulu taşıyıcıyı içerir.

Bazı uygulamalarda, intravenöz formülasyon dekstroz ve/veya sodyumu içerir.

Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu 25 mg/ml konsantrasyonda su içinde çözündürülmüş halde içerir. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon fosfat tamponu ile pH 3'e ayarlanır. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon dekstroz veya sodyum klorür içerir. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon, bileşik 10'un di-hidroklorür tuzunun konsantrasyonunda daha yüksek veya daha düşük bir artış veya azalma içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu yaklaşık 5 mg/ml'lik bir konsantrasyonda içerir. Bir uygulamada, bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu yaklaşık 5 mg/ml konsantrasyon ve pH 3'te içeren intravenöz formülasyon kararlı bir çözelti oluşturur. Bir uygulamada, bileşik 10'u veya

bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu yaklaşık 5 mg/ml konsantrasyon ve pH < 5'te içeren intravenöz formülasyon kararlı bir çözelti oluşturur. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu ve bir veya daha fazla antioksidanı içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'un bir mono- ve di-hidroklorür tuzunun bir karışımını içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu, %1'lik bir çözelti biçiminde, formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-hidroklorür tuzunu yaklaşık 10 mg/ml konsantrasyonda içerir. Bu tür bir uygulamada, intravenöz formülasyon yaklaşık pH 3.33 olan bir çözeltidir. Bir uygulamada, pH 4.0'ın altındadır.

- 10 Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-tuzunu yaklaşık %0.5 ila yaklaşık %10 (veya yaklaşık 5 mg/ml ila yaklaşık 100 mg/ml) oranında içerir. Bir uygulamada, intravenöz formülasyon bileşik 10'u veya bileşik 10'un bir di-tuzunu yaklaşık %5 (veya yaklaşık 50 mg/ml) oranında içerir. Bir uygulamada, bileşik 10'un veya bileşik 10'un bir di-tuzunun yan etkilerini azaltmak üzere intravenöz infüzyon hızı yavaşlatılır.

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim yaklaşık %0.1 ila 99 düzeyinde mevcut buluşa göre bileşik 10'un bir tuzunu; ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, örn. bir yağ veya bir steril su veya diğer sulu taşıyıcıları içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10'un bir mono veya di-tuzunu, oral dozaj biçimleri için yaklaşık %5 ila yaklaşık %50 oranında içerir.

Bazı uygulamalarda, farmasötik bir bileşim mevcut buluşun bir antioksidanını içerir. Uygun antioksidanlar arasında: askorbik asit türevleri, örneğin askorbik asit, eritorbik asit, sodyum askorbat, tiyol türevleri, örneğin tiyogliserol, sistein, asetilsistein, sistin, ditiyoeritritol, ditiyotritol, glutatyon, tokoferol, bütillenmiş hidroksianizol (BHA), bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), sülfüroz asit tuzları, örneğin sodyum sülfat, sodyum bisülfid, aseton sodyum bisülfid, sodyum metabisülfid, sodyum sülfid, sodyum formaldehit sülfoksilat ve sodyum tiyosülfat, nordihidroguaiaretik asit bulunur. Dikkat edileceği üzere, sulu formülasyonlar için kullanılan antioksidanlar arasında: sodyum sülfid, sodyum metabisülfid, sodyum formaldehit sülfoksilat ve bunların kombinasyonları bulunmakta olup, bununla birlikte yağ bazlı çözeltilerde, organik çözücülerde kullanılan

antioksidanlar arasında bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), bütillenmiş hidroksianizol (BHA) ve propil galat ve bunların kombinasyonları bulunur. Yine diğer uygulamalarda, bir antioksidan bir flavanoid, bir isoflavon, monotiyogliserol, L-sistein, tiyoglikolik asit, α - tokoferol, askorbik asit 6-palmitat, dihidrolipoik asit, bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), bütillenmiş hidroksianizol (BHA), E vitamini, propil galat, β -karoten, askorbik asitten bir veya daha fazlası olabilir. Antioksidanlar tipik olarak yaklaşık ağırlıkça %0.1 ila 1.0, daha tipik olarak yaklaşık %0.2 oranında kullanılabilir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bir anti-kanser ajanı olan bir ikinci terapötik ajan içerir.

- 10 Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir diğer terapötik ajanı içerir. Bu tür bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan hormon analogları ve antihormonlar, aromataz inhibitörleri, LHRH agonistleri ve antagonistleri, büyüme faktörleri inhibitörleri, büyüme faktörü antikorları, büyüme faktörü reseptörü antikorları, tirozin kinaz inhibitörleri; antimetabolitler; antitümör antibiyotikler; platin türevleri; alkilasyon ajanları; antimitotik ajanlar; tübülün inhibitörleri; PARP inhibitörleri, topoizomeraaz inhibitörleri, serin/treonin kinaz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, protein protein etkileşim inhibitörleri, RAF inhibitörleri, MEK inhibitörleri, ERK inhibitörleri, IGF-1R inhibitörleri, ErbB reseptör inhibitörleri, rapamisin analogları, BTK inhibitörleri, CRM1 inhibitörleri (örn., KPT185),
- 15 P53 modülatörleri (örn., Nutlins), antianjiyojenikler (e.g., aksitinib, aflibersept, sorafenib ve regorafenib), amifostin, anagrelid, klodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, lökovorin, rituksimab, prokarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat ve porfimer, 2-klorodesoksiadenozin, 2-florodesoksi-sitidin, 2-metoksioestradiol, 2C4,3-aletin, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroksikamptotesin, 16-aza-epotilon B, A 105972, A 204197,
- 20 abirateron, aldeslökün, alitretinoin, allovektin-7, altretamin, alvosidib, amonafid, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apazikuon, apomin, aranoz, arglabin, arzoksifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055,
- 25 AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azasitidin, azaepotilon B, azonafid, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464,

BBR-3576, bevasizumab, BEZ-235, birikodar disitrat, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, bleomisinik
5 asit, bleomisin A, bleomisin B, brivanib, briyostatin-1, bortezomib, brostallisin, busülfan, BYL-719, CA-4 ön ilacı, CA-4, CapCell, kalsitriol, kanertinib, kanfosfamid, kapesitabin, karboksifalatoptatin, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 sefiksim, seflatonin, seftriakson, selekoksib, selmolökin, semadotin, CH4987655/RO-4987655, klorotrianisen, silengitid, siklosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, klofarabin,
10 kolkisin, kombretastatin A4, COT inhibitörleri, CHS-828, CH-5132799, CLL-Tera, CMT-3 kriptofisin 52, CTP-37, CTLA-4 monoklonal antikorlar, CP-461, CV-247, siyanomorfolinodoksorubisin, sitarabin, D 24851, desitabin, deoksorubisin, deoksirubisin, deoksikoformisin, depsiyeptid, desoksiepotilon B, deksametazon, deksrazoksanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didoks, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423,
15 E7010, E-6201, edatreksat, edotreotid, efaprosiral, eflornitin, EGFR inhibitörleri, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, enzalutamid, elsamitrusin, eptilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilsitidin, etiniloestradiol, eksatekan, eksatekan mesilat, eksemestan, eksisulind, fenretinid, figitumumab, floksuridin, folik asit, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustin, galarubisin, galyum maltolat, gefinitib,
20 gemtuzumab, gimatekan, glufosfamid, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (piktrelistib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT immünojen, GMK, GPX-100, gp100-peptit aşılı, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herseptin, hekzametilmelamin, histamin,
25 homoharringtonin, hiyaluronik asit, hidroksiüre, hidroksiprogesteron kaproat, ibandronat, ibrutinib, ibritumomab, idatreksat, idenstrol, IDN-5109, IGF-1R inhibitörleri, IMC-1C11, IMC-A12 (siksutumumab), immunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, pegile interferon alfa-2b, interlökin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalikondrin-B, isoflavon, isotretinoin,
30 iksabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, konjüge östrojenler, kahalid F, ketokonazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, löprolid, löporelin, leksidronam,

LGD-1550, linezolid, lutetyum tekzafirin, lometreksol, losoksantron, LU 223651, lurtotekan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamid, marimastat, mekloroetamin, MEK inhibitörleri, MEK-162, metiltestosteron, metilprednizolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurin, minodronik asit, mitomisin, mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, moteksafin gadolinyum, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Neksavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitrogliserin, nolatreksed, norelin, N-asetilsistein, 06-benzilguanin, oblimersen, omeprazol, onkofaj, onkoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataksel, OX44 antikorları, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4-1BB antikorları, oksantrazol, östrojen, panitumumab, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 antikorları, PEG-paklitaksel, albumin stabilize edilmiş paklitaksel, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetreksed, pentriks, perifosin, perillilalkol, pertuzumab, PI3K inhibitörleri, PI3K/mTOR inhibitörleri, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, pikoplatin, pivaloiloksimetilbütirat, piksantron, fenoksodiol O, PKI166, plevitreksed, plikamisin, poliprenik asit, porfiromisin, prednizon, prednizolon, kuinamed, kuinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnaz, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, rebekkamisin analogları, reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibitörleri, regorafenib, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoksin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituksimab, robatumumab, rofekoksib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitekan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubisin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seokalsitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, skualamin, suberanilohidroksamik asit, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, takedinalin, talaporfin, Tarceva, tarikuitar, tasisulam, taksotere, taksopreksin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, testosteron, testosteron propiyonat, tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoksin, tezasitabin, talidomid, theraluks, terarubisin, timalfasin, timektasin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tokladezin, tomudeks, toremofin, trabektedin, TransMID-107, transretinik asit, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triasetilüridin, triapin, trisiribin, trimetreksat, TLK-286TXD 258, tikerb/tiverb, ürosidin, valrubisin,

vatalanib, vinkristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, WX-554, vektibiks, kseloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosukuidar ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir.

- 5 Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan bir veya daha fazla hormon analogları ve/veya antihormonlar içermekte olup, tamoksifen, toremifen, raloksifen, fulvestrant, megestrol asetat, flutamid, nilutamid, bikalutamid, aminoglutetimid, siproteron asetat, finasterid, buserelin asetat, fludrokortizon, floksimesteron, medroksi-progesteron, oktreotid ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir. Bir uygulamada,
- 10 en az bir diğer terapötik ajan goserelin asetat, luprolid asetat, triptorelin pamoat ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla LHRH agonisti ve/veya antagonisti içerir ve içerisinde LHRH antagonistleri Degareliks, Setroreliks, Abareliks, Ozareliks, Degareliks bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan:
- 15 büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), insan epidermal büyüme faktörü (HER) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) inhibitörlerinden oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla büyüme faktörü inhibitörünü içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan, Her2, HER3 ve
- 20 HER4'ten oluşan grup içinden seçilen insan epidermal büyüme faktörünün bir veya daha fazla inhibitörünü içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan setuksimab, gefitinib, imatinib, lapatinib ve trastuzumab ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörü içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, eksemestan,
- 25 atamestan ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla aromataz inhibitörü içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan metotreksat, raltitreksed ve pirimidin analoglarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla antimetabolit içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan 5-
- 30 florourasil, kapesitabin ve gemesitabinden oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla antimetabolit içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan merkaptopürin, tiyoguanin, kladribin ve pentostatin, sitarabin, fludarabin ve bunların

kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen pürin ve/veya adenozin analogları olan bir veya daha fazla antimetabolit içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan antrasiklinler, doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin, mitomisin-C, bleomisin, daktinomisin, plikamisin, streptozosin ve bunların kombinasyonlarından

5 oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla antitümör antibiyotiği içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan sisplatin, oksaliplatin, karboplatin ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla platin türevi içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan estramustin, mekloreタミン, melfalan, klorambusil, busülfan, dakarbazin, siklofosfamid, ifosfamid, temozolomid, nitrozoüreler ve

10 bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla alkilasyon ajanı içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan karmustin, lomustin, tiyotepa ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen nitrozoüreler içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan vinka alkaloidler ve taksanlardan oluşan grup içinden seçilen antimitotik ajanlar içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer

15 terapötik ajan paklitaksel, dosetaksel ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla taksan içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan vinblastin, vindesin, vinorelbin, vinkristin ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla Vinka alkaloid içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan epipodofilotoksinler olan bir veya daha fazla topoizomera

20 inhibitörü içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan etopozit ve etopofos, tenipozit, amsakrin, topotekan, irinotekan, mitoksantron ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla epipodofilotoksin içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan PDK 1 inhibitörleri, B-Raf inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, mTORC1 inhibitörleri, PI3K inhibitörleri, ikili mTOR/PI3K

25 inhibitörleri, STK 33 inhibitörleri, AKT inhibitörleri, PLK 1 inhibitörleri, CDK'lerin inhibitörleri, Aurora kinaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla serin/treonin kinaz inhibitörleri içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan bir veya daha fazla tirozin kinaz inhibitörü içermekte olup, bunlar PTK2/FAK inhibitörleridir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan IAP,

30 Mcl-1, MDM2/MDMX ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla protein protein etkileşim inhibitörü içerir. Bir uygulamada, en az bir

diğer terapötik ajan everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus, ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla rapamisin analogu içerir. Bir uygulamada, en az bir terapötik ajan amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, lökovorin, rituksimab, prokarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat ve porfimer ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan içerir. Bir uygulamada, en az bir diğer terapötik ajan 2-klorodesoksadenozin, 2-florodesoksi-sitidin, 2-metoksioestradiol, 2C4,3-aletin, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroksikamptotesin, 16-aza-epotilon B, A 105972, A 204197, abirateron, aldeslökün, alitretinoin, allovektin-7, altretamin, alvosidib, amonafid, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apazikuon, apomin, aranoz, arglabin, arzoksifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azasitidin, azaepotilon B, azonafid, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevasizumab, BEZ-235, birikodar disitrat, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, bleomisinik asit, bleomisin A, bleomisin B, brivanib, briyostatin-1, bortezomib, brostallisin, busülfan, BYL-719, CA-4 ön ilacı, CA-4, CapCell, kalsitriol, kanertinib, kanfosfamid, kapesitabin, karboksiftalatoplatin, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 sefiksim, seflatonin, seftriakson, selekoksib, selmolökün, semadotin, CH4987655/RO-4987655, klorotrianisen, silengitid, siklosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, klofarabin, kolkisin, kombretastatin A4, COT inhibitörleri, CHS-828, CH-5132799, CLL-Tera, CMT-3 kriptofisin 52, CTP-37, CTLA-4 monoklonal antikorlar, CP-461, CV-247, siyanomorfolinodoksorubisin, sitarabin, D 24851, desitabin, deoksorubisin, deoksirubisin, deoksikoformisin, depsipeptid, desoksiepotilon B, deksametazon, deksrazoksanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didoks, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatreksat, edotreotid, efaproksiral, eflornitin, EGFR inhibitörleri, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, enzalutamid, elsamitrusin, epotilon B, epratuzumab, ER-

86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilsitidin, etiniloestradiol, eksatekan, eksatekan mesilat, eksemestan, eksisulind, fenretinid, figitumumab, floksuridin, folik asit, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustin, galarubisin, galyum maltolat, gefinitib, gemtuzumab, gimatekan, glufosfamid, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (piktrelistib),
5 GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT immünojen, GMK, GPX-100, gp100-peptit aşılı, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herseptin, hekzametilmelamin, histamin, homoharringtonin, hiyaluronik asit, hidroksiüre, hidroksiprogesteron kaproat, ibandronat,
10 ibrutinib, ibritumomab, idatreksat, idenstrol, IDN-5109, IGF-1R inhibitörleri, IMC-1C11, IMC-A12 (siksutumumab), immunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, pegile interferon alfa-2b, interlökin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalikondrin-B, isoflavon, isotretinoin, iksabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, konjüge östrojenler, kahlid F, ketokonazol,
15 KW-2170, KW-2450, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, löprolid, löporelin, leksidronam, LGD-1550, linezolid, lutetyum tekzafirin, lometreksol, losoksantron, LU 223651, lurtotekan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamid, marimastat, mekloroetamin, MEK inhibitörleri, MEK-162, metiltestosteron, metilprednizolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, midostaurin, minodronik asit, mitomisin,
20 mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, moteksafin gadolinyum, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Neksavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitrogliserin, nolatreksed, norelin, N-asetilsistein, 06-benzilguanin, oblimersen, omeprazol, onkofaj, onkoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataksel, OX44 antikorları, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4-1BB antikorları, oksantrazol, östrojen, panitumumab, patupilon,
25 pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 antikorları, PEG-paklitaksel, albumin stabilize edilmiş paklitaksel, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetreksed, pentriks, perifosin, perillilalkol, pertuzumab, PI3K inhibitörleri, PI3K/mTOR inhibitörleri, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-
30 5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, pikoplatin, pivaloiloksimetilbütirat, piksantron, fenoksodiol O, PKI166, plevitreksed, plikamisin, poliprenik asit, porfiromisin, prednizon,

prednizolon, kuinamed, kuinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnaz, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, rebekkamisin analogları, reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibitörleri, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoksin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituksimab, robatumumab, rofekoksib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitekan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubisin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seokalsitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, skualamin, suberanilohidroksamik asit, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, takedinalin, talaporfin, Tarceva, tarikuitar, tasisulam, taksotere, taksopreksin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, testosteron, testosteron propiyonat, tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoksin, tezasitabin, talidomid, theraluks, terarubisin, timalfasin, timektasin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tokladezin, tomudeks, toremofin, trabektedin, TransMID-107, transretinik asit, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triasetilüridin, triapin, trisiribin, trimetreksat, TLK-286TXD 258, tikerb/tiverb, ürosidin, valrubisin, vatalanib, vinkristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, WX-554, vektibiks, kseloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosukuidar ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan içerir.

Bazı uygulamalarda, en az bir başka terapötik ajan bir steroid içerir. Steroidler arasında, sınırlandırma olmaksızın, deksametazon, prednizolon, metil prednizolon, prednizon, hidrokortizon, triamsinolon, betametazon ve kortivazol bulunur. Bazı uygulamalarda, en az bir başka terapötik ajan bir anti-emetik içerir. Anti-emetiklerin arasında, sınırlandırma olmaksızın, 5-HT₃ reseptör agonistleri (örneğin dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron ve mirtazapin), dopamin agonistleri (örneğin domperidon, olanzapin, droperidol, haloperidol, klorpromazin, proklorperazin, alizaprid, proklorperazin ve metoklopramid), NK₁ reseptör antagonistleri (örneğin aprepitant ve kasopitant), antihistaminler (örneğin siklizin, difenhidramin, dimenhidrinat, doksilamin, meklizin, prometazin, hidroksizin), kanabinoidler (örneğin kanabis, dronabinol, nabilon ve sativeks), benzodiazepin (örneğin midazolam ve lorazepam), antikolinergikler

(örneğin hiyosin), trimetobenzamit, zencefil, emetrol, propofol, nane şekeri, musimol ve ajvain bulunur.

Bazı uygulamalarda, en az bir diğer terapötik ajan bir mitotik inhibitör içeren anti-kanser ajanı içerir. Bir uygulamada, mitotik inhibitör bir taksan içerir. Bir uygulamada, mitotik inhibitör paklitaksel ve dosetaksel'den oluşan grup içinden seçilen bir taksan içerir.

Bir uygulamada, farmasötik bileşim bileşik 10'u veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve en az bir anti-kanser ajanını içermekte olup, içerisinde anti-kanser ajanı, sınırlandırma olmaksızın, asivisin, aklarubisin, akodazol, akronin, adozelesin, aldeslökün, alitretinoin, allopurinol, altretamin, ambomisin, ametantron, amifostin, aminoglutetimid, amsakrin, anastrozol, antramin, arsenik trioksit, asparajinaz, asperlin, azasitidin, azetepa, azotomisin, batimastat, benzodepa, bevasizumab, bikalutamid, bisantren, bisnafid dimezilat, bizelesin, bleomisin, brekinar, bropirimin, busülfan, kaktinomisin, kalusteron, kapesitabin, karasemid, karbetimer, karboplatin, karmustin, karubisin, karzelesin, sedefingol, seleksoksib, klorambusil, sirolemin, sisplatin, kladribin, krisnatol mezilat, siklofosfamid, sitarabin, dakarbazin, daktinomisin, daunorubisin, desitabin, deksormaplatin, dezaguanin, dezaguanin mezilat, diazikuon, dosetaksel, doksorubisin, droloksifen, dromostanolon, duazomisin, edatreksat, eflomitin, elsamitrusin, enloplatin, enpromat, epipropidin, epirubisin, erbulozol, esorubisin, estramustin, etanidazol, etoposid, etoprin, fadrozol, fazarabin, fenretinid, floksuridin, fludarabin, florourasil, flurositabin, foskuidon, fostriesin, fulvestrant, gemitabin, hidroksiüre, idarubisin, ifosfamid, ilmofosin, interlökün II (IL-2, örneğin rekombinant interlökün II veya rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gama-1b, iproplatin, irinotekan, lanreotid, letrozol, leuprolid, liarozol, lometreksol, lomustin, losoksantron, masoprokol, maytansin, mekloreタミン hidroklorür, megestrol, melengestrol asetat, melfalan, menogaril, merkaptopurin, metotreksat, metoprin, meturedapa, mitindomid, mitokarsin, mitokromin, mitogillin, mitomalsin, mitomisin, mitosper, mitotan, mitoksantron, mikofenolik asit, nelarabin, nokodazol, nogalamisin, ormnaplatin, oksisuran, paklitaksel, pegaspargas, peliomisin, pentamustin, peplomisin, perfosfamid, pipobroman, piposulfan, piroksantron hidroklorür, plikamisin, plomestan, porfimer, porfiromisin, prednimustin, prokarbazin, puromisin, pirazofurin, riboprin, rogletimid, safingol, semustin, simtrazen,

sparfosat, sparsomisin, spirogermanyum, spiromustin, spiroplatin, streptonigrin, streptozosin, sulofenur, talisomisin, tamoksifen, tekogalan, tegafur, teloksantron, temoporfin, tenipozit, teroksiron, testolakton, tiyamiprin, tiyoguanin, tiyotepa, tiazofurin, tirapazamin, topotekan, toremifen, trestolon, trisiribin, trimetreksat, triptorelin, tubulozol, urasil hardalı, uredepa, vapreotid, verteporfin, vinblastin, vinkristin sülfat, vindesin, vinepidin, vinglisinat, vinlörösin, vinorelbin, vinrosidin, vinzolidin, vorozol, zeniplatin, zinostatin, zoledronat, zorubisin ve bunların kombinasyonlarından bir veya daha fazlasını içerir.

Uygun anti-kanser ajanlarının örnekleri arasında, sınırlandırma olmaksızın, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12. baskı, editör: Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman, McGraw Hill Professional, 2010 belgesinde tarif edilenler bulunur.

Bazı örnek niteliğindeki uygulamalarda, farmasötik bileşim bir tuz (örn., bileşik 10'un bir mono- veya di-tuzu) ve en az bir diğer terapötik ajan içermekte olup, içerisinde en az bir diğer terapötik ajan bir anti-anjiyojenik ajan içerir. Bu tür bir uygulamada, anti-anjiyojenik ajan bevasizumabdır. Bir uygulamada, anti-anjiyojenik ajan aflibersept, aksitinib, anjiyostatin, endostatin, 16kDa prolaktin parçacığı, laminin peptitleri, fibronektin peptitleri, doku metaloproteinaz inhibitörleri (TIMP 1, 2, 3, 4), plazminojen aktivatörü, inhibitörler (PAI-1, -2), tümör nekroz faktörü α , (yüksek doz, in vitro), TGF- β 1, interferonlar (IFN- α , - β , γ), ELR-CXC Kemokinler:, IL-12; SDF-1; MIG; trombosit faktör 4 (PF-4); IP-10, trombospondin (TSP), SPARC, 2-metoksioestradiol, proliferin ile ilişkili protein, suramin, sorafenib, regorafenib, talidomit, kortizon, linomid, fumagillin (AGM-1470; TNP-470), tamoksifen, retinoidler, CM101, deksametazon, lösemi inhibitör faktörü (LIF), Hedgehog inhibitörü ve bunların kombinasyonları arasından seçilir.

Mevcut buluşa göre farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları, sinerjik veya kooperatif etkinin yine ortaya çıkması koşuluyla herhangi bir istenen oranda içerebilir. Mevcut buluşa göre sinerjik farmasötik kombinasyon tercihen birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:9 ila yaklaşık 9:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:8 ila yaklaşık 8:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci

terapötik ajanları yaklaşık 1:7 ile yaklaşık 7:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:6 ile yaklaşık 6:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:5 ile yaklaşık 5:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:4 ile yaklaşık 4:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:3 ile yaklaşık 3:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:2 ile yaklaşık 2:1 oranında içerir. Bir uygulamada, sinerjik farmasötik kombinasyon birinci ve ikinci terapötik ajanları yaklaşık 1:1 oranında içerir.

Bazı tercih edilen uygulamalarda, ikinci terapötik ajan Allopurinol, Arsenik Triooksit, Azasitidin, Bortezomib, Bevasizumab, Kapesitabin, Karboplatin, Selekoksib, Klorambusil, Klofarabin, Sitarabin, Dakarbazin, Daunorubisin HCl, Dosetaksel, Doksorubisin HCl, Floksuridin, Gempitabin HCl, Hidroksiüre, İfosfamid, İmatinib Mezilat, İksabepilon, Lenalidomit, Megestrol Asetat, Metotreksat, Mitotan, Mitoksantron HCl, Oksaliptatin, Paklitaksel, Pralatreksat, Romidepsin, Sorafenib, Streptozosin, Tamoksifen Sitrat, Topotekan HCl, Tretinoin, Vandetanib, Vismodegib, Vorinostat ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir.

Bazı tercih edilen uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir küçük molekül multi-kinaz inhibitörü içerir. Bir uygulamada, küçük molekül multi-kinaz inhibitörü sorafenib veya regorafenib içerir. Bazı tercih edilen uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir Hedgehog Yolu inhibitörü içerir. Tercih edilen bir uygulamada, Hedgehog Yolu İnhibitörü vismodegib içerir.

Bazı tercih edilen uygulamalarda, ikinci terapötik ajan aşağıdaki Tablo 1'de listelenen ilaç sınıflarının üyelerini içerir.

Tablo 1: Sinerjisi Kanıtlanmış İlaç Sınıfları

İlaç sınıfları	Örnekler
Pürin analogları	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, allopurinol,

İlaç sınıfları	Örnekler
	oksipurinol, klofarabin ve tisopurin bulunur
Pirimidin analogları	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, 5-florourasil, Floksuridin (FUDR), kapesitabin, sitarabin, 6-azaurasil (6-AU) ve gemsitabin (Gemzar) bulunur.
Proteazom inhibitörleri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, bortezomib, karfilzomib, sediranib, disulfiram, epigallokatekin-3-gallat, salinosporamid A, ONCX 0912, CEP-18770, MLN9708, epoksomisin ve MG132 bulunur.
Anti-anjiyojenik	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, bevasizumab, aflibersept, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, kabozantinib, aksitinib, ponatinib, regorafenib, ranibizumab, lapatinib ve vandetanib bulunur.
Platinum bazlı antineoplastik ilaçlar	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, satraplatin, pikoplatin, nedaplatin ve triplatin bulunur.
COX-2 inhibitörleri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, seleksoksib, valdekoksib (Bextra), parekoksib (Dynastat), lumirakoksib, etorikoksib ve rofekoksib bulunur.
Azot hardalları	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, siklofosfamid, klorambusil, uramustin, ifosfamid, melfalan, bendamustin ve mustin bulunur.
Alkilleyici ajanlar	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, siklofosfamid, mekloreタミン veya mustin (HN2) (Mustardgen marka),

İlaç sınıfları	Örnekler
	uramustin veya urasil hardalı, melfalan, klorambusil, ifosfamid, bendamustin, karmustin, lomustin, streptozosin ve busülfan bulunur.
Antrasiklinler	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, daunorubisin (daunomisin), daunorubisin (lipozomal), doksorubisin (Adriamisin), doksorubisin (lipozomal), epirubisin, idarubisin, valrubisin ve mitoksantron bulunur.
Taksanlar	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, paklitaksel (Taksol), Dosetaksel (Taksotere) ve albumine bağlı paklitaksel (Abraxane) bulunur.
Nükleotit sentez inhibitörü	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, metotreksat, pralatreksat, hidroksiüre ve 5-florodeoksiüridin, 3,4-dihidroksibenzilamin bulunur.
Bcr-abl inhibitörleri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib ve ponatinib bulunur.
Diğer	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, arsenik trioksit, talidomit, revlimid ve mitotan bulunur.
Topoizomerez inhibitörü	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, amsakrin, etopozit, etopozit fosfat, tenipozit, doksorubisin, topotekan (Hycamtin), İrinotekan (CPT-11, Camptosar), Eksatekan, Lurtotecan, ST 1481, CKD 602, ICRF-193 ve genistein bulunur.
HDAC	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, Vorinostat

İlaç sınıfları	Örnekler
inhibitörleri	(SAHA), Romidepsin (Istodax), Panobinostat (LBH589), Valproik asit (Mg valproat olarak), Belinostat (PXD101), Moksetinostat (MGCD0103), Abeksinostat (PCI-24781), Entinostat (MS-275), SB939, Resminostat (4SC-201), Givinostat, Kisinostat (JNJ-26481585), CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, ME-344, sülforafan, Kevetrin ve ATRA bulunur.
Multi-kinaz inhibitörleri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, sorafenib, regorafenib ve vandetanib bulunur.
Hormon Terapileri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, tamoksifen, toremifen, Arimideks (anastrozol), Aromasin (eksemestan), Femara (letrozol) ve Fulvestrant (Faslodeks) bulunur.
Hedgehog sinyalleme inhibitörleri	Örnekler arasında, sınırlandırma olmaksızın, vismodegib, BMS-833923, IPI-926, LDE-225, PF-04449913, LEQ 506 ve TAK-441 bulunur.

Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan tümör nekroz faktörüyle ilişkili apoptozu uyaran ligand (TRAIL) reseptörlerini içerir. Bir uygulamada, ikinci terapötik ajan bir veya daha fazla TRAIL reseptörünü aktifleştiren bir rekombinant TRAIL veya bir agonistik antikoru içerir. Bir uygulamada, ikinci terapötik ajan DR4 ve/veya DR5 ile sinyalleme

5 aktifleştiren bir veya daha fazla antikoru veya rekombinant TRAIL'i içerir. Bir uygulamada, ikinci terapötik ajan mapatumumab, lexatumumab, Apomab, AMG-655, LBY-135 ve rhApo2L/TRAIL'den bir veya daha fazlasını içerir. Bir uygulamada, ikinci terapötik ajan kamptotesin, 5-FU, kapesitabin, sisplatin, doksorubisin, irinotekan, paklitaksel, sisplatin, bortezomib, BH3I-2, rituksimab, radyasyon, triterpenoid, sorafenib,

10 gemsitabin, HDAC inhibitörleri, karboplatin, T-101 (bir gossipol türevi), ABT-263, ABT-737, ve GX-15-070 (obatoklaks), vorinostat, setuksimab, panitumumab, bevasizumab,

ganitumab, interferon gama, sorafenib, XIAP antagonistleri, Bcl-2 antagonistleri ve Smac mimetiklerinden oluşan grup içinden seçilen bir aktif ajanı içerir.

II. DOZ

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 100 mg ile yaklaşık 2000 mg arasında değişen bir dozda içermekte olup, burada ağırlık kazancı belirli uygulamalarda serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olabilir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 2000 mg arasında değişen bir dozda içermekte olup, burada ağırlık kazancı belirli uygulamalarda serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olabilir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 2000 mg arasında değişen bir dozda içermekte olup, burada ağırlık kazancı belirli uygulamalarda serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olabilir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 60 mg ile yaklaşık 2000 mg arasında değişen bir dozda içermekte olup, burada ağırlık kazancı belirli uygulamalarda serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olabilir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 200 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 300 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 400 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 500 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 600 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 700 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 800 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 900 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1800 mg ve yaklaşık 50 mg ile yaklaşık 1900 mg, 40 mg ile 2000 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 200 mg, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 300 mg, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 400 mg, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 500 mg, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık 600 mg, yaklaşık 40 mg ile yaklaşık

700 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 800 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 900 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1800 mg ve yaklaşık 40 mg ila yaklaşık 1900 mg, 40 mg ila 2000 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 300 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 400 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 600 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 700 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 800 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 900 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1800 mg ve yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 1900 mg, 60 mg ila 2000 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 300 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 400 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 600 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 700 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 800 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 900 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1800 mg ve yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1900 mg, 50 mg ila 2000 mg ve 40 mg ila 200 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 300 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 400 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 600 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 700 mg, yaklaşık 200 mg ila

yaklaşık 800 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 900 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1800 mg, and yaklaşık 200 mg ila yaklaşık 1900 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde, serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olarak içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 600 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 700 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 800 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 900 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1800 mg, and yaklaşık 400 mg ila yaklaşık 1900 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde, serbest baz formundaki bileşik 10'a dayalı olarak içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 60 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 70 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 80 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 90 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 70 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 80 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 90 mg, yaklaşık 60 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 70 mg ila yaklaşık 80 mg, yaklaşık 70 mg ila yaklaşık 90 mg, yaklaşık 70 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 80 mg ila yaklaşık 90 mg, yaklaşık 80 mg ila yaklaşık 100 mg ve yaklaşık 90 mg ila yaklaşık 100 mg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 1 mg/kg ila yaklaşık 40 mg/kg arasında değişen bir dozda içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 1 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 2 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 3 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 4 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 5 mg/Kg ila

yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 6 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 7 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 8 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 9 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 10 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 11 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 12 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 13 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 14 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 15 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 16 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 17 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 18 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 19 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 20 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 21 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 22 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 23 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 24 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 25 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 26 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 27 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 28 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 29 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 30 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 31 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 32 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 33 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 34 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 35 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 36 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 37 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg, yaklaşık 38 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg ve yaklaşık 39 mg/Kg ila yaklaşık 40 mg/Kg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 1 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 2 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 3 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 4 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 5 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 6 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 7 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 8 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 9 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 10 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 11 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 12 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 13 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 14 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 15 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 16 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 17 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 18 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 19 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 20 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 21 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 22 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 23 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg,

yaklaşık 24 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 25 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 26 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 27 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg, yaklaşık 28 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg ve yaklaşık 29 mg/Kg ila yaklaşık 30 mg/Kg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

- 5 Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 1 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 2 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 3 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 4 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 5 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 6 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 7 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 8 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 9 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 10 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 11 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 12 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 13 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 14 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 15 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 16 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 17 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg, yaklaşık 18 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg ve yaklaşık 19 mg/Kg ila yaklaşık 20 mg/Kg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

- Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 1 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 2 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 3 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 4 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 5 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 6 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 7 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg, yaklaşık 8 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg ve yaklaşık 9 mg/Kg ila yaklaşık 10 mg/Kg'dan oluşan grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

- Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu yaklaşık 37.5 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m² arasında değişen bir doz düzeyinde içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşa göre farmasötik bir bileşim, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu, yaklaşık 40 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m², yaklaşık 45 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m², yaklaşık 50 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m², yaklaşık 55 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m², yaklaşık 60 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m², yaklaşık 65 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m²,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1500 mg/m², and yaklaşık 1495 mg/m² ila yaklaşık 1500 mg/m²'den oluşan bir grup içinden seçilen bir doz düzeyinde içerir.

III. DOZAJ BİÇİMLERİ

Mevcut buluşun tedavileriyle birlikte kullanıma uygun farmasötik bileşimler bir hastaya uygulanabilecek olan herhangi bir dozaj biçiminde formüle edilebilir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir oral dozaj birimi veya parenteral dozaj birimi biçimindedir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir oral dozaj birimi biçimindedir. Bazı uygulamalarda, bir oral dozaj birimi birkaç adet daha küçük doz halinde parçalara ayrılmakta olup, bunlar bir hastaya, uygulanan terapötik ajanın toksisitesini azaltmak amacıyla önceden belirlenmiş bir zaman aralığında uygulanır. Bazı uygulamalarda, bir oral dozaj birimi çoklu sayıda parçacık, granül, pellet, mini tablet veya tabletler içerebilen bir kontrollü salımlı formülasyon içeren bir tablet veya kapsül biçiminde uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir parenteral dozaj birimi biçimindedir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir parenteral dozaj birimi biçiminde olup, içerisinde parenteral dozaj birimi intravenöz (IV), subkütanöz (SC) ve intramusküler (M), rektal (PR) ve transdermal dozaj birimlerinden oluşan grup içinden seçilir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim steril çözeltiler, süspansiyonlar, fitiller, tabletler ve kapsüllerden oluşan grup içinden seçilen bir dozaj biçimidir. Bir uygulamada, bileşim bir tablet, kapsülümsü tablet, kapsül, baklava şeklinde pastil, şurup, sıvı, süspansiyon ve iksirden oluşan grup içinden seçilen bir oral dozaj biçimidir. Bir uygulamada, bileşim tabletler, sert kabuklu kapsüller, yumuşak jelatin kapsüller, damlacıklar, granüller, agregalar, tozlar, jeller, katı maddeler ve yarı katı maddelerden oluşan grup içinden seçilen bir oral dozaj biçimidir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun tedavilerinde kullanıma yönelik farmasötik bileşimlerin uygun biçimleri arasında kütanöz topikal uygulama için uyarlanan dermatolojik bileşimler bulunur. Bazı bu tür uygulamalarda, dermatolojik bileşimler kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir bir ortam içerir. Bazı uygulamalarda, topikal uygulama için dermatolojik bileşimler arasında merhemler, losyonlar, kremler, jeller, damlalar, fitiller, spreyler, sıvılar ve tozlar bulunabilir. Bazı uygulamalarda, konvansiyonel farmasötik taşıyıcılar, sulu, toz halinde veya yağlı bazlar, kıvamlaştırıcılar veya cilt güçlendiriciler gerekebilir veya istenebilir ve bu nedenle

kullanılabilir. Uygun güçlendiriciler arasında, sınırlandırma olmaksızın, eterler, örneğin dietilen glikol monoetil eter (piyasada Transcutol® olarak bulunabilir) ve dietilen glikol monometil eter; yüzey aktif maddeler, örneğin sodyum laurat, sodyum lauril sülfat, setiltrimetilamonyum bromür, benzalkonyum klorür, Poloksamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) ve lesitin (ABD Patent No. 4,783,450); alkoller, örneğin etanol, propanol, oktanol veya benzil alkol, polietilen glikol ve bunların esterleri, örneğin polietilen glikol monolaurat; amitler ve diğer azotlu bileşikler, örneğin üre, dimetilasetamit (DMA), dimetilformamit (DMF), 2-pirolidon, 1-metil-2-pirolidon, etanolamin, dietanolamin ve trietanolamin; terpenler; alkanonlar; ve organik asitler, özellikle sitrik asit ve süksinik asit bulunur. Azone® ve sülfoksitler, örneğin DMSO ve COMSO^Uda kullanılabilir, ancak daha az tercih edilir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun farmasötik bileşimi sürekli salımlı biçimler, kontrollü salım biçimler, gecikmeli salımlı biçimler ve tepki salımlı biçimlerden oluşan grup içinden seçilen bir dozaj biçimindedir.

15 IV. BİLEŞİMLERİN KULLANIMI

Mevcut buluş formül 10 bileşiğini veya formül 10 bileşiğini içeren bir bileşimi bir ilaç olarak kullanılmak üzere sağlar. Mevcut buluş ayrıca formül 10 bileşiğini veya formül 10 bileşiğini içeren bileşimi kanser tedavisinde kullanılmak üzere sağlar.

Mevcut buluşun bileşimleri birçok hastalık durumunun, örneğin kanserin (örn., kolorektal, beyin ve gliyoblastom) tedavisinde kullanıma sahiptir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri, örneğin oküler melanom, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör, kondrosarkom, leptomenjiyal hastalığı, difüz büyük B hücreli lenfom, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, adrenokortikal karsinom, AIDS ile ilişkili kanserler, AIDS ile ilişkili lenfom, anal veya rektal kanser, apandis kanseri, astrositomlar ve atipik teratoid/rabdoid tümör gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri örneğin bazal hücreli karsinom, bazal hücreli nevüs sendromu, Gorlin-Nevus sendromu, safra kanalı kanseri, mesane kanseri, kemik kanseri, osteosarkom ve malign fibroz histiyositom, beyin tümörü, göğüs kanseri, bronkiyal tümörler, Burkitt lenfomu ve spinal kord tümörleri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri örneğin karsinoid

tümör, bilinmeyen birincil, merkezi sinir sistemi karsinomu, atipik teratoid/rabdoid tümör, Leptomeningeal hastalık, merkezi sinir sistemi embriyonal tümörleri, merkezi sinir sistemi lenfomu, servikal kanser, kordoma, kronik lenfositik lösemi, kronik miyelojenöz lösemi, kronik miyeloproliferatif bozukluklar, kolon kanseri, kolorektal kanser, 5 kraniyofarenjiyom ve kütanöz T-hücre lenfoması (örneğin, sınırlandırma olmaksızın, Sezary sendromu ve mikozis fungoides (MF)) gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri, merkezi sinir sistemi embriyonal tümörleri, endometriyal kanser, ependimoblastom, ependimoma, özofajiyal kanser, Ewing sarkomu ailesi tümörleri, ekstrakraniyal üreme hücresi tümörü, ekstraponadal 10 üreme hücresi tümörü, ekstrahepatik safra kanalı kanseri ve göz kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri safra kesesi kanseri, gastrik (mide) kanser, gastrointestinal karsinoid tümör, gastrointestinal stromal tümör (GIST), üreme hücresi tümörü, gestasyonel trofoblastik tümör ve gliyom gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, 15 mevcut buluşun bileşimleri tüylü hücreli lösemi, baş ve boyun kanseri, hepatoselüler (karaciğer) kanser, histiyositoz, Hodgkin lenfoma ve yutakaltı kanserinden oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanım içindir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri Kaposi sarkomu ve böbrek (renal hücre) kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri Langerhans hücre 20 histiyositozu, larenjeal kanser, dudak ve oral kavite kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri, Hodgkin olmayan lenfoma ve birincil merkezi sinir sistemi lenfomu gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri Waldenstrom makroglobülemisi (lenfoplazmatik lenfom), kemik ve osteosarkom malign fibroz histiyositomu, medulloblastom, medulloepiteliyom, melanom, 25 Merkel hücre karsinomu, mezoteliyom, metastatik skuamöz boyun kanseri ve gizli birincil, çoklu endokrin neoplazi sendromu, ağız kanseri, multipl miyelom/plazma hücre neoplazmi, mikozis fungoides, miyelodisplastik sendromlar, miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmlar, multipl miyelom ve miyeloproliferatif bozukluklar gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut 30 buluşun bileşimleri kanser tedavisinde kullanım içindir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri nazal kavite ve paranasal sinüs kanseri, nazofarinjeal kanser ve nöroblastom

- gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri oral kanser, dudak ve oral kavite kanseri, orofaringeal kanser, osteosarkom ve malign fibroz kemik histiyositomu, yumurtalık kanseri, overyan üreme hücresi tümörü, overyan epitelyal kanser ve overyan düşük malign potansiyelli tümör gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri pankreatik kanser, papilomatoz, paranazal sinüs ve nazal kavite kanseri, paratiroid kanseri, penil kanser, farinjiyal kanser, ara farklılaşma pineal parenkimal tümörleri, pineoblastom ve supratentorial primitif nöroektodermal tümörler, hipofiz tümörü, plevropulmoner blastom, gebelik ve göğüs kanseri, birincil merkezi sinir sistemi lenfomu ve prostat kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri rektal kanser, renal hücre (böbrek) kanseri, renal pelvis ve üreter, kromozom 15 üzerindeki NUT genini içeren solunum sistemi karsinomu, retinoblastom ve rabdomiyosarkomdan oluşan grup içinden seçilen kanserin tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri yüksek dereceli prostat kanserinin tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri orta dereceli prostat kanserinin tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri düşük dereceli prostat kanserinin tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde kullanım içindir.
- 20 Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri bir proliferatif cilt bozukluğunun tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri bir proliferatif cilt bozukluğunun tedavisinde kullanıma yönelik olup, içerisinde proliferatif cilt bozukluğu sedef hastalığıdır. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri tükürük bezi kanseri, sarkom, Sézary sendromu, cilt kanseri, oküler kanser, cilt karsinomu, ince bağırsak kanseri, yumuşak doku sarkomu, yassı hücreli karsinom, skuamöz boyun kanseri ve gizli birincil ve supratentorial primitif nöroektodermal tümörlerden oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri T-hücre lenfoması, testiküler kanser, boğaz kanseri, timom ve timik karsinom, tiroid kanseri, renal pelvis ve üreter transisyonel hücre kanseri ve gestasyonel trofoblastik tümörden oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri bilinmeyen birincil bölge

karsinomu, bilinmeyen birincil bölge kanseri, alışılmadık çocukluk dönemi kanserleri, renal pelvis ve üreter transisyonel hücre kanseri, üretral kanser ve rahim sarkomundan oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri vajinal kanser ve vulvar kanserden oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanıma yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri Wilms tümörü ve kadın kanserlerinden oluşan grup içinden seçilen kanser tedavisinde kullanıma yöneliktir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir birinci basamak terapisi (bazen birincil terapi olarak adlandırılır) olarak kullanılır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir ikinci basamak terapisi olarak kullanılır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir üçüncü basamak terapisi olarak kullanılır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir son çare terapisi olarak kullanılır. "Son çare terapisi" terimi, burada kullanıldığı şekliyle, bir hastanın başlangıç tedavi rejimi başarısız olduktan veya hastanın durumu bir başlangıç tedavisine yanıt vermedikten sonra herhangi bir rejimle birlikte alınabilecek olan bir terapötik ajan anlamına gelir. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir kurtarma terapisi olarak kullanılır. Kurtarma terapisinin bir uygulamasında, mevcut buluşun bileşimleri bir başlangıç tedavisinin etkisine karşı etki göstermek üzere bir kurtarma ajanı olarak kullanılır. Kurtarma terapisinin bir uygulamasında, mevcut buluşun bileşimleri, bir standart veya başlangıç tedavisine direnç geliştirmiş olan bir hastaya uygulanan kurtarma ajanı olarak kullanılır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir neoadjuvan terapisi olarak kullanılır. Bir uygulamada, neoadjuvan terapisi, mevcut buluşun terapötik ajanlarından bir veya daha fazlasının bir hastaya, bir ana veya birinci basamak tedavisinden önce uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, neoadjuvan terapisi, tedavi gören hastaya ana veya birinci basamak tedavi uygulanmadan önce tedavi edilmekte olan kanserin büyüklüğünü veya kapsamını azaltır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir adjuvan terapisi olarak kullanılır. Bir uygulamada, adjuvan terapisi, mevcut buluşun bir veya daha fazla terapötik ajanının bir hastaya uygulanmasını içermekte olup, içerisinde bir veya daha fazla terapötik ajan, hastaya halihazırda uygulanmış olan veya hastaya eşzamanlı olarak uygulanmakta olan veya hastaya daha sonra uygulanacak olan diğer terapötik ajanların etkisini modifiye eder.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimlerinin ilaçlar arası etkileşim olasılıklarını azaltma etkisi bulunur. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri, bileşik 10 ve/veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, hastanın vücudundan, bir başka farmasötik olarak aktif ajanla etkileşime girmeden önce elimine edilir.

- 5 Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri, bileşik 10 ve/veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, diğer farmasötik ajanlarla kombinasyonları kolaylaştıran toniklik düzeyi gösterir.

Mevcut buluşun bileşimlerinin kullanımı herhangi bir belirli hayvan türüyle sınırlı değildir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri kullanılarak tedavi edilen bir hasta memeli veya memeli harici canlı olabilir. Bir uygulamada, bir memeli hasta herhangi bir memeli, 10 örneğin, sınırlandırma olmaksızın, bir insan; bir insan dışı primat; bir kemirgen, örneğin bir fare, sıçan veya kobay faresi; bir evcilleştirilmiş hayvan, örneğin bir kedi veya köpek; bir at, inek, domuz, koyun, keçi veya tavşan olabilir. Bir uygulamada, memeli harici hayvan herhangi bir memeli harici hayvan, örneğin, sınırlandırma olmaksızın, bir kuş, 15 örneğin bir ördek, kuğu, tavuk veya hindi olabilir. Bir uygulamada, hastalar herhangi bir cinsiyette veya herhangi bir yaşta olabilir. Bileşim kanseri önlemede kullanılabilir. Bileşim ayrıca bağışıklık sistemini stimüle etmede kullanılabilir.

Mevcut buluşun bileşimlerinin kullanımı hastanın herhangi bir belirli yaşıyla sınırlı değildir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri kullanılarak tedavi edilen bir hasta 20 50 yaşın üzerinde, 55 yaşın üzerinde, 60 yaşın üzerinde veya 65 yaşın üzerinde olabilir. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri kullanılarak tedavi edilen bir hasta 50 yaşın altında, 55 yaşın altında, 60 yaşın altında veya 65 yaşın altında olabilir.

Bir uygulamada, hasta önceden en az bir terapötik ajan almıştır. Bir uygulamada hasta önceden en az iki, en az üç veya en az dört adet terapötik ajan almıştır. Bir uygulamada 25 önceki terapötik ajan ibrutinib, bortezomib, karfilzomib, temozolomid, bevasizumab, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, vinkristin, prednizon, sitarabin, sisplatin, rituksimab, 5-florourasil, oksaliplatin, lökovorin veya lenalidomittir.

Bir uygulamada hasta radyasyon ile tedavi edilmiştir. Bir uygulamada hasta cerrahi ile tedavi edilmiştir.

Bazı uygulamalarda, kanser artık ibrutinib, bortezomib, karfilzomib, temozolomid, bevasizumab, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, vinkristin, prednizon, sitarabin, sisplatin, rituksimab, 5-florourasil, oksaliplatin, lökovorin, lenalidomit, radyasyon, cerrahi veya bunların bir kombinasyonu ile tedaviye artık yanıt vermez.

- 5 Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri kanser hücrelerinde, aynı bileşimin normal hücrelerdeki doz yanıt ilişkisinden farklı doz yanıt ilişkisine sahiptir. Şekil 1, örneğin, örnek niteliğindeki bileşik 1'in normal ve tümör hücrelerinde proliferasyon ve hücre ölümü üzerindeki etkilerini ele alan doz yanıt ilişkisini göstermektedir. Şekil 1, belirtilen konsantrasyonlarda 72 saat boyunca örnek niteliğindeki bileşik 1 ile tedavinin
- 10 ardından hücre viyabilitesini göstermektedir. Test edilen tümörler bir insan kolon kanseri hücre hattını (HCT116), göğüs tümör hücre hattını (MDA-MB-231), insan birincil gliyoblastom hücre hattını (U87) içermiştir. Test edilen normal hücreler insan sünnet derisi fibroblastı (HFF), insan fetal akciğer fibroblastı (MRC-5) hücreleri ve insan akciğer fibroblast hücre hattını (WI-38) içermiştir. Doksorubisin normal fibroblastlarda 1
- 15 $\mu\text{g/mL}$ 'de pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Şekil 1'de gösterildiği gibi, test edilen normal hücrelerin hücre viyabilitesi, örnek niteliğindeki bileşik 1'in en az yaklaşık 1-5 mg/mL konsantrasyonunda en az yaklaşık %75 oranında olurken, örnek niteliğindeki bileşik 1'in aynı konsantrasyonunda tümör hücrelerinin viyabilitesi önemli ölçüde daha düşük olmuştur (örn., %50 veya altı). Ayrıca, örnek niteliğindeki bileşik 1'in
- 20 konsantrasyonu yaklaşık 5 mg/mL 'nin ötesinde arttırıldığında, tümör hücrelerinin viyabilitesi %25'in altına inerken, normal hücrelerin viyabilitesi ise yaklaşık %75'te kalır.

Şekil 2, örnek bileşik (1) (5 μM) veya DMSO ile 72 saatlik muameleden sonra ve bu tedaviden sonra ilacın hiçbir şekilde alınmadığı sürede iyileşme süresinin ardından insan fetal akciğer fibroblast (MRC-5) hücrelerinde hücre canlılık analizini gösterir.

- 25 Zaman noktaları, 72 saatlik işlemde sonra örnek bileşiğin (1) çıkarılmasından sonraki zaman olarak verilir. Şekil 2'de gösterildiği gibi, hücre geri kazanımı, örnek bileşik (1) ile görülmüş, ancak DMSO ile görülmemiştir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun bileşimleri bir hastada kanser tedavisinde kullanım bulur. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimleri bir insan hastada kanser tedavisinde

30 kullanım bulur. Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya: (i)

bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir birinci terapötik ajanın, (ii) bir ikinci terapötik ajanla kombinasyon halinde uygulanmasını içermekte olup, içerisinde birinci terapötik ajan ve ikinci terapötik ajan eşzamanlı olarak veya art arda uygulanır. İkinci terapötik ajan herhangi bir uygun terapötik ajan, örneğin mevcut başvuruda açıklanan farmasötik olarak aktif ajanlardan herhangi birisi olabilir. Bazı uygulamalarda, tedavi sinerjik bir farmasötik kombinasyonun, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya eşzamanlı olarak veya art arda uygulanmasını içermekte olup, içerisinde sinerjik farmasötik kombinasyon (i) bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir birinci terapötik ajan; ve (ii) bir ikinci terapötik ajan içerir. Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya, eşzamanlı olarak veya art arda olacak şekilde, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir birinci terapötik ajanın, ikinci bir terapötik ajanla kombinasyon halinde terapötik olarak sinerjik etkili miktarlarının uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir birinci terapötik ajanın etkili bir miktarının bir ikinci terapötik ajanın etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde uygulanmasını içermekte olup, içerisinde bu kombinasyon, kombinasyona duyarlı kanserin in vivo tedavisinde sinerjik bir etki sağlar ve içerisinde birinci terapötik ajan ve ikinci terapötik ajan eşzamanlı olarak veya art arda uygulanır. Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir birinci terapötik ajanın etkili bir miktarının bir ikinci terapötik ajanın etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde uygulanmasını içermekte olup, içerisinde bu kombinasyon, kombinasyona duyarlı bir minimal kalıntılı hastalığın in vivo tedavisinde sinerjik bir etki sağlar ve içerisinde birinci terapötik ajan ve ikinci terapötik ajan eşzamanlı olarak veya art arda uygulanır.

Bazı uygulamalarda, ikinci ilaç bileşik 10'dan önce veya öncesinde verilebilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedef almakta olup, içerisinde kanser katı tümörler, sıvı tümörler, lenfomlar, lösemiler veya miyelomlardan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim bir katı tümörü hedeflemekte olup, içerisinde katı tümör aşağıdakilerden oluşan grup içinden seçilir: servikal kanser, endometriyal kanser, ektrakraniyal üreme hücresi tümörü; ekstragonadal üreme hücresi tümörü; üreme hücresi tümörü; gestasyonal trofoblastik tümör; yumurtalık kanseri, ovaryan üreme hücresi tümörü, ovaryan epitelyal kanser ve ovaryan düşük malignite potansiyeli taşıyan tümör; penil kanser, prostat kanseri; gebelik ve göğüs kanseri; yüksek derece prostat kanseri; orta derece prostat kanseri; düşük derece prostat kanseri; kastrasyona dirençli prostat kanseri; göğüs kanseri; safra kanalı kanseri; kestrahepatik safra kanalı kanseri; safra kesesi kanseri; hepatoselüler (karaciğer) kanseri; böbrek (renal hücre) kanseri; karaciğer kanseri, renal hücre (böbrek) kanseri, renal pelvis ve üreter; bazal hücreli karsinom; bazal hücreli nevus sendromu, Gorlin-Nevus sendromu, melanom, Merkel hücre karsinomu, papilomatoz, çoklu endokrin neoplazi sendromu; pankreatik kanser, paratiroid kanseri, oküler melanom; göz kanseri; retinoblastom; malign fibroz histiyositom; Ewing sarkomu tümör ailesi; desmoplastik yuvarlak hücreli tümör; kondrosarkom, kaposi sarkomu, rabdomyosarkom; spinal kord tümörleri, Leptomeningeal hastalığı, merkezi sinir sistemi embriyonal tümörleri, kordoma, embriyonal merkezi sinir sistemi tümörleri, ependimoblastom, ependimoma, nöroblastom; ara ürün farklılaşma pineal parenkimal tümörleri, pineoblastom; adrenokortikal karsinom; kemik kanseri, osteosarkom; malign fibroz kemik ve osteosarkom histiyositomu; osteosarkom ve malign fibroz kemik histiyositomu; karsinoid tümör, bilinmeyen primerli karsinom, bronkiyal tümörler, akciğer kanseri, plevropulmoner blastom; kromozom 15 üzerinde NUT genini içeren solunum sistemi karsinomu, astrositomlar, atipik teratoid/rabdoid tümör; merkezi sinir sistemi atipik teratoid/rabdoid tümörü, kraniyofarenjiyom, gliyom, beyin kanseri, medulloblastom, medulloepiteliyom, supratentorial primitif nöroektodermal tümörler; hipofiz tümörü; gastrik (mide) kanseri, gastrointestinal karsinoid tümör, gastrointestinal stromal tümör (GIST), mesane kanseri, anal veya rektal kanser, apandisit kanseri, özofajiyal kanser, yutakaltı kanseri; larinjeal kanser, dudak ve oral kavite kanseri, primeri bilinmeyen metastatik skuamöz boyun kanseri, ağız kanseri, nazal kavite ve paranazal sinüs kanseri, nazofarinjeal kanser, oral kanser, dudak ve oral kavite kanseri, orofarinjeal

kanser, paranazal sinüs ve nazal kavite kanseri, farinjiyal kanser; baş ve boyun kanseri ve mezoteliyom.

- Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim lenfomu hedeflemekte olup, içerisinde lenfom aşağıdakilerden oluşan grup içinden
- 5 seçilir: difüz büyük B hücreli lenfom, AIDS ile ilişkili lenfom, kütanöz T hücre lenfoması, Sezary sendromu, mikozis fungoides (MF); histiyositoz; Burkitt lenfomu ve merkezi sinir sistemi lenfomu; Hodgkin olmayan lenfoma ve birincil merkezi sinir sistemi lenfomu, Hodgkin lenfomu, Waldenstrom makrogloblünemisi; mikozis fungoides; primer merkezi sinir sistemi lenfomu; lenfoplazmasitik lenfom ve primer merkezi sinir sistemi lenfomu.
- 10 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim Hodgkin dışı lenfomu (NHL) hedeflemekte olup, içerisinde Hodgkin dışı lenfom mantle hücreli lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfom, foliküler lenfom, marjinal zon lenfomu, küçük lenfositik lenfom, lenfoplazmasitik NHL, Waldenstrom makroglobulinemisi ve cilt lenfomundan oluşan grup içinden seçilir.
- 15 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim lösemiye hedeflemekte olup, içerisinde lösemi aşağıdakilerden oluşan grup içinden seçilir: akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik lenfositik lösemi (CLL), kronik miyeloproliferatif bozukluklar; tüylü hücreli lösemi; akut miyeloid lösemi (AML); kronik miyelojenöz lösemi (CML); ve Langerhans hücre histiyositozu.
- 20 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim akut lösemiye hedeflemekte olup, içerisinde akut lösemi akut lenfosit lösemi, akut miyeloid lösemi, kronik lenfoblastik lösemi, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom veya miyeloproliferatif hastalığından oluşan grup içinden seçilir.
- Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim
- 25 miyelomu hedeflemekte olup, içerisinde miyelom aşağıdakilerden oluşan grup içinden seçilir: IgA miyelom; IgG miyelom; IgM miyelom; IgD miyelom; IgE miyelom; hafif zincirli miyelom; sekretuar olmayan miyelom; multipl miyelom/plazma hücre neoplazmı, multipl miyelom, miyelodisplastik sendromlar, miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm, miyeloproliferatif bozukluklar.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser: akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, adrenokortikal karsinom, AIDS ile ilişkili kanserler, AIDS ile ilişkili lenfom, anal veya rektal kanser, apandis kanseri, astrositomlar ve atipik teratoid/rabdoid tümörden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser: bazal hücreli karsinom, bazal hücreli nevüs sendromu, Gorlin-Nevus sendromu, safra kanalı kanseri, mesane kanseri, kemik kanseri, osteosarkom ve malign fibroz histiyositom, beyin tümörü, göğüs kanseri, bronkiyal tümörler, Burkitt lenfomu ve spinal kord tümörlerinden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser: karsinoid tümör, primeri bilinmeyen karsinom, merkezi sinir sistemi atipik teratoid/rabdoid tümör, merkezi sinir sistemi embriyonal tümörleri, merkezi sinir sistemi lenfomu, servikal kanser, kordoma, kronik lenfositik lösemi, kronik miyelojenöz lösemi, kronik miyeloproliferatif bozukluklar, kolon kanseri, kolorektal kanser, kraniyofarenjiyom ve kütanöz T-hücre lenfomasından oluşan grup içinden seçilir (örneğin, sınırlandırma olmaksızın Sezary sendromu ve mikozis fungoides).

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser embriyonal merkezi sinir sistemi tümörleri, endometriyal kanser, ependimoblastom, ependimom, özofajiyal kanser, Ewing sarkomu ailesi tümörleri, desmoplastik yuvarlak hücreli tümör, kondrosarkom, ekstrakraniyal üreme hücresi tümörü, ekstraponadal üreme hücresi tümörü, ekstrahepatik safra kanalı kanseri ve göz kanseri, örneğin intraoküler melanom ve retinoblastomdan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser: safra kesesi kanseri, gastrik (mide) kanseri, gastrointestinal karsinoid tümör, gastrointestinal stromal tümör (GIST), üreme hücresi tümörü, gestasyonal trofoblastik tümör ve gliyomdan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser tüylü hücreli lösemi, baş ve boyun kanseri, hepatoselüler (karaciğer) kanseri, histiyositoz, Hodgkin lenfomu ve yutakaltı kanserinden oluşan grup içinden seçilir.

- 5 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser Kaposi sarkomu ve böbrek (renal hücre) kanserinden oluşan grup içinden seçilir.

- 10 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser: Langerhans hücre histiyositozu, larinjeal kanser, dudak ve oral kavite kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri, örneğin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri, Hodgkin olmayan lenfoma ve birincil merkezi sinir sistemi lenfomundan oluşan grup içinden seçilir.

- 15 Bir uygulamada, mevcut buluşun tedavisinde kullanıma yönelik bileşik veya bileşim kanseri hedeflemekte olup, içerisinde kanser Waldenstrom makrogloblünemisi (lenfoplazmasitik lenfom), malign fibroz kemik histiyositomu ve osteosarkom, medulloblastom, medulloepiteliyom, melanom, Merkel hücre karsinomu, mezoteliyom, primeri bilinmeyen metastatik skuamöz boyun kanseri, multipl endokrin neoplazi sendromu, ağız kanseri, multipl miyelom/plazma hücresi neoplazmi, mikozis fungoides, miyelodisplastik sendrom, miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm, multipl miyelom
20 ve miyeloproliferatif bozukluklardan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser nazal kavite ve paranazal sinüs kanseri, nazofarinjeal kanser ve nöroblastomdan oluşan grup içinden seçilir.

- 25 Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser: oral kanser, dudak ve oral kavite kanseri, orofaringeal kanser, osteosarkom ve malign fibroz kemik histiyositomu, ovaryan kanser, ovaryan üreme hücresi tümörü, ovaryan epitelyal kanser ve ovaryan düşük malignite potansiyeli taşıyan tümörden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser: pankreatik kanser, papilomatoz paranasal sinüs ve nazal kavite kanseri, paratiroid kanseri, penil kanser, farinjiyal kanser, ara ürün farklılaşma pineal parenkimal tümörleri, pineoblastom ve supratentorial primitif nöroektodermal tümörler, 5 hipofiz tümörü, plevropulmoner blastom, gebelik ve göğüs kanseri, birincil merkezi sinir sistemi lenfomu ve prostat kanserinden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser: rektal kanser, renal hücre (böbrek) kanseri, renal pelvis ve üreter, kromozom 15 üzerinde NUT genini içeren solunum sistemi karsinomu, retinoblastom ve 10 rabdomiyosarkomdan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser: tükürük bezi kanseri, sarkom, Sézary sendromu, cilt kanseri, cilt karsinomu, ince bağırsak kanseri, yumuşak doku sarkomu, yassı hücreli karsinom, primeri bilinmeyen skuamöz boyun kanseri ve supratentorial primitif nöroektodermal 15 tümörlerden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser T-hücre lenfoması, testiküler kanser, boğaz kanseri, Timom ve timik karsinom, tiroid kanseri, renal pelvis ve üreter geçici hücre kanseri ve gestasyonal trofoblastik tümörden oluşan grup içinden seçilir.

20 Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde primer bölgesi bilinmeyen karsinom, primer bölgesi bilinmeyen kanser, çocukluk dönemi alışılmadık kanserleri, renal pelvis ve üreter transisyonel hücre kanseri, üretral kanser ve rahim sarkomundan oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, 25 içerisinde kanser: vajinal kanser ve vulvar kanserden oluşan grup içinden seçilir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi kanser tedavisinde kullanışlı olup, içerisinde kanser Wilms tümörü ve kadın kanserlerinden oluşan grup içinden seçilir.

Bazı uygulamalarda, kanser tedavisi bir kanser hastasında tümör büyümesinin önlenmesini içerir. Bazı uygulamalarda, kanser tedavisi bir kanser hastasında kanser

metastazlarının oluşumunun önlenmesini içerir. Bazı uygulamalarda, kanser tedavisi, bir kanserde minimal kalıntı hastalığa sahip olduğu bilinen bir kanser hastasındaki veya minimal kalıntı hastalığa sahip olma riski taşıyan bir hastadaki minimal kalıntı hastalığın hedeflenen tedavisini içerir.

- 5 Bu, primer tümörün ameliyatla tedavisinden sonra ve/veya kemoterapi (örneğin radyoterapi) başlatıldıktan veya etkili olduğu tespit edildikten sonra gösterilebilir. Disemine tümör hücreleri uykuda olabilir ve genellikle kemoterapi (radyoterapi) tarafından saldırıya uğramaz. Böylece tedavi edilen bir hasta görünüşte "minimum kalıntı hastalık" olarak da tanımlanmış olan iyileşmiş bir durumdadır. Bununla birlikte, 10 uyuyan tümör hücreleri, daha uzun bir uyuyan durumdan sonra da bir büyüme uyarıcısına bağlı olarak metastaz veren hücreler haline gelirlerse metastaz oluşturma potansiyeline sahiptir.

Burada kullanıldığı şekliyle "minimal kalıntı hastalık", tedavi sırasında veya denek remisyondayken (hastalık belirtisi veya belirtileri göstermeyen) bir denekte kalan az 15 sayıda kanser hücrelerini belirtir. Burada tarif edilen bileşikler veya bileşimler, tercihen bu hastalıkların yetişkin ve çocukluk formları dahil olmak üzere burada listelenen hastalıkların herhangi bir formuna uygulanır.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi bir otoimmün hastalığın tedavisinde kullanışlıdır. Otoimmün hastalıklar arasında, sınırlandırma olmaksızın 20 alopesi areata, antifosfolipit, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, diyabet tip 1, Graves hastalığı, Guillain-Barre sendromu, Hashimoto hastalığı, hemolitik anemi, idiopatik trombositopenik purpura, inflamatuvar bağırsak hastalığı, inflamatuvar miyopatiler, çoklu skleroz, primer biliyer siroz, sedef hastalığı, romatoid artrit, skleroderma, Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematoz ve vitiligo bulunur.

- 25 Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşiği veya bileşimi, diyabet, B12 ve folat vitamin eksiklikleri gibi metabolik bozukluklar, HIV tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları ve maddeleri, periferik sinir hasarına yol açan zehirler, periferik nöropatiler ve aynı zamanda paraneoplastik sendromlar geliştiren kanserler, alkol bağımlılığı, kronik böbrek hastalığı, sinirler üzerinde baskıya neden olan yaralanmalar ve diğer lezyonlar, 30 enfeksiyonlar, örneğin laym hastalığı, Guillain Barre sendromu, bağ doku hastalığı,

römatoid artrit, Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematoz, belirli inflamatuvar rahatsızlıklar, örneğin sarkoidoz, çölyak hastalığı, kalıtsal hastalıklar, örneğin charcot marie diş sendromu, Friedreich ataksisi ve/veya spesifik hiçbir nedenin bulunmadığı, ancak inflamatuvar ve/veya otoimmün mekanizmaların başlangıç sebebi olduğu idiyoPATİK durumlara dayalı olarak periferel sinir sistemi otoimmün ve inflamatuvar bozukluklarının, örneğin amiyotrofik lateral sklerozun (Lou Gehrig hastalığı) tedavisinde kullanışlıdır.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşici veya bileşimi oküler manifestasyonları olan otoimmün ve inflamatuvar bozuklukların tedavisinde kullanışlıdır. Bu tür oküler manifestasyonlar arasında, sınırlandırma olmaksızın, oküler sikatrisyel pemfigoid, Mooren kornea ülseri, çeşitli üveit biçimleri, römatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, poliarteritis nodoza, nükseden polikondrit, Wegener granülomatozu, skleroderma, Behçet hastalığı, Reiter hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) ve ankilozan spondilit, retinitis pigmentosa, maküler dejenerasyon, kuru göz sendromu, sklerit, episklerit, keratit, periferel kornea ülserasyonu ve daha az yaygın antiteler, örneğin koroidit, retinal vaskülit, episkleral nodüller, retina yırtılması ve/veya maküler ödem bulunur.

Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşici veya bileşimi organ nakli hastalarında akut allogreft reddinin tedavisinde kullanışlıdır. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşici veya bileşimi iskemik inme tedavisinde kullanışlıdır. Bir uygulamada, mevcut buluşun bileşici veya bileşimi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanışlıdır. İnflamatuvar hastalıklar arasında, sınırlandırma olmaksızın, artrit, sedef hastalığı, astım ve kolit bulunur.

Bir uygulamada, birinci terapötik ajan bileşik 10'un farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono-tuzunu içerir. Bir uygulamada, birinci terapötik ajan bileşik 10'un farmasötik olarak kabul edilebilir di-tuzunu içerir. Burada tarif edilen şekilde, analoglarımızdan bazıları tri-tuzlar olabilir. Bir uygulamada, birinci terapötik ajan bileşik 10'u, hidroklorür, hidrobromür, hidrojen sülfat, sülfatlar, fosfatlar, fumaratlar, süksinatlar, oksalatlar ve laktatlar, bisülfatlar, hidroksil, tartrat, nitrat, sitrat, bitartrat, karbonat, malat, maleat, fumarat sülfonat, metilsülfonat, format ve karboksilattan oluşan grup içinden seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono- veya di-tuz biçiminde içerir. Bir uygulamada, birinci

- terapötik ajan bileşik 10'u, p-tolüen-sülfonat, benzensülfonat, metansülfonat, oksalat, süksinat, tartrat, sitrat, fumarat ve maleat arasından seçilen farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono- veya di-tuzu biçiminde içerir. Bir uygulamada, birinci terapötik ajan bileşik 10'u, amonyum, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, çinko, lityum
- 5 arasından seçilen bir karşı iyonla sahip olan ve/veya örneğin metilamino, dimetilamino, dietilamino, trietilamino karşı iyonları ve bunların kombinasyonları gibi karşı iyonları olan farmasötik olarak kabul edilebilir bir mono- veya di-tuz biçiminde içerir. Bir uygulamada, birinci terapötik ajan bileşik 10'u bir hidroklorür di-tuzu (yani, di-hidroklorür tuzu) veya hidrobromür di-tuzu biçiminde içerir.
- 10 Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir anti-kanser ajanı içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, sınırlandırma olmaksızın: asivisin, aklarubisin, akodazol, akronin, adozelesin, aldeslöklin, alitretinoin, allopurinol, altretamin, ambomisin, ametantron, amifostin, aminoglutetimid, amsakrin, anastrozol, antramisin, arsenik trioksit, asparajinaz, asperlin, azasitidin, azetepa, azotomisin, batimastat, benzodepa,
- 15 bevasizumab, bikalutamid, bisantren, bisnafid dimezilat, bizelesin, bleomisin, brekinar, bropirimin, busülfan, kaktinomisin, kalusteron, kapesitabin, karasemid, karbetimer, karboplatin, karmustin, karubisin, karzelesin, sedefingol, seleksoksib, klorambusil, sirolemin, sisplatin, kladribin, krisnatol mezilat, siklofosfamid, sitarabin, dakarbazin, daktinomisin, daunorubisin, desitabin, deksormaplatin, dezaguanin, dezaguanin mezilat,
- 20 diazikuon, dosetaksel, doksorubisin, droloksifen, dromostanolon, duazomisin, edatreksat, eflomitin, elsamitrusin, enloplatin, enpromat, epipropidin, epirubisin, erbulozol, esorubisin, estramustin, etanidazol, etoposid, etoprin, fadrozol, fazarabin, fenretinid, floksuridin, fludarabin, florourasil, flurositabin, foskuidon, fostriesin, fulvestrant, gemsitabin, hidroksiüre, idarubisin, ifosfamid, ilmofosin, interlöklin II (IL-2, örneğin
- 25 rekombinant interlöklin II veya rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gama-1b, iproplatin, irinotekan, lanreotid, letrozol, leuprolid, liarozol, lometreksol, lomustin, losoksantron, masoprokol, maytansin, mekloreタミン hidroklorür, megestrol, melengestrol asetat, melfalan, menogaril, merkaptopurin, metotreksat, metoprin, meturedopa, mitindomid, mitokarsin,
- 30 mitokromin, mitogillin, mitomalsin, mitomisin, mitosper, mitotan, mitoksantron, mikofenolik asit, nelarabin, nokodazol, nogalamisin, ormaplatin, oksisuran, paklitaksel,

pegaspargas, peliomisin, pentamustin, peplomisin, perfosfamid, pipobroman, piposulfan, piroksantron hidroklorür, plikamisin, plomestan, porfimer, porfiromisin, prednimustin, prokarbazin, puromisin, pirazofurin, riboprin, rogletimid, safingol, semustin, simtrazen, sparfosat, sparsomisin, spirogermanyum, spiromustin, spiroplatin, streptonigrin, streptozosin, sulofenur, talisomisin, tamoksifen, tekogalan, tegafur, teloksantron, temoporfin, tenipozit, teroksiron, testolakton, tiyamiprin, tiyoguanin, tiyotepa, tiazofurin, tirapazamin, topotekan, toremifen, trestolon, trisribin, trimetrekstat, triptorelin, tubulozol, urasil hardalı, uredepa, vapreotid, verteporfin, vinblastin, vinkristin sülfat, vindesin, vinepidin, vinglisinat, vinlörösin, vinorelbin, vinrosidin, vinzolidin, vorozol, zeniplatin, zinostatin, zoledronat, zorubisin ve bunların kombinasyonlarının arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, sınırlandırma olmaksızın: hormon analogları ve antihormonlar, aromataz inhibitörleri, LHRH agonistleri ve antagonistleri, büyüme faktörleri inhibitörleri, büyüme faktörü antikorları, büyüme faktörü reseptörü antikorları, tirozin kinaz inhibitörleri; antimetabolitler; antitümör antibiyotikleri; platin türevleri; alkilasyon ajanları; antimitotik ajanlar; tübülün inhibitörleri; PARP inhibitörleri, topoizomeraz inhibitörleri, serin/treonin kinaz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, protein protein etkileşim inhibitörleri, MEK inhibitörleri, ERK inhibitörleri, IGF-1R inhibitörleri, ErbB reseptör inhibitörleri, rapamisin analogları, amifostin, anagrelid, klodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, lökovorin, rituksimab, prokarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat ve porfimer, 2-klorodesoksiadenozin, 2-florodesoksi-sitidin, 2-metoksioestradiol, 2C4,3-aletin, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroksikamptotesin, 16-aza-epotilon B, A 105972, A 204197, abirateron, aldeslökün, alitretinoin, allovektin-7, altretamin, alvosidib, amonafid, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apazikuon, apomin, aranoz, arglabin, arzoksifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLb, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azasitidin, azaepotilon B, azonafid, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevasizumab, BEZ-235, birikodar disitrat, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992

(afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, bleomisinik asit, bleomisin A, bleomisin B, brivanib, briyostatin-1, bortezomib, brostallisin, busülfan, BYL-719, CA-4 ön ilacı, CA-4, CapCell, kalsitriol, kanertinib, kanfosfamid, kapesitabin, karboksiftalatoplatin, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 sefiksim, seflatonin, seftriakson, selekoksib, selmolökin, semadotin, CH4987655/RO-4987655, klorotrianisen, silengitid, siklosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, klofarabin, kolkisin, kombretastatin A4, COT inhibitörleri, CHS-828, CH-5132799, CLL-Tera, CMT-3 kriptofisin 52, CTP-37, CTLA-4 monoklonal antikorlar, CP-461, CV-247, siyanomorfolinodoksorubisin, sitarabin, D 24851, desitabin, deoksorubisin, deoksirubisin, deoksikoformisin, depsiyeptid, desoksiepotilon B, deksametazon, deksrazoksanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didoks, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatreksat, edotreotid, efaproksiral, eflornitin, EGFR inhibitörleri, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, enzalutamid, elsamitrusin, epotilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilsitidin, etiniloestradiol, eksatekan, eksatekan mesilat, eksemestan, eksisulind, fenretinid, figitumumab, floksuridin, folik asit, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustin, galarubisin, galyum maltolat, gefinitib, gemtuzumab, gimatekan, glufosfamid, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (piktrelib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT immünojen, GMK, GPX-100, gp100-peptit aşılı, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herseptin, heksametilmelamin, histamin, homoharringtonin, hiyaluronik asit, hidroksiüre, hidroksiprogesteron kaproat, ibandronat, ibritumomab, idatreksat, idenstrol, IDN-5109, IGF-1R inhibitörleri, IMC-1C11, IMC-A12 (siksutumumab), immunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, pegile interferon alfa-2b, interlökin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalikondrin-B, isoflavon, isotretinoin, iksabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, konjüge östrojenler, kahaliid F, ketokonazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, löprolid, löporelin, leksidronam, LGD-1550, linezolid, lutetyum tekzafirin, lometreksol, losoksantron, LU 223651, lurtotekan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamid, marimastat, mekloroetamin, MEK inhibitörleri, MEK-162, metiltestosteron,

metilprednizolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGV, midostaurin, minodronik asit, mitomisin, mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, moteksaftin gadolinyum, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Neksavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitrogliserin, nolatreksed, norelin, N-asetilsistein, 06-benzilguanin, oblimersen, omeprazol, onkofaj, onkoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataksel, OX44 antikorları, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4-1BB antikorları, oksantrazol, östrojen, panitumumab, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 antikorları, PEG-paklitaksel, albumin stabilize edilmiş paklitaksel, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetreksed, pentriks, perifosin, perillilalkol, pertuzumab, PI3K inhibitörleri, PI3K/mTOR inhibitörleri, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, pikoplatin, pivaloiloksimetilbütirat, piksantron, fenoksodiol O, PKI166, plevitreksed, plikamisin, poliprenik asit, porfiromisin, prednizon, prednizolon, kuinamed, kuinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnaz, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, rebekkamisin analogları, reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibitörleri, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoksin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituksimab, robatumumab, rofekoksib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitekan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubisin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seokalsitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, skualamin, suberanilohidroksamik asit, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, takedinalin, talaporfin, Tarceva, tarikuitar, tasisulam, taksotere, taksopreksin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, testosteron, testosteron propiyonat, tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoksin, tezasitabin, talidomid, theraluks, terarubisin, timalfasin, timektasin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tokladezin, tomudeks, toremofin, trabektedin, TransMID-107, transretinik asit, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triasetilüridin, triapin, trisiribin, trimetreksat, TLK-286TXD 258, tikerb/tiverb, ürosidin, valrubisin, vatalanib, vinkristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, WX-554, vektibiks, kseloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473,

ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosukuidar ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan içerir.

- Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan: tamoksifen, toremifen, raloksifen, fulvestrant, megestrol asetat, flutamid, nilutamid, bikalutamid, aminoglutetimid, siproteron asetat, finasterid, buserelin asetat, fludrokortizon, floksimesteron, medroksi-progesteron, oktreotid ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, sınırlandırma olmaksızın LHRH agonistleri ve LHRH antagonistlerinden oluşan gruptan seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, goserelin asetat, luprolid asetat, triptorelin pamoat ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir LHRH agonisti içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir LHRH antagonistini içermekte olup, içerisinde LHRH antagonistleri Degarelix, Cetrorelix, Abarelix, Ozarelix, Degarelix ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir büyüme faktörünün bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, büyüme faktörü inhibitörü, sınırlama olmaksızın: trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), insan epidermal büyüme faktörü (HER), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve bunların kombinasyonları arasından seçilir.
- Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir büyüme faktörünün bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan insan epidermal büyüme faktörünün (HER) bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan: trombositlerden türetilen büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), insan epidermal büyüme faktörü (HER) ve hepatosit büyüme faktöründen (HGF) oluşan grup içinden seçilen bir büyüme faktörünün bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan insan epidermal büyüme faktörünün (HER) bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan insan: HER2, HER3 ve HER4'ten oluşan grup içinden seçilen insan epidermal büyüme faktörünün (HER) bir inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir tirozin kinaz inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, sınırlandırıcı olmaksızın setuksimab, gefitinib,

imatinib, lapatinib ve trastuzumab'dan oluşan gruptan seçilen bir tirozin kinaz inhibitörünü ve bunların kombinasyonlarını içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir aromataz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, eksemestan, atamestan ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir aromataz inhibitörü içerir.

Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir antimetabolit içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir antifolat içeren bir antimetabolit içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, metotreksat, raltitreksed, pirimidin analogları ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir antifolat içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, pirimidin benzeri olan bir antimetabolit içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan 5-florourasil, kapesitabin, gemsitabin ve bunların kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen bir pirimidin analogunu içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, bir purin analogu veya adenosin analogu olan bir antimetabolit içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan merkaptopurin, tiyoguanin, kladribin ve pentostatin, sitarabin, fludarabin ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir purin analogu veya adenosin analogunu içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir antitümör antibiyotik içerir. Bazı uygulamalarda, antitümör antibiyotik, antrasiklinler, doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin, mitomisin-C, bleomisin, daktinomisin, plikamisin, streptozinin ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir platin türevi içerir. Bazı uygulamalarda, platin türevi, sisplatin, oksaliplatin, karboplatin ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir alkilasyon maddesi içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, estramustin, meklofetamin, melfalan, klorambusil, busülfan, dakarbazin, siklofosfamid, ifosfamid, temozolomid, nitrozoüreler ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir alkilasyon ajanını içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir nitrozoüre içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, karmustin, lomustin, tiyotepa ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir nitrozoüre içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir antimitotik madde içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan Vinka alkaloidleri ve taksanlardan oluşan gruptan seçilen bir antimitotik ajan içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, paklitaksel, dosetaksel ve bunların

kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir taksan içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan vinblastin, vindesin, vinorelbin, vinkristin ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir Vinka alkaloidini içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir topoizomeraaz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir epipodofilotoksin olan bir topoizomeraaz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, etoposid ve etopofos, teniposid, amsakrin, topotekan, irinotekan, mitoksantron ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir epipodofilotoksin olan bir topoizomeraaz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir serin/treonin kinaz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan: PDK 1 inhibitörleri, B-Raf inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, mTORC1 inhibitörleri, PI3K inhibitörleri, ikili mTOR/PI3K inhibitörleri, STK 33 inhibitörleri, AKT inhibitörleri, PLK 1 inhibitörleri, CDK'ların inhibitörleri, Aurora kinaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir serin/treonin kinaz inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir tirozin kinaz inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir PTK2/FAK inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir protein protein etkileşimi inhibitörü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir protein protein etkileşimi inhibitörünü içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan bir rapamisin analogu içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir rapamisin analogunu içerir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan, amifostin, anagrelid, klodronat, filgrastin, interferon, interferon alfa, lökovorin, rituksimab, prokarbazin, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat ve porfimer ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilir. Bazı uygulamalarda, ikinci terapötik ajan 2-klorodesoksiadenozin, 2-florodesoksi-sitidin, 2-metoksioestradiol, 2C4,3-aletin, 131-1-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroksikamptotesin, 16-aza-epotilon B, A 105972, A 204197, abirateron, aldeslökin, alitretinoin, allovektin-7, altretamin, alvosidib, amonafid, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apazikuon, apomin, aranoz, arglabin, arzoksifen, atamestan, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/AZD-8330, AR-

12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azasitidin, azaepotilon B, azonafid, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevasizumab, BEZ-235, birikodar disitrat, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BUB-022, bleomisinik asit, bleomisin A, bleomisin B, brivanib, briyostatin-1, bortezomib, brostallisin, busülfan, BYL-719, CA-4 ön ilacı, CA-4, CapCell, kalsitriol, kanertinib, kanfosamid, kapesitabin, karboksiftalatoplatin, CC1-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 sefiksim, seflatonin, seftriakson, selekoksib, selmolökin, semadotin, CH4987655/RO-4987655, klorotrianisen, silengitid, siklosporin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, klofarabin, kolkisin, kombretastatin A4, COT inhibitörleri, CHS-828, CH-5132799, CLL-Tera, CMT-3 kriptofisin 52, CTP-37, CTLA-4 monoklonal antikörler, CP-461, CV-247, siyanomorfolinodoksorubisin, sitarabin, D 24851, desitabin, deoksorubisin, deoksirubisin, deoksikoformisin, depsiseptid, desoksiepotilon B, deksametazon, deksrazoksanet, dietilstilbestrol, diflomotecan, didoks, DMDC, dolastatin 10, doranidazol, DS-7423, E7010, E-6201, edatreksat, edotreotid, efaproksiral, eflornitin, EGFR inhibitörleri, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, enzalutamid, elsamitrusin, eptilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-0CH3, etinilsitidin, etiniloestradiol, eksatekan, eksatekan mesilat, eksemestan, eksisulind, fenretinid, figitumumab, floksuridin, folik asit, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustin, galarubisin, galyum maltolat, gefinitib, gemtuzumab, gimatekan, glufosamid, GCS-100, GDC-0623, GDC-0941 (piktrelistib), GDC-0980, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, G17DT immünojen, GMK, GPX-100, gp100-peptit aşılı, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, granisetron, herseptin, hekzametilmelamin, histamin, homoharringtonin, hiyaluronik asit, hidroksiüre, hidroksiprogesteron kaproat, ibandronat, ibritumomab, idatreksat, idenstrol, IDN-5109, IGF-1R inhibitörleri, IMC-1C11, IMC-A12 (siksutumumab), immunol, indisulam, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, pegile interferon alfa-2b, interlökin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irofulven, isohomohalikondrin-B,

isoflavon, isotretinoin, iksabepilon, JRX-2, JSF-154, J-107088, konjüge östrojenler, kahalid F, ketokonazol, KW-2170, KW-2450, lobaplatin, leflunomid, lenograstim, löprolid, löporelin, leksidronam, LGD-1550, linezolid, lutetyum tekzafirin, lometreksol, losoksantron, LU 223651, lurtotekan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamid, 5 marimastat, mekloroetamin, MEK inhibitörleri, MEK-162, metiltestosteron, metilprednizolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGv, midostaurin, minodronik asit, mitomisin, mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, moteksafin gadolinyum, MS-209, MS-275, MX6, neridronat, neratinib, Neksavar, neovastat, nilotinib, nimesulid, nitrogliserin, nolatreksed, norelin, N- 10 asetilsistein, 06-benzilguanin, oblimersen, omeprazol, onkofaj, onkoVEXGM-CSF, ormiplatin, ortataksel, OX44 antikorları, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), 4-1BB antikorları, oksantrazol, östrojen, panitumumab, patupilon, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PD0325901, PD-1 antikorları, PEG-paklitaksel, albumin stabilize edilmiş paklitaksel, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P- 15 04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetreksed, pentriks, perifosin, perillilalkol, pertuzumab, PI3K inhibitörleri, PI3K/mTOR inhibitörleri, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, pikoplatin, pivaloiloksimetilbütirat, piksantron, fenoksodiol O, PKI166, plevitreksed, plikamisin, poliprenik asit, porfiromisin, prednizon, prednizolon, kuinamed, kuinupristin, 20 R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnaz, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, rebekkamisin analogları, reseptor tirozin kinaz (RTK) inhibitörleri, revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rizoksin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituksimab, robatumumab, rofekoksib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitekan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubisin, SAHA, 25 sargramostim, satraplatin, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seokalsitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, skualamin, suberanilohidroksamik asit, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, takedinalin, talaporfin, Tarceva, tarikuitar, tasisulam, taksotere, taksopreksin, tazaroten, tegafur, temozolamid, tesmilifen, 30 testosteron, testosteron propiyonat, tesmilifen, tetraplatin, tetrodotoksin, tezasitabin, talidomid, theraluks, terarubisin, timalfasin, timektasin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin,

tokladezin, tomudeks, toremofin, trabektedin, TransMID-107, transretinik asit, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triasetilüridin, triapin, trisiribin, trimetreksat, TLK-286TXD 258, tikerb/tiverb, ürosidin, valrubisin, vatalanib, vinkristin, vinflunin, virulizin, WX-UK1, WX-554, vektibiks, kseloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZD1839, ZSTK-474, zoledronat, zosukuidar ve bunların kombinasyonlarından oluşan grup içinden seçilen bir veya daha fazla terapötik ajan içerir.

Bazı uygulamalarda, en az bir başka terapötik ajan bir steroid içerir. Steroidler arasında, sınırlandırma olmaksızın, deksametazon, prednizolon, metil prednizolon, prednizon, hidrokortizon, triamsinolon, betametazon ve kortivazol bulunur. Bazı uygulamalarda, en az bir başka terapötik ajan bir anti-emetik içerir. Anti-emetiklerin arasında, sınırlandırma olmaksızın, 5-HT3 reseptör agonistleri (örneğin dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron ve mirtazapin), dopamin agonistleri (örneğin domperidon, olanzapin, droperidol, haloperidol, klorpromazin, proklorperazin, alizaprid, proklorperazin ve metoklopramit), NK1 reseptör antagonistleri (örneğin aprepitant ve kasopitant), antihistaminler (örneğin siklizin, difenhidramin, dimenhidrinat, doksilamin, meklizin, prometazin, hidroksizin), kanabinoidler (örneğin kanabis, dronabinol, nabilon ve sativex), benzodiazepin (örneğin midazolam ve lorazepam), antikolinerjikler (örneğin hiyosin), trimetobenzamit, zencefil, emetrol, propofol, nane şekeri, musimol ve ajvain bulunur.

Mevcut buluşun uygulanabilir bir hastaya herhangi bir uygun uygulama yolu vasıtasıyla uygulanabilir. Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir deneğe oral, parenteral, transdermal veya transmukozal olarak uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim bir hastaya parenteral dozaj formunda uygulanır. Bir uygulamada farmasötik bileşim, bir deneğe parenteral olarak uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir hastaya, intravenöz (IV), subkutan (SC) ve intramüskülerden (IM) oluşan gruptan seçilen parenteral bir uygulama yolu ile uygulanır. Bir uygulamada farmasötik bileşim, bir hastaya rektal (PR) ve transdermalden seçilen bir uygulama yolu ile uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir hastaya steril çözeltiler, süspansiyonlar, fitiller, tabletler ve kapsülleri içeren gruptan seçilen bir dozaj formunda uygulanır. Bir

uygulamada, farmasötik bileşim bir deneğe bir tablet, kaplet, kapsül, pastil, şurup, sıvı, süspansiyon ve iksirden oluşan gruptan seçilen bir oral dozaj formunda uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim, bir deneğe tabletler, sert kabuklu kapsüller, yumuşak jelatin kapsüller, boncuklar, granüller, agregalar, tozlar, jeller, katılar ve yarı katılardan oluşan gruptan seçilen bir oral dozaj formunda verilecektir.

Bazı uygulamalarda, farmasötik bileşim sürekli salımlı biçimler, kontrollü salım biçimler, gecikmeli salımlı biçimler ve tepki salımlı biçimlerden oluşan grup içinden seçilen bir dozaj biçimindedir.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya günde bir kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya seyrek bir dozaj rejimiyle uygulanır (örneğin, haftada bir veya daha az sıklıkta uygulama). Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya sık bir dozaj rejimiyle uygulanır (örneğin, haftada birden fazla uygulama). Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya haftada bir kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya her dört haftada bir kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya haftada iki kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya her iki haftada bir kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim bir hastaya her üç haftada bir kez uygulanır. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşa göre farmasötik bileşim, bir deneğe haftada bir kez, iki haftada bir, üç haftada bir, dört haftada bir veya bunların kombinasyonlarında tekrarlanan bir döngüde uygulanacaktır.

Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya: (i) bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşiği içeren bir birinci terapötik ajanın, (ii) bir ikinci terapötik ajanla kombinasyon halinde uygulanmasını içermekte olup, içerisinde birinci terapötik ajan ve ikinci terapötik ajan eşzamanlı olarak veya art arda uygulanır; ve ayrıca biyolojik bir numunede bir endoplazmik retikulum (ER) stres yanıtı genlerinin ifadesinin deneye tabi tutulmasını içerir. Bazı uygulamalarda endoplazmik retikulum stres yanıtı geni, C/EBP-Homolog Protein (CHOP), Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 3 (ATF3) ve hem CHOP hem de ATF3 içeren gruptan seçilir,

ancak bunlarla sınırlı değildir. Biyolojik numune tümör, periferik kan mononükleer hücreleri veya cilt biyopsisi olabilir. Biyolojik numune ilaç uygulamasından önce, ilaç uygulaması sırasında veya sonrasında elde edilebilir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca bileşik 1 miktarının ayarlanarak bir veya daha fazla ER stres geninin yaklaşık %50, %75, %100, %125, %150, %175, %200, %225, %250, %275, %300, %325, %350, %375, %400, %425, %450, %475, %500, %525, %550, %575, %600 veya %600'den fazla oranda indüksiyonunun sağlanmasını içerir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca bileşik 10'un bir dozunun ayarlanarak ER stres geninin yaklaşık %50 ila yaklaşık %100, yaklaşık %100 ila yaklaşık %150, yaklaşık %150 ila yaklaşık %200, yaklaşık %200 ila yaklaşık %250, yaklaşık %250 ila yaklaşık %300, yaklaşık %300 ila yaklaşık %350, yaklaşık %350 ila yaklaşık %400, yaklaşık %400 ila yaklaşık %450, yaklaşık %450 ila yaklaşık %500, yaklaşık %500 ila yaklaşık %550, yaklaşık %550 ila yaklaşık %600 veya %600'dan fazla oranda indüksiyonunun sağlanmasını içerir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca bileşik 10'un bir dozunun ayarlanarak ER stres geninin yaklaşık %50 ila yaklaşık %100, yaklaşık %100 ila yaklaşık %200, yaklaşık %200 ila yaklaşık %300, yaklaşık %300 ila yaklaşık %400, yaklaşık %400 ila yaklaşık %500, yaklaşık %500 ila yaklaşık %600 veya %600'dan fazla oranda indüksiyonunun sağlanmasını içerir.

Bir uygulamada, tedavi, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya: (i) bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir bileşiği içeren bir birinci terapötik ajanın, (ii) bir ikinci terapötik ajanla kombinasyon halinde uygulanmasını içermekte olup, içerisinde birinci terapötik ajan ve ikinci terapötik ajan eşzamanlı olarak veya art arda uygulanır; ve ayrıca biyolojik bir numunede bir proteazomal aktivitenin ifadesinin deneye tabi tutulmasını içerir. Bazı uygulamalarda, proteazomal aktivite kimotrisin benzeri, tripsin benzeri ve/veya kaspaz benzeri aktivite olabilir. Bazı uygulamalarda biyolojik numune, tümör, periferik kan mononükleer hücreleri veya cilt hücreleri olabilir. Biyolojik numune ilaç uygulamasından önce, ilaç uygulaması sırasında veya sonrasında elde edilebilir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca doz ayarlanarak proteazomal aktivitenin yaklaşık %20, yaklaşık %25, yaklaşık %30, yaklaşık %35, yaklaşık %40, yaklaşık %45, yaklaşık %50, yaklaşık %55, yaklaşık %60, yaklaşık %65, yaklaşık %70, yaklaşık %75, yaklaşık %80, yaklaşık %85, yaklaşık %90, yaklaşık %95

- veya yaklaşık %100 inhibisyonunun elde edilmesini içerir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca doz ayarlanarak proteazomal aktivitenin yaklaşık %20, en az %25, en az %30, en az %35, en az %40, en az %45, en az %50, en az %55, en az %60, en az %65, en az %70, en az %75, en az %80, en az %85, en az %90 veya en az %95'inin inhibisyonunun sağlanmasını içerir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca doz ayarlanarak proteazomal aktivitenin yaklaşık %20 ila yaklaşık %30, yaklaşık %30 ila yaklaşık %40, yaklaşık %40 ila yaklaşık %50, yaklaşık %50 ila yaklaşık %60, yaklaşık %60 ila yaklaşık %70, yaklaşık %70 ila yaklaşık %80, yaklaşık %80 ila yaklaşık %90 veya %90'dan fazla oranda inhibe edilmesini içerir.
- 5
- 10 Bir yönüyle, mevcut buluş bir tedavide kullanılmak üzere bir bileşik veya bileşim sağlamakta olup, bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya, bileşik 10'u içeren bir birinci terapötik ajan ve bir ikinci terapötik ajanın bir kombinasyonunun uygulanmasını içermekte olup, tedavi: (i) hastaya bileşik 10 içeren birinci terapötik ajanın:veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun (örneğin bir di-tuzu veya tri-tuzu)
- 15 verilmesini;
- (ii) birinci terapötik ajanın hastaya uygulanmasının ardından önceden belirlenmiş bir bekleme süresi geçene kadar; ve/veya advers olaylar giderilene veya giderilmeye başlanana kadar beklenmesini; ve
- (iii) hastaya ikinci terapötik ajanın uygulanmasını içermekte olup, içerisinde önceden
- 20 belirlenmiş bekleme süresi, birinci ve ikinci terapötik ajanların olası birleşik toksik etkilerinin riskini arttırmadan birinci terapötik ajanın gecikmeli bir terapötik etkisini elde edecek şekilde seçilir. Bazı uygulamalarda, önceden belirlenmiş bekleme süresi, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun klerens oranına dayanarak belirlenir. Bazı uygulamalarda önceden belirlenmiş bekleme süresi, böbrek
- 25 fonksiyonunun ve böbrek parametrelerinin kantitatif bir değerlendirmesi ile belirlenir. Bazı uygulamalarda, önceden belirlenmiş bekleme süresi böbrek fonksiyonunun belirlenmesi için bir deneyle belirlenmekte olup, içerisinde bu deney, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun serum düzeyi; bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun klerens oranı/hızı; bileşik 10 veya bunun

farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun veya bunun bir metabolitin 24 saatlik üriner klerensinden oluşan grup içinden seçilir.

- Bir uygulamada, önceden belirlenmiş bekleme süresi, esas olarak, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hastanın vücudundan sistemik olarak temizlenmesi için gereken süreye eşittir. Bir uygulamada, önceden belirlenmiş bekleme süresi, esas olarak, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hastanın vücudundan renal olarak temizlenmesi için gereken süreye eşittir. Bir uygulamada, önceden belirlenmiş bekleme süresi, esas olarak, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun hastanın vücudundan hepatik olarak temizlenmesi için gereken süreye eşittir. Bir uygulamada, önceden belirlenmiş bekleme süresi yaklaşık 4 saattir. Diğer uygulamalarda, bekleme süresi 1 gündür. Bazı uygulamalarda, bekleme süresi, bileşik 10'un C_{max} 'ı geçene kadardır. Diğer uygulamalarda, bekleme süresi, advers olayların çoğunun çözülmesinden veya çözülmeye başlamasından sonradır. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 2 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 3 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 4 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 5 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 6 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 7 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 7 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 6 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 5 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 4 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 3 gündür. Bir uygulamada, önceden belirlenen bekleme süresi yaklaşık 1 ila 2 gündür. Bazı uygulamalarda, bekleme süresi 3 haftaya kadardır. Yukarıda verilenler "terapötik zaman aralıkları" olarak düşünülür.
- Uygulama sırası tersine çevrildiğinde, bileşik 10 uygulamasının zamanlaması ilk uygulanan ilacın C_{max} 'ı geçtikten sonra olabilir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un

uygulaması, ilk verilen ilacın çoğu veya büyük ölçüde tamamı vücuttan çıkarıldıktan sonra veya ilk verilen ilacın toksisite etkileri giderildikten veya giderilmeye başlandıktan sonra olabilir.

Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca farmakokinetik profillemeye kullanarak hastada bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin düzeyinin izlenmesini içerir. Bazı bu tür uygulamalarda, hastada bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin düzeyinin farmakokinetik profillemeye kullanılarak izlenmesi, farmakokinetik bir profil oluşturmak için uygun zaman noktalarında hastadan elde edilen en az iki numunede bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin konsantrasyonları kullanılarak hasta için bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin farmakokinetik bir profilinin oluşturulmasını içerir. Hastada bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin düzeyinin farmakokinetik profillemeye kullanılarak izlenmesini içeren bazı uygulamalarda, hastadan bakım noktasında veya kullanım noktasında bakım noktası cihazları veya kullanım noktası cihazları üzerinde örnekleme veya otomatik örneklemeyle veya en az iki numunenin saklanması için uygun matrisler üzerinde laboratuvarında miktar tayininden önce toplanır. Tedavinin bazı uygulamalarında, bakım noktası cihazlarının veya kullanım noktası cihazlarının her biri, bileşik 10'u, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu veya bir metabolitini nicelendirebilir. Hastada bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin düzeyinin izlenmesini içeren bazı uygulamalarda, hastadan bir veya daha fazla numune bakım noktasında veya kullanım noktasında biyopsi cihazıyla, bakım noktasında veya kullanım noktası cihazlarında analiz için veya bir laboratuvarında analizden önce saklanmak üzere toplanır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 3 ila 8 saatlik bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 3 ila 24 saatlik bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun

veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 8 ila 24 saatlik bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 2 günlük bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 3 günlük bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 4 günlük bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır. Bazı uygulamalarda, bileşik 10'un, bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin hastaya uygulanmasından 1 ila 7 günlük bir zaman aralığından sonra bir biyopsi alınır.

Tedavinin bazı uygulamalarında, farmakokinetik profil, tedavi edilen kişi için bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun dozlanmasına yol göstermek için uygun farmakokinetik parametreleri içerir. Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") bir terapötik zaman aralığı için 1000 ng/dl ila 1500 ng/dl aralığında değişir. Bazı uygulamalarda, Cmax bir terapötik zaman aralığı boyunca 1500 ng/dl'den az ve 85 ng/dl'den fazladır. Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") bir terapötik zaman aralığı için 1000 ng/ml ila 1500 ng/ml aralığında değişir. Bazı uygulamalarda, Cmax bir terapötik zaman aralığı boyunca 1500 ng/ml'den az ve 85 ng/ml'den fazladır.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık 1000 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1010 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1020 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1030 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1040 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1050 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1060 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1070 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1080 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1090 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1100 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1110 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1120 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1130 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık

- 1140 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1150 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1160 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1170 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1180 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1190 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1200 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1210 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1220 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1230 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1240 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1250 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1260 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1270 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1280 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1290 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1300 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1310 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1320 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1330 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1340 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1350 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1360 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1370 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1380 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1390 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1400 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1410 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1420 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1430 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1440 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1450 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1460 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1470 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1480 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl veya yaklaşık 1490 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl düzeyinde bir Cmax'tır.
- Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık 1000 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1010 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1020 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1030 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1040 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1050 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1060 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1070 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1080 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1090 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1100 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1110 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1120 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1130 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1140 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1150 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1160 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1170 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1180 ng/ml ila yaklaşık

1500 ng/ml, yaklaşık 1190 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1200 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1210 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1220 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1230 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1240 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1250 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1260 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1270 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1280 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1290 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1300 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1310 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1320 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1330 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1340 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1350 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1360 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1370 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1380 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1390 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1400 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1410 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1420 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1430 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1440 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1450 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1460 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1470 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1480 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml veya yaklaşık 1490 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml düzeyinde bir C_{max}'tır.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("C_{max}") yaklaşık 1000 ng/dl, yaklaşık 1010 ng/dl, yaklaşık 1020 ng/dl, yaklaşık 1030 ng/dl, yaklaşık 1040 ng/dl, yaklaşık 1050 ng/dl, yaklaşık 1060 ng/dl, yaklaşık 1070 ng/dl, yaklaşık 1080 ng/dl, yaklaşık 1090 ng/dl, yaklaşık 1100 ng/dl, yaklaşık 1110 ng/dl, yaklaşık 1120 ng/dl, yaklaşık 1130 ng/dl, yaklaşık 1140 ng/dl, yaklaşık 1150 ng/dl, yaklaşık 1160 ng/dl, yaklaşık 1170 ng/dl, yaklaşık 1180 ng/dl, yaklaşık 1190 ng/dl, yaklaşık 1200 ng/dl, yaklaşık 1210 ng/dl, yaklaşık 1220 ng/dl, yaklaşık 1230 ng/dl, yaklaşık 1240 ng/dl, yaklaşık 1250 ng/dl, yaklaşık 1260 ng/dl, yaklaşık 1270 ng/dl, yaklaşık 1280 ng/dl, yaklaşık 1290 ng/dl, yaklaşık 1300 ng/dl, yaklaşık 1310 ng/dl, yaklaşık 1320 ng/dl, yaklaşık 1330 ng/dl, yaklaşık 1340 ng/dl, yaklaşık 1350 ng/dl, yaklaşık 1360 ng/dl, yaklaşık 1370 ng/dl, yaklaşık 1380 ng/dl, yaklaşık 1390 ng/dl, yaklaşık 1400 ng/dl, yaklaşık 1410 ng/dl, yaklaşık 1420 ng/dl, yaklaşık 1430 ng/dl, yaklaşık 1440 ng/dl,

yaklaşık 1450 ng/dl, yaklaşık 1460 ng/dl, yaklaşık 1470 ng/dl, yaklaşık 1480 ng/dl ve yaklaşık 1490 ng/dl arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık

- 5 1000 ng/ml, yaklaşık 1010 ng/ml, yaklaşık 1020 ng/ml, yaklaşık 1030 ng/ml, yaklaşık 1040 ng/ml, yaklaşık 1050 ng/ml, yaklaşık 1060 ng/ml, yaklaşık 1070 ng/ml, yaklaşık 1080 ng/ml, yaklaşık 1090 ng/ml, yaklaşık 1100 ng/ml, yaklaşık 1110 ng/ml, yaklaşık 1120 ng/ml, yaklaşık 1130 ng/ml, yaklaşık 1140 ng/ml, yaklaşık 1150 ng/ml, yaklaşık 1160 ng/ml, yaklaşık 1170 ng/ml, yaklaşık 1180 ng/ml, yaklaşık 1190 ng/ml, yaklaşık 1200 ng/ml, yaklaşık 1210 ng/ml, yaklaşık 1220 ng/ml, yaklaşık 1230 ng/ml, yaklaşık 1240 ng/ml, yaklaşık 1250 ng/ml, yaklaşık 1260 ng/ml, yaklaşık 1270 ng/ml, yaklaşık 1280 ng/ml, yaklaşık 1290 ng/ml, yaklaşık 1300 ng/ml, yaklaşık 1310 ng/ml, yaklaşık 1320 ng/ml, yaklaşık 1330 ng/ml, yaklaşık 1340 ng/ml, yaklaşık 1350 ng/ml, yaklaşık 1360 ng/ml, yaklaşık 1370 ng/ml, yaklaşık 1380 ng/ml, yaklaşık 1390 ng/ml, yaklaşık 1400 ng/ml, yaklaşık 1410 ng/ml, yaklaşık 1420 ng/ml, yaklaşık 1430 ng/ml, yaklaşık 1440 ng/ml, yaklaşık 1450 ng/ml, yaklaşık 1460 ng/ml, yaklaşık 1470 ng/ml, yaklaşık 1480 ng/ml ve yaklaşık 1490 ng/ml arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık

- 20 85 ng/dl, yaklaşık 95 ng/dl, yaklaşık 105 ng/dl, yaklaşık 115 ng/dl, yaklaşık 125 ng/dl, yaklaşık 135 ng/dl, yaklaşık 145 ng/dl, yaklaşık 155 ng/dl, yaklaşık 165 ng/dl, yaklaşık 175 ng/dl, yaklaşık 185 ng/dl, yaklaşık 195 ng/dl, yaklaşık 205 ng/dl, yaklaşık 215 ng/dl, yaklaşık 225 ng/dl, yaklaşık 235 ng/dl, yaklaşık 245 ng/dl, yaklaşık 255 ng/dl, yaklaşık 265 ng/dl, yaklaşık 275 ng/dl, yaklaşık 285 ng/dl, yaklaşık 295 ng/dl, yaklaşık 305 ng/dl, 25 yaklaşık 315 ng/dl, yaklaşık 325 ng/dl, yaklaşık 335 ng/dl, yaklaşık 345 ng/dl, yaklaşık 355 ng/dl, yaklaşık 365 ng/dl, yaklaşık 375 ng/dl, yaklaşık 385 ng/dl, yaklaşık 395 ng/dl, yaklaşık 405 ng/dl, yaklaşık 415 ng/dl, yaklaşık 425 ng/dl, yaklaşık 435 ng/dl, yaklaşık 445 ng/dl, yaklaşık 455 ng/dl, yaklaşık 465 ng/dl, yaklaşık 475 ng/dl, yaklaşık 485 ng/dl, yaklaşık 495 ng/dl, yaklaşık 505 ng/dl, yaklaşık 515 ng/dl, yaklaşık 525 ng/dl, yaklaşık 30 535 ng/dl, yaklaşık 545 ng/dl, yaklaşık 555 ng/dl, yaklaşık 565 ng/dl, yaklaşık 575 ng/dl, yaklaşık 585 ng/dl, yaklaşık 595 ng/dl, yaklaşık 605 ng/dl, yaklaşık 615 ng/dl, yaklaşık

625 ng/dl, yaklaşık 635 ng/dl, yaklaşık 645 ng/dl, yaklaşık 655 ng/dl, yaklaşık 665 ng/dl, yaklaşık 675 ng/dl, yaklaşık 685 ng/dl, yaklaşık 695 ng/dl, yaklaşık 705 ng/dl, yaklaşık 715 ng/dl, yaklaşık 725 ng/dl, yaklaşık 735 ng/dl, yaklaşık 745 ng/dl, yaklaşık 755 ng/dl, yaklaşık 765 ng/dl, yaklaşık 775 ng/dl, yaklaşık 785 ng/dl, yaklaşık 795 ng/dl, yaklaşık 805 ng/dl, yaklaşık 815 ng/dl, yaklaşık 825 ng/dl, yaklaşık 835 ng/dl, yaklaşık 845 ng/dl, yaklaşık 855 ng/dl, yaklaşık 865 ng/dl, yaklaşık 875 ng/dl, yaklaşık 885 ng/dl, yaklaşık 895 ng/dl, yaklaşık 905 ng/dl, yaklaşık 915 ng/dl, yaklaşık 925 ng/dl, yaklaşık 935 ng/dl, yaklaşık 945 ng/dl, yaklaşık 955 ng/dl, yaklaşık 965 ng/dl, yaklaşık 975 ng/dl, yaklaşık 985 ng/dl, yaklaşık 995 ng/dl, yaklaşık 1005 ng/dl, yaklaşık 1015 ng/dl, yaklaşık 1025 ng/dl, yaklaşık 1035 ng/dl, yaklaşık 1045 ng/dl, yaklaşık 1055 ng/dl, yaklaşık 1065 ng/dl, yaklaşık 1075 ng/dl, yaklaşık 1085 ng/dl, yaklaşık 1095 ng/dl, yaklaşık 1105 ng/dl, yaklaşık 1115 ng/dl, yaklaşık 1125 ng/dl, yaklaşık 1135 ng/dl, yaklaşık 1145 ng/dl, yaklaşık 1155 ng/dl, yaklaşık 1165 ng/dl, yaklaşık 1175 ng/dl, yaklaşık 1185 ng/dl, yaklaşık 1195 ng/dl, yaklaşık 1205 ng/dl, yaklaşık 1215 ng/dl, yaklaşık 1225 ng/dl, yaklaşık 1235 ng/dl, yaklaşık 1245 ng/dl, yaklaşık 1255 ng/dl, yaklaşık 1265 ng/dl, yaklaşık 1275 ng/dl, yaklaşık 1285 ng/dl, yaklaşık 1295 ng/dl, yaklaşık 1305 ng/dl, yaklaşık 1315 ng/dl, yaklaşık 1325 ng/dl, yaklaşık 1335 ng/dl, yaklaşık 1345 ng/dl, yaklaşık 1355 ng/dl, yaklaşık 1365 ng/dl, yaklaşık 1375 ng/dl, yaklaşık 1385 ng/dl, yaklaşık 1395 ng/dl, yaklaşık 1405 ng/dl, yaklaşık 1415 ng/dl, yaklaşık 1425 ng/dl, yaklaşık 1435 ng/dl, yaklaşık 1445 ng/dl, yaklaşık 1455 ng/dl, yaklaşık 1465 ng/dl, yaklaşık 1475 ng/dl, yaklaşık 1485 ng/dl, yaklaşık 1495 ng/dl ve yaklaşık 1500 ng/dl arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık 85 ng/ml, yaklaşık 95 ng/ml, yaklaşık 105 ng/ml, yaklaşık 115 ng/ml, yaklaşık 125 ng/ml, yaklaşık 135 ng/ml, yaklaşık 145 ng/ml, yaklaşık 155 ng/ml, yaklaşık 165 ng/ml, yaklaşık 175 ng/ml, yaklaşık 185 ng/ml, yaklaşık 195 ng/ml, yaklaşık 205 ng/ml, yaklaşık 215 ng/ml, yaklaşık 225 ng/ml, yaklaşık 235 ng/ml, yaklaşık 245 ng/ml, yaklaşık 255 ng/ml, yaklaşık 265 ng/ml, yaklaşık 275 ng/ml, yaklaşık 285 ng/ml, yaklaşık 295 ng/ml, yaklaşık 305 ng/ml, yaklaşık 315 ng/ml, yaklaşık 325 ng/ml, yaklaşık 335 ng/ml, yaklaşık 345 ng/ml, yaklaşık 355 ng/ml, yaklaşık 365 ng/ml, yaklaşık 375 ng/ml, yaklaşık 385 ng/ml,

yaklaşık 395 ng/ml, yaklaşık 405 ng/ml, yaklaşık 415 ng/ml, yaklaşık 425 ng/ml, yaklaşık 435 ng/ml, yaklaşık 445 ng/ml, yaklaşık 455 ng/ml, yaklaşık 465 ng/ml, yaklaşık 475 ng/ml, yaklaşık 485 ng/ml, yaklaşık 495 ng/ml, yaklaşık 505 ng/ml, yaklaşık 515 ng/ml, yaklaşık 525 ng/ml, yaklaşık 535 ng/ml, yaklaşık 545 ng/ml, yaklaşık 555 ng/ml, yaklaşık 565 ng/ml, yaklaşık 575 ng/ml, yaklaşık 585 ng/ml, yaklaşık 595 ng/ml, yaklaşık 605 ng/ml, yaklaşık 615 ng/ml, yaklaşık 625 ng/ml, yaklaşık 635 ng/ml, yaklaşık 645 ng/ml, yaklaşık 655 ng/ml, yaklaşık 665 ng/ml, yaklaşık 675 ng/ml, yaklaşık 685 ng/ml, yaklaşık 695 ng/ml, yaklaşık 705 ng/ml, yaklaşık 715 ng/ml, yaklaşık 725 ng/ml, yaklaşık 735 ng/ml, yaklaşık 745 ng/ml, yaklaşık 755 ng/ml, yaklaşık 765 ng/ml, yaklaşık 775 ng/ml, yaklaşık 785 ng/ml, yaklaşık 795 ng/ml, yaklaşık 805 ng/ml, yaklaşık 815 ng/ml, yaklaşık 825 ng/ml, yaklaşık 835 ng/ml, yaklaşık 845 ng/ml, yaklaşık 855 ng/ml, yaklaşık 865 ng/ml, yaklaşık 875 ng/ml, yaklaşık 885 ng/ml, yaklaşık 895 ng/ml, yaklaşık 905 ng/ml, yaklaşık 915 ng/ml, yaklaşık 925 ng/ml, yaklaşık 935 ng/ml, yaklaşık 945 ng/ml, yaklaşık 955 ng/ml, yaklaşık 965 ng/ml, yaklaşık 975 ng/ml, yaklaşık 985 ng/ml, yaklaşık 995 ng/ml, yaklaşık 1005 ng/ml, yaklaşık 1015 ng/ml, yaklaşık 1025 ng/ml, yaklaşık 1035 ng/ml, yaklaşık 1045 ng/ml, yaklaşık 1055 ng/ml, yaklaşık 1065 ng/ml, yaklaşık 1075 ng/ml, yaklaşık 1085 ng/ml, yaklaşık 1095 ng/ml, yaklaşık 1105 ng/ml, yaklaşık 1115 ng/ml, yaklaşık 1125 ng/ml, yaklaşık 1135 ng/ml, yaklaşık 1145 ng/ml, yaklaşık 1155 ng/ml, yaklaşık 1165 ng/ml, yaklaşık 1175 ng/ml, yaklaşık 1185 ng/ml, yaklaşık 1195 ng/ml, yaklaşık 1205 ng/ml, yaklaşık 1215 ng/ml, yaklaşık 1225 ng/ml, yaklaşık 1235 ng/ml, yaklaşık 1245 ng/ml, yaklaşık 1255 ng/ml, yaklaşık 1265 ng/ml, yaklaşık 1275 ng/ml, yaklaşık 1285 ng/ml, yaklaşık 1295 ng/ml, yaklaşık 1305 ng/ml, yaklaşık 1315 ng/ml, yaklaşık 1325 ng/ml, yaklaşık 1335 ng/ml, yaklaşık 1345 ng/ml, yaklaşık 1355 ng/ml, yaklaşık 1365 ng/ml, yaklaşık 1375 ng/ml, yaklaşık 1385 ng/ml, yaklaşık 1395 ng/ml, yaklaşık 1405 ng/ml, yaklaşık 1415 ng/ml, yaklaşık 1425 ng/ml, yaklaşık 1435 ng/ml, yaklaşık 1445 ng/ml, yaklaşık 1455 ng/ml, yaklaşık 1465 ng/ml, yaklaşık 1475 ng/ml, yaklaşık 1485 ng/ml, yaklaşık 1495 ng/ml ve yaklaşık 1500 ng/ml arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("C_{max}") 85 ng/dl ila 1500 ng/dl aralığında değişir. Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından

birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık 85 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 95 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 105 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 115 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 125 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 135 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 145 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 155 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 165 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 175 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 185 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 195 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 205 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 215 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 225 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 235 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 245 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 255 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 265 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 275 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 285 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 295 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 305 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 315 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 325 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 335 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 345 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 355 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 365 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 375 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 385 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 395 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 405 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 415 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 425 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 435 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 445 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 455 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 465 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 475 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 485 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 495 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 505 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 515 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 525 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 535 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 545 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 555 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 565 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 575 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 585 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 595 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 605 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 615 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 625 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 635 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 645 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 655 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 665 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 675 ng/dl ila

[illegible]

yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1305 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1315 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1325 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1335 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1345 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1355 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1365 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1375 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1385 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1395 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1405 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1415 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1425 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1435 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1445 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1455 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1465 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1475 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1485 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl, yaklaşık 1495 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl ve yaklaşık 1500 ng/dl ila yaklaşık 1500 ng/dl arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") 85 ng/ml ila 1500 ng/ml aralığında değişir. Bazı uygulamalarda, hastaya uygulanmasının ardından birinci terapötik ajanın hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) maksimum konsantrasyonu ("Cmax") yaklaşık 85 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 95 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 105 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 115 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 125 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 135 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 145 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 155 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 165 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 175 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 185 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 195 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 205 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 215 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 225 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 235 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 245 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 255 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 265 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 275 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 285 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 295 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 305 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 315 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 325 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 335 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 345 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 355 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 365 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 375 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 385 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml,

[illegible]

yaklaşık 1015 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1025 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1035 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1045 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1055 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1065 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1075 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1085 ng/ml
5 ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1095 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1105 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1115 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1125 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1135 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1145 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1155 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1165 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1175 ng/ml ila yaklaşık
10 1500 ng/ml, yaklaşık 1185 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1195 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1205 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1215 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1225 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1235 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1245 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1255 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1265 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml,
15 yaklaşık 1275 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1285 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1295 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1305 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1315 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1325 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1335 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1345 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1355 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1365
20 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1375 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1385 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1395 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1405 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1415 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1425 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1435 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1445 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1455 ng/ml ila
25 yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1465 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1475 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1485 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml, yaklaşık 1495 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml ve yaklaşık 1500 ng/ml ila yaklaşık 1500 ng/ml arasından seçilir.

Bazı uygulamalarda, ilacın uygulanmasını takiben hastanın kandaki (tam kan, plazma
30 veya serum) ilaç konsantrasyonunun bir grafiğinin zamana karşı ilaç eğrisi altındaki alan ("AUC") olarak ölçülen toplam ilaç maruziyeti ilacın uygulanmasından sonra yaklaşık

150 ng saat/ml ile yaklaşık 8000 ng saat/ml arasındadır. Bazı uygulamalarda, AUC, 8000 ng saat/ml'den azdır ve 150 ng saat/ml'den büyük veya eşittir.

Bazı uygulamalarda, zamana bağlı olarak toplam ilaç maruziyeti, uygulamanın ardından hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) ilaç konsantrasyonuna karşılık
5 zamana göre çizilen bir grafikte eğrinin altında kalan alan ("AUC") olarak ölçüldüğünde yaklaşık 100 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 1000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng
10 sa/ml, yaklaşık 1200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 1400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 1600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 1800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 2000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 2200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 2400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 2600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık
15 2800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 3000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 3200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 3400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 3600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 3800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 4000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 4200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 4400 ng sa/ml ile
20 yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 4600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 4800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 5000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 5200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 5400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 5600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 5800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 6000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng
25 sa/ml, yaklaşık 6200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 6400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 6600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 6800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 7000 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 7200 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 7400 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 7600 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml veya yaklaşık
30 7800 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml düzeyinde bir AUC'dir.

Bazı uygulamalarda, zamana bağlı olarak toplam ilaç maruziyeti, uygulamanın ardından hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) ilaç konsantrasyonuna karşılık zamana göre çizilen bir grafikte eğrinin altında kalan alan ("AUC") olarak ölçüldüğünde yaklaşık 100 ng sa/ml ile yaklaşık 8000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 7800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 7600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 7400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 7200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 7000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 6800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 6600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 6400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 6200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 6000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 5800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 5600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 5400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 5200 ng sa/ml, yaklaşık 1500 ng sa/ml ile yaklaşık 5000 ng sa/ml, yaklaşık 1500 ng sa/ml ile yaklaşık 4800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 4600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 4400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 4200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 4000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 3800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 3600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 3400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 3200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 3000 ng sa/ml, yaklaşık 1500 ng sa/ml ile yaklaşık 2800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 2600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 2400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 2200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 2000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 1800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 1600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 1400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 1200 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 1000 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 800 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 600 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 400 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml ile yaklaşık 200 ng sa/ml veya yaklaşık 100 ng sa/ml ile yaklaşık 200 ng sa/ml düzeyinde bir AUC'dir.

Bazı uygulamalarda, zamana bağlı olarak toplam ilaç maruziyeti, uygulamanın ardından hastanın kanındaki (tam kan, plazma veya serum) ilaç konsantrasyonuna karşılık zamana göre çizilen bir grafikte eğrinin altında kalan alan ("AUC") olarak ölçüldüğünde

yaklaşık 100 ng sa/ml, yaklaşık 150 ng sa/ml, yaklaşık 200 ng sa/ml, yaklaşık 400 ng sa/ml, yaklaşık 600 ng sa/ml, yaklaşık 800 ng sa/ml, yaklaşık 1000 ng sa/ml, yaklaşık 1200 ng sa/ml, yaklaşık 1400 ng sa/ml, yaklaşık 1600 ng sa/ml, yaklaşık 1800 ng sa/ml, yaklaşık 2000 ng sa/ml, yaklaşık 2200 ng sa/ml, yaklaşık 2400 ng sa/ml, yaklaşık 26,00
 5 ng sa/ml, yaklaşık 2800, yaklaşık 3000 ng sa/ml, yaklaşık 3200 ng sa/ml, yaklaşık 3400 ng sa/ml, yaklaşık 3600 ng sa/ml, yaklaşık 3800 ng sa/ml, yaklaşık 4000 ng sa/ml, yaklaşık 4200 ng sa/ml, yaklaşık 4400 ng sa/ml, yaklaşık 46000 ng sa/ml, yaklaşık 4800 ng sa/ml, yaklaşık 5000 ng sa/ml, yaklaşık 5200 ng sa/ml, yaklaşık 5400 ng sa/ml, yaklaşık 5600 ng sa/ml, yaklaşık 5800 ng sa/ml, yaklaşık 6000 ng sa/ml, yaklaşık 6200
 10 ng sa/ml, yaklaşık 6400 ng sa/ml, yaklaşık 6600 ng sa/ml, yaklaşık 6800 ng sa/ml, yaklaşık 7000 ng sa/ml, yaklaşık 7200 ng sa/ml, yaklaşık 7400 ng sa/ml, yaklaşık 7600 ng sa/ml, yaklaşık 7800 ng sa/ml ve yaklaşık 8000 ng sa/ml arasından seçilir.

Bir başka yönüyle, mevcut buluş bir hastalık durumunun tedavisinde kullanılmak üzere mevcut buluşun bir bileşimini sağlamakta olup, bu tedavi bir birinci terapötik ajan ve bir
 15 ikinci terapötik ajanın bir kombinasyonunu içerir ve tedavi:

- (i) hastaya bileşik 10 içeren birinci terapötik ajanın veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasını;
- (ii) farmakokinetik profillemeye kullanarak hastada bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin düzeyinin izlenmesini; ve
- 20 (iii) hastadaki birinci terapötik ajanın düzeyine bağlı olarak hastaya ikinci terapötik ajanın uygulanmasını içerir. Bazı uygulamalarda, izleme adımı, farmakokinetik bir profil oluşturmak için uygun zaman noktalarında hastadan elde edilen en az iki numunede bileşik 10'un veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin konsantrasyonlarını kullanarak hasta için bileşik 10 veya bunun farmasötik
 25 olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin farmakokinetik bir profilinin oluşturulmasını içerir. Bazı uygulamalarda, en az iki numune bakım noktası cihazlarında veya kullanım noktası cihazlarında veya bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bir metabolitinin bir laboratuvar tarafından miktar tayininden önce en az iki numunenin saklanması için uygun olan matrislerin üzerinde
 30 numune alınarak veya kendiliğinden numune alınarak bakım noktasında veya kullanım

noktasında toplanır. Bazı uygulamalarda, her bir bakım noktası cihazı veya kullanım noktası cihazı, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya bir metabolitinin miktar tayinini yapabilir. Bazı uygulamalarda, farmakokinetik profil, bileşik 10'un dozajını yönlendirmek için uygun farmakokinetik parametreler veya hasta için

5 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuz içerir. Bazı uygulamalarda, en az iki numune 2 ila 12 numune içerir. Bazı uygulamalarda, en az iki numune 8 saate, 24 saate, 48 saate veya 72 saate kadar olan bir zaman aralığı boyunca toplanır. Bazı uygulamalarda, farmakokinetik parametreler AUC, AUCinf, Tmax, Cmax, eşğin üzerindeki süre, durağan hal konsantrasyonu, emme hızı, klerens hızı, dağıtım hızı, terminal T-1/2 veya

10 bölme ile ilgili olmayan farmakokinetik (PK) veya bölme ile ilgili PK analizinden alınan parametreler, örneğin fizyolojik modele dayalı bölme ile ilgili PK analizinden oluşan grup içinden seçilen en az bir parametre içerir. Bazı uygulamalarda, tedavi ayrıca hastanın farmakokinetik profilini içeren bir raporun üretilmesini içerir. Bazı uygulamalarda, rapor hastanın farmakokinetik profiline dayanan dozlamaya ilişkin bir öneri içerir. Bazı

15 uygulamalarda, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun dozajındaki bir azalmanın, bir veya daha fazla farmakokinetik parametreye dayalı olarak toksisite riskini azalttığı belirtilmiştir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun dozajındaki azalma, eşğin üzerindeki zamana bağlı olarak gösterilmekte olup, burada eşik, üzerine çıkıldığında toksisitenin

20 gerçekleştiği ilaç konsantrasyonu veya AUC, AUCinf, ortalama alıkonma süresi (MRT), farmakokinetik profili tanımlayan üs değerleri, durağan halde dağıtım hacmi (Vss), terminal faz sırasında dağıtım hacmi (Vz) veya farmakokinetik profili yeterince tarif edecek bir grup farmakokinetik değişkenin kombinasyonundan bir veya daha fazlasıdır. Bazı uygulamalarda, bir veya daha fazla farmakokinetik parametreye dayalı olarak

25 etkinliği arttırmak üzere bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun bir dozunun ayarlanması belirtilir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun dozajındaki bir artış AUC, AUCinf, MRT, farmakokinetik profil tanımlayan üs değerleri, durağan halde dağıtım hacmi (Vss), terminal faz sırasında dağıtım hacmi (Vz) veya farmakokinetik profili yeterince tarif edecek bir

30 grup farmakokinetik değişkenin kombinasyonuna dayalı olarak belirtilir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun dozu

istenilen bir hedef değerin %5'i ila %25'i dahilinde ayarlanır. Bazı uygulamalarda, en az iki numuneden her biri bakım noktası cihazına veya kullanım noktası cihazına uygulanarak bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun veya bunun bir metabolitinin konsantrasyonu belirlenmekte olup, içerisinde bakım noktası cihazı veya kullanım noktası cihazı bir yanıl akış şeridi içerir ve en az iki numuneden bir veya daha fazlasının bu yanıl akış şeridine uygulanmasının, numune içindeki ilacın bir fraksiyonunun yanıl akış şeridinin bir bileşenine bağlanmasına yol açarak uygulanan numune içindeki ilacın konsantrasyonuna orantılı bir biçimde saptanabilir bir sinyalin üretilmesinin sağlanacağı bir yapıya ve bileşime sahiptir. Bazı uygulamalarda, en az iki numune, bir laboratuvar tarafından nicelleştirilmeden önce en az iki örneğin depolanması için uygun matrislere uygulanır. Bazı uygulamalarda, en az iki numune kurutulmuş kan lekeleri olarak depolanır. Bazı uygulamalarda, ilaç konsantrasyonları ELISA, LC MS MS, LC UV veya LCMS ile ölçülür. Bazı uygulamalarda, farmakokinetik parametreler sabit durum konsantrasyonunun, emilimin ve terminal T1/2'nin en az birini içerir. Bazı uygulamalarda, en az iki numuneden en az biri tam kandır.

V. TNF İLE İLGİLİ APOPTOZU İNDÜKLEYİCİ LIGAND ("TRAIL")

TRAIL proteini, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu tarafından indüklenen TRAIL ifadesini saptamak üzere bir hastadan elde edilen bir test numunesinde deneye tabi tutulabilir. Bir numunede TRAIL'i deneye tabi tutmak için bağışıklık deneyi metotları kullanılabilmekte olup, bunların arasında örneğin, sınırlandırma olmaksızın, enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA), enzime bağlı immünofiltrasyon deneyi (ELIFA), akış sitometrisi, immunoblot, immünopresipitasyon, immünohistokimya, immünositokimya, ışıldayan bağışıklık deneyi (LIA), floresan bağışıklık deneyi (FIA) ve radyoimmün analiz bulunur. Kalitatif ve/veya kantitatif sonuçlar elde etmek için tahlil yöntemleri kullanılabilir. Bir numunenin hem kalitatif hem de kantitatif analizi için uygun analiz yöntemlerinin spesifik detayları, örnek olarak şu belgelerde verilmiştir: E. Harlow and D. Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988; F. Breitling and S. Diibel, Recombinant Antibodies, John Wiley & Sons, New York, 1999; H. Zola, Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Basics: From Background to Bench, BIOS Scientific Publishers, 2000; B. K. C. Lo,

Antibody Engineering: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Humana Press, 2003; F. M. Ausubel ve ark., Eds., Short Protocols in Molecular Biology, Current Protocols, Wiley, 2002; S. Klussman, Ed., The Aptamer Handbook: Functional Oligonucleotides and Their Applications, Wiley, 2006; Ormerod, M. G., Flow Cytometry: a practical approach, Oxford University Press, 2000; Givan, A. L., Flow Cytometry: first principles, Wiley, New York, 2001; Gorczyca, W., Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: morphologic-immunophenotypic correlation, Taylor & Francis, 2006; Crowther, J. R., The ELISA Guidebook (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 2000; Wild, D., The Immunoassay Handbook, 3rd Edition, Elsevier Science, 2005 ve J. Sambrook and D. W. Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd Ed., 2001.

Mevcut buluşun farmasötik bir bileşiminin etkisinin saptanması amacıyla TRAIL için bir numunenin deneye tabi tutulması ve incelenmesine yönelik protokoller Wafik S. El-deiry ve ark.'na ait olan ABD Patent Başvuru No 2012/0276088 belgesinde tarif edilmektedir.

Mevcut buluşun bazı uygulamalarında TRAIL'in deneyleri, bir hastayı izlemek için kullanılır. Bu nedenle, örneğin, hastadan, mevcut buluşun farmasötik bir bileşimi ile muameleden önce ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için işlem sırasında ve/veya sonrasında bir veya daha fazla zamanda bir test numunesi elde edilir. Başka bir örnekte, hastalığın seyrini veya ilerlemesini değerlendirmek için hastadan çeşitli zamanlarda bir test numunesi alınır. Bir uygulamada, ölüm reseptörleri ayrıca bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun ölüm reseptörlerinin miktarını veya türünü arttırıp arttırmadığını görmek için dolaşımdaki tümör hücrelerinden analiz edilebilir.

Burada tarif edilen bileşimler kullanılarak tedavi edilen kanserler, pre-neoplastik hiperproliferasyon, yerinde kanser, neoplazmalar ve metastaz dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere anormal hücre proliferasyonu ile karakterize edilir. Mevcut buluşa ait bileşimler, profilaksi için olduğu gibi kanser belirtilerinin ve/veya semptomlarının iyileştirilmesinde de kullanılabilir. Bir denekte bir kanser tedavisine atıfta bulunmak için kullanılan "tedavi" ve "tedavi eden" terimleri örneğin: kanserin ilerlemesini yavaşlatmak ve/veya bir işaret veya semptomu azaltmak veya hafifletmek gibi, hastadaki kanseri önleme, inhibe etme veya hafifletmeyi içerir. Mevcut buluşun bileşimlerini kullanarak

tedavi edilen kanserlerin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte meme kanseri, CNS kanserleri, kolon kanseri, yumurtalık kanseri, prostat kanseri, lösemi, akciğer kanseri ve lenfoma bulunur.

VI. MULTİMODAL TERAPİ

- 5 Bir yönüyle, mevcut buluş bu gibi bir tedaviye ihtiyacı olan bir hastaya bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasının diğer terapötik yaklaşımların uygulanmasıyla desteklendiği multimodal terapilere yöneliktir. Bir uygulamada, mevcut buluş multimodal terapisi, bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşimin radyasyon
- 10 terapisiyle birlikte veya radyasyonun etkili olmadığı belirlendikten sonra uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşun multimodal terapisi, bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşimin radyasyon terapisiyle birlikte uygulanmasını içermekte olup, içerisinde bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bileşim ve
- 15 radyasyon terapisi eşzamanlı olarak veya herhangi bir sırayla art arda uygulanır. Bir uygulamada, multimodal terapi, bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren farmasötik bir bileşimin radyasyon terapisiyle birlikte art arda olacak şekilde uygulanmasını içerir. Bir uygulamada multimodal terapi, bu tür bir tedaviye ihtiyaç duyan bir hastaya, bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul
- 20 edilebilir bir tuzunu içeren bir farmasötik bileşimin radyasyon terapisi ile aynı anda uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, mevcut buluşun multimodal terapisi kanser tedavisi için kullanılır. Bir uygulamada multimodal terapi, böyle bir tedaviye ihtiyaç duyan bir kanser hastasına, bileşik 10 veya bunun farmasötik açıdan kabul gören bir tuzunu içeren bir farmasötik bileşimin ve bir radyasyon ışınıyla ışınlanan kanser
- 25 hücrelerinin uygulanmasını içerir. Bir uygulamada, multimodal terapi, bir kanser hastasına önerilen bir doz hacim histogramını (DVH) iletmek için konformal radyoterapi (CRT) tekniğini kullanır. Bir uygulamada multimodal terapi, kanser hücrelerine radyasyon iletmek için yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi (IMRT) tekniğini kullanır. Bir uygulamada multimodal terapi, tedavi sırasında denekte bulunan tümörlerin
- 30 hareketini telafi eden bir teknik kullanır (örneğin, hastanın nefesleri gibi hareket eden bir torasik tümöre radyasyon dozlarının uygulanması gerektiği durumlarda). Bir

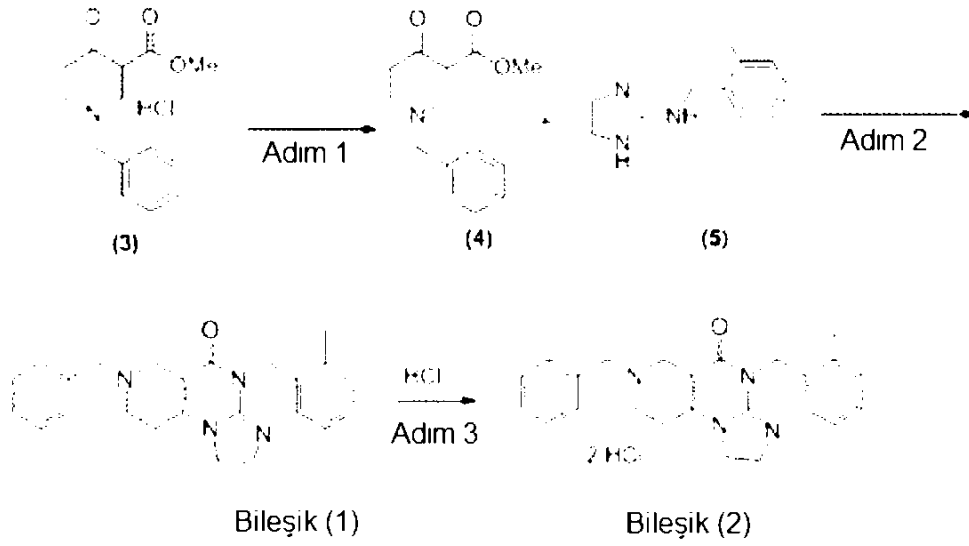
uygulamada, multimodal terapi, solunum döngüsü boyunca tümör hareketini telafi etmek için verilen radyasyon alanını ayarlamak için Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4D CT) tarama tekniklerini kullanır.

Herhangi bir uygun türde radyasyon, örneğin fraksiyonlu olarak verilen gama radyasyonu, IMRT (yoğunluk modülasyonlu radyasyon terapisi), gama bıçak, proton terapisi ve brakiterapi mevcut buluşun multimodal terapisiyle birlikte kullanılabilir. Radyasyon tedavisi ve bileşik 10 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, glioblastoma veya beyne akciğer kanserinden metastaz yapan hastalık gibi beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılabilir. Mevcut buluşun multimodal tedavisi, akciğer kanseri, pankreas kanseri, rektal kanser, meme kanseri, sarkom, prostat kanseri, jinekolojik maligniteler ve lenfoma tedavisinde kullanılabilir. Gama bıçağı beyin metastazlarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılır. Bir uygulamada, mevcut buluşun multimodal terapisi, beyin tümörleri, prostat kanseri ve yakındaki normal dokuya toksisiteyi en aza indirmenin çok önemli olduğu tüm tümör proksimdeki hayati organları içeren kanseri tedavi etmek için proton terapisinin kullanımını içerir.

Bir uygulamada, mevcut buluşun multimodal terapisi, tedavi bileşiğinden (10) veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzundan kaynaklanan herhangi bir toksisiteye eklenmeden minimal kalıntı hastalığını ortadan kaldırır. Bir uygulamada, mevcut buluşun multimodal terapisi, prognozu iyileştirir ve/veya tedavi gören bir hastada bir hastalık durumu ile ilişkili yan etkileri azaltır.

VII. BİLEŞİK 1 TUZUNUN VE İLGİLİ ANALOGLARIN SENTEZİ

Yukarıdaki bileşik 1 ile temsil edilen bileşik aşağıda Şema 1'de gösterilen sentetik prosesle hazırlanabilir.



Şema 1

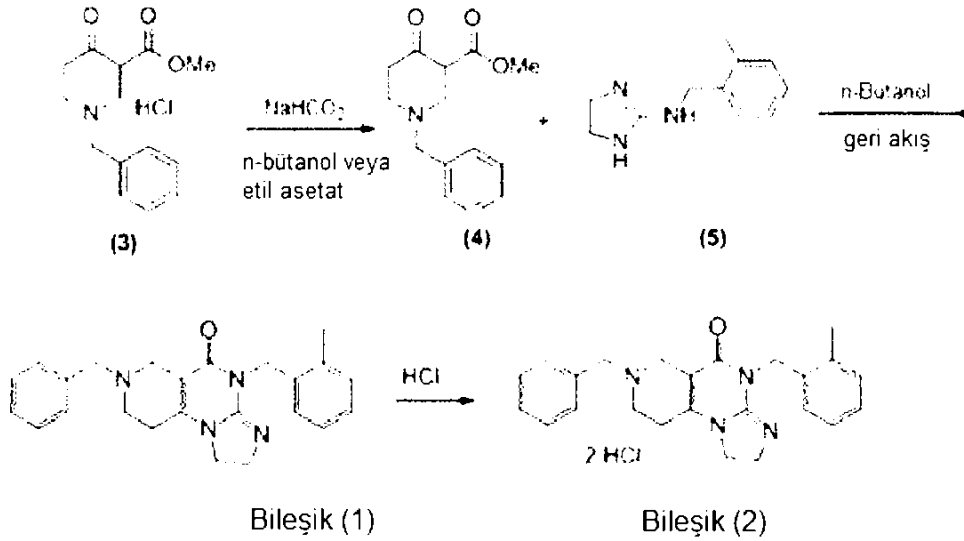
Bir uygulamada, bileşik 1'in dihidroklorür tuzunu yapmaya yönelik proses, aynı zamanda N-Benzil-3-karbometoksi-4-piperidon hidroklorür olarak da bilinen ve piyasada bulunabilen bileşik 3'ün ara ürün bileşiğiyle başlar. Bir uygulamada, sentetik proses bileşik 3'ün ara ürün bileşiğinin bir baz ile nötralize edilerek (Adım 1) bileşik 4'ün bileşiğinin, bir serbest bazın üretilmesini içerir. Bir uygulamada, sentetik proses bileşik 3'ün ara ürün bileşiğinin bir inorganik baz ile nötralize edilerek bileşik 4'ün bileşiğinin üretilmesini içerir. Bir uygulamada, sentetik proses bileşik 3'ün ara ürün bileşiğinin bir organik baz ile nötralize edilerek bileşik 4'ün bileşiğinin üretilmesini içerir. Bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda bir alkol mevcutken nötralize edilir. Bu tür bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda bir n-bütanol mevcutken nötralize edilir. Bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda en az bir organik çözücü mevcutken nötralize edilir. Bu tür bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda bir n-bütanol ve/veya etil asetat mevcutken nötralize edilir. Bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda bir baz ve en az bir organik çözücü mevcutken nötralize edilir. Bu tür bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda bir NaHCO₃ ve n-bütanol mevcutken nötralize edilir. Bir uygulamada, bileşik 3'ün ara ürün bileşiği ortamda n-bütanol ve trietil amin (Et₃N) mevcutken nötralize edilir.

Bir uygulamada, sentetik proses bileşik 4'ün bileşik 5 ile tepkimeye sokularak ara ürün bileşiği 1'in üretilmesini içerir. Bir uygulamada, Adım 2'deki tepkime bileşik 4'ün bileşik 5 ile ısıtılmasını içerir. Bir uygulamada, Adım 2'deki tepkime bileşik 4 ve bileşik 5'in ortamda bir çözücü mevcutken geri akışta ısıtılmasını içerir. Bir uygulamada, Adım 2'deki tepkime, tepkimeye oluşan su ve/veya metanolün (MeOH) uzaklaştırılması için Dean-stark tuzağının kullanılmasını içerir.

Bir uygulamada, sentetik proses bileşik 1'in bir dihidroklorür tuzunun oluşturulmasını içerir (Adım 3). Bir uygulamada, Adım 3'teki tepkime bileşik 1'in dioksan içinde HCl ile işleme tabi tutulmasını içerir. Bir uygulamada, Adım 3'teki tepkime bileşik 3'ün dioksan içinde 4N HCl ile işleme tabi tutulmasını içerir.

Bir uygulamada, sentetik proses isteğe bağlı olarak bileşik 1'in di-tuzunun yeniden kristallendirilmesini içerir.

Tercih edilen bir uygulamada, bileşik 1'in dihidroklorür tuzunun hazırlanışına yönelik sentetik proses aşağıdaki Şema 2'de gösterilmektedir.

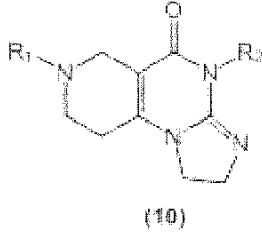


Şema 2

VIII. BİLEŞİK 1 VE İLGİLİ BİLEŞİKLERİN TÜREVLERİ VE ANALOGLARI VE TUZLARI

Bir yönüyle, mevcut buluş bileşik 1'in analoglarını ve ilgili tuzlarını ve bunları, yani bileşik 10'un bileşiğini veya bunun bir tuzunu yapmaya yönelik prosesleri içermekte olup, içerisinde R_1 ifadesi CH_2Ph 'dir ve içerisinde R_2 ifadesi $CH_2-(2,4-diF-Ph)$ 'dir.

Burada açıklandığı üzere, bileşik 1 ile ilgili bileşikler bileşik 10 yapısına sahip olup:

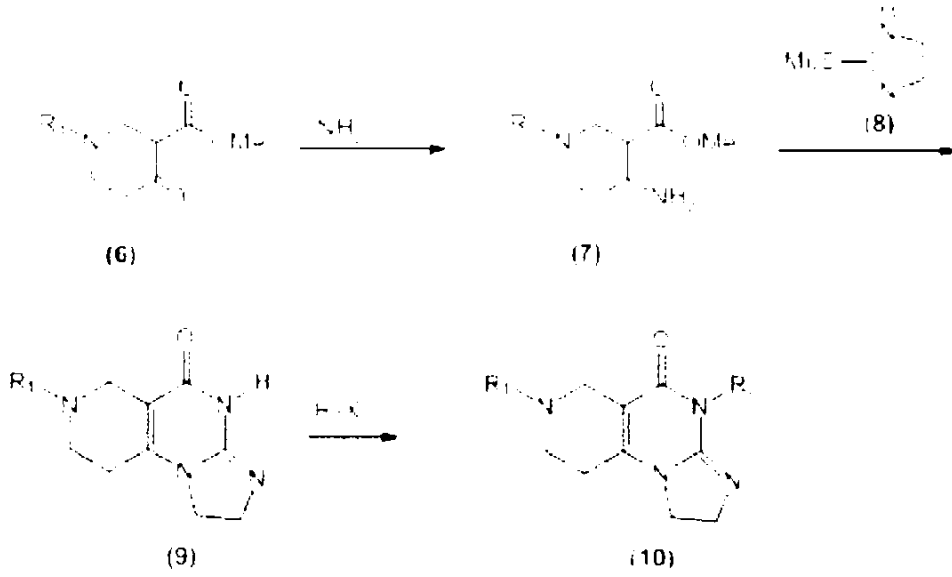


5

içerisinde R_1 ve R_2 bağımsız olarak hidrojen, alkil, sikloalkil, sikloalkilalkil, karboksil, haloalkil, alkenil, sikloalkenil, alkinil, aril, aralkil, hidroksialkil, alkoksi, ariloksi, alkoksialkil, alkoksikarbonil, aralkoksi, aralkiltiyo, alkanol, merkapt, alkiltiyo, ariltiyo, alkilsülfinil, arilsülfinil, alkilsülfonil, arilsülfonil, heteroaril, asil ve heterosikl radikallerini temsil eder.

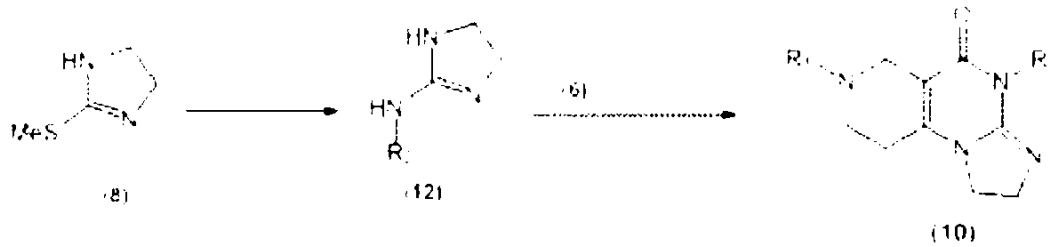
- 10 Bir başka uygulamada, bileşik 1 ile ilgili bileşikler bileşik 10 yapısına sahip olup, içerisinde R_1 ve R_2 bağımsız olarak H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkilfenil, C_{1-4} alkilfenilketon, C_{1-4} benzil-piperazin ve C_{1-4} alkiltiyenilden oluşan grup içinden seçilir, içerisinde C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkilfenil, C_{1-4} alkilfenilketon, ve C_{1-4} benzil-piperazin bileşikleri isteğe bağlı olarak C_{1-4} alkil, hidroksil veya halo ile ornatılır. Yine bir başka uygulamada, bileşik 1 ile ilgili
- 15 bileşikler bileşik 10 yapısına sahip olup, içerisinde R_1 ve R_2 ifadeleri bağımsız olarak H, CH_3 , CH_2Ph , $CH_2-((2-Cl)-Ph)$, $CH_2-(2-tiyenil)$, CH_2CH_2Ph , $CH_2CH_2(4-N-benzil-piperazin)$, $CH_2-(2,4-di F-Ph)$, $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$, $CH_2CHOHPh$ ve $(CH_2)_3CO-4F-Ph$ 'den oluşan grup içinden seçilir. Bazı uygulamalarda, R_1 ifadesi CH_2Ph 'yi temsil ettiğinde, R_2 ifadesi $CH_2-((2-CH_3)-Ph)$ 'yi temsil etmez. Mevcut buluşta, R_1 ifadesi CH_2Ph 'dir ve içerisinde
- 20 R_2 ifadesi $CH_2-(2,4-di F-Ph)$ 'dir.

Şema 3 ve 4'te gösterildiği gibi, bileşik 10, metil 1- R_1 -4-okso-3-piperidinkarboksilat (6) ile başlayarak veya bileşik 12'yi bileşik 6 ile reaksiyona sokarak sentezlenebilir.



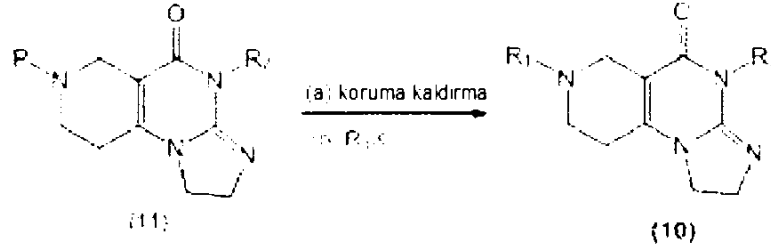
Şema 3

Şema 3'te bileşik 10'un bileşik 6'dan başlanarak sentezlenmesi gösterilmektedir. Bir uygulamada, Şema 3'te gösterildiği gibi, bileşik 6, amonyak ile tepkimeye sokularak 4-amino-3-piridinkarboksilik asit ester metil ester (7) (veya metil 4-amino-1-R₁-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinkarboksilat) bileşiğine dönüştürülmektedir. Bir uygulamada, bileşik 7 (veya 4-amino-3-piridinkarboksilik asit ester metil ester (7)) 2-(metilsülfanil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (8) ile işleme tabi tutularak bileşik 9 elde edilir ve bu da daha sonra içerisinde R₂ ifadesinin yukarıda tanımlandığı gibi olduğu ve X ifadesinin bir halojen veya eşdeğer bir ayrılan grup olduğu R₂X ile alkileştirildiğinde bileşik 10'u R₂ ornatığı için farklı değerlerle üretir.



Şema 4

Şema 4'te, bileşik 6 ve bileşik 12'den başlanarak bileşik 10'un sentezi gösterilmektedir. Bir uygulamada, Şema 4'te gösterildiği gibi, bileşik 12, bileşik 8'den hazırlanır. Bir uygulamada, bileşik 12, bileşik 6 ile işleme tabi tutularak, R₂ ornatığı için farklı değerlerle bileşik 10 üretilmiştir.



5

Şema 5

Şema 5'te bileşik 10'un bileşik 11'den başlanarak sentezlenmesi gösterilmektedir. Bir uygulamada, Şema 5'te gösterildiği gibi, halka pozisyonu 7'deki N atomunda bir azot koruyucu gruba (P) sahip olan bileşik 11'in ilk önce koruması kaldırılmış ve ardından içerisinde R₁ ifadesinin yukarıda tanımlandığı gibi olduğu ve X ifadesinin bir halojen veya eşdeğer bir ayrılan grup olduğu R₁X ile alkileştirilmiş olup, böylece bileşik 10, R₁ ornatığı için farklı değerlerle üretilir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10 bir tuz biçiminde, örneğin bir 2 TFA tuzu veya 2 HCl tuzu biçiminde hazırlanabilir. Bazı uygulamalarda, bileşik 10, yukarıda tarif edilen Şema 2'ye benzer bir şema izlenerek bir 2 HCl tuzu olarak hazırlanabilir.

15

BİLEŞİK 10 ÖRNEKLERİ

No.	ONC Numarası	R ₁	R ₂
1	ONC201	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
13		CH ₂ Ph	CH ₃
14	ONC902	CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-Cl)-Ph)

No.	ONC Numarası	R ₁	R ₂
15	ONC903	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2-tiyenil)
16	ONC904	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph
17	ONC905	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ (4-N-benzil-piperazin)
18	ONC906	CH ₂ Ph	CH ₂ -(2,4-di F-Ph)
19	ONC907	H	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
20	ONC908	CH ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
21	ONC909	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
22		CH ₂ CH ₂ -(4-N-benzil-piperizin)	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
23		CH ₂ CHOHPh	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
24		(CH ₂) ₃ CO-4F-Ph	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
32	ONC910 (PV 03171)	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)
33	ONC911 (PV 03172)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ -((2-CH ₃)-Ph)

IX. ÖRNEKLER

Aşağıda verilen açıklama ve spesifik örneklerin sadece açıklama amaçlı olduğu anlaşılmalıdır. Örnek 1 ila 2, bileşik 1'den başlanarak bileşik 1'in dihidroklorür tuzunun sentezini içerir. Bu örneklerde ve uygulama boyunca, bileşik 1'in dihidroklorür tuzu, bileşik 2 olarak adlandırılır. Aşağıda tarif edilenlerin haricindeki ilave bileşikler yukarıda tarif edilen tepkime şemaları veya bunların uygun varyasyonları veya modifikasyonları kullanılarak hazırlanabilir.

Örnek 1 2-Klorobenzilamino-2-imidazolin hidriyodür sentezi

2-metiltiyo-2-imidazolin hidriyodür (244 mg, 1.00 mMol) bileşiğinin kuru dioksan (2.0 mL) içinde karıştırılan bir çözeltisine 2-klorobenzilamin (141 mg, 1.0 mMol) eklenmiştir. Tepkime karışımı 90 dakika boyunca 70 °C'de argon atmosferi altında karıştırılmıştır.

- 5 Çözelti oda sıcaklığına soğutulmuş, sinterlenmiş bir huni üzerinde filtrelenmiş, soğuk dioksan (2 mL) ile yıkanmış ve vakum altında kurutulmuştur. Beyaz katı madde 4•HI ($R_2=2$ -klorobenzil) elde edilmiş (242 mg, %72) ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Örnek 2 2-Klorobenzilamino-2-imidazolin sentezi

- 10 2-klorobenzilamino-2-imidazolin hidriyodür (242 mg, 0.72 mMol) bileşiğinin su (3 mL) içinde karıştırılan bir çözeltisine 1.0 N sodyum hidroksit (2 mL) bileşiği 7 °C'de eklenmiştir. Tepkime karışımı 30 dakika boyunca 7 °C'de argon altında karıştırılmıştır. Ardından metilen klorür (5 mL) eklenmiş ve karışım 5 dakika daha karıştırılmıştır. Tepkime karışımı metilen klorürle (2X 2.5 mL) ekstrakte edilmiştir. Organik katman
15 susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. Elde edilen serbest baz (150 mg, %100) viskoz bir sıvı biçiminde elde edilmiş ve bir sonraki tepkimede daha fazla saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. MS(ESI) 210(M+H).

Örnek 3. Metil-1-benzil 4-okso-3-piperidin karboksilat (Bileşik (6)) sentezi.

- Metil-1-benzil 4-okso-3-piperidin karboksilat hidroklorür (5.7 g, 20 mMol) bileşiğinin etil
20 asetat (50 mL) içindeki bir karışımına trietilamin (6 mL) 7 °C'de eklenmiştir. Tepkime karışımı 30 dakika boyunca 7 °C'de argon atmosferi altında karıştırılmıştır. Tepkime karışımı etil asetatla ekstrakte edilmiş (2x50 mL) ve suyla yıkanmıştır (50 mL). Organik katman susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. Elde edilen viskoz bir yağ biçimindeki serbest baz artık madde (5, $R_1=$ benzil) bir sonraki
25 tepkimede daha fazla saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır MS(ESI) 248(M+H)

Referans Örnek 4 ONC902 (Bileşik (14)) sentezi

2-klorobenzilamino-2- imidazolin (150 mg, 0.72 mMol), metil 1-benzil 4-okso-3-piperidin karboksilat (5, $R_1=$ benzil) (195 mg, 0.79 mMol) bileşiklerinin 1-bütanol (2 mL) içindeki bir çözeltisine PPTS (10 mg) eklenmiş ve karışım oda sıcaklığında 48 saat boyunca

kariştırılmıştır. Ardından, tepkime karişımı 125 °C ila 130 °C'de 2 saat boyunca geri akışa tabi tutulmuştur. Çözücüler vakum altında uzaklaştırılmış, etil asetatla ekstrakte edilmiş (10 mL), doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (2 x 10 mL) ve suyla (10 mL) yıkanmıştır. Organik katman susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. İşlenmemiş serbest baz RP HPLC (%10-%40 asetonitril/su) ile saflaştırılarak ONC902 TFA tuzunu beyaz bir katı madde biçiminde vermiştir (228 mg, %50 verim) MS(ESI) 407 (M+H).

Aynı proses farklı benzilaminlerle başlanarak kullanılmış ve çeşitli analoglar, örn. ONC903, 904, 905 (referans bileşikler) ve 906 (mevcut buluşun bileşiği) hazırlanmıştır.

10 Referans Örnek 5 ONC907 (Bileşik (19)) sentezi

%60 sodyum hidritin (3.5 g, 88 mMol) kuru tolüen (50 mL) içindeki bir süspansiyonuna, dimetil karbonat (4.32 g, 48.0 mMol) 0.5 saatte oda sıcaklığında bir azot atmosferi altında damlatılarak eklenmiştir. Birkaç damla metanol eklendikten sonra, 1-tert-bütoksikarbonil-4-piperidon (4.8 g, 24 mmol) bileşiğinin kuru tolüen (20 mL) içinde çözüldürölmüş olan bir çözeltisi tepkime karişımına damlatılarak eklenmiş ve bu sırada 1 saat boyunca 80 °C'de kariştırılmıştır. Tepkime karişımı 3 saat boyunca aynı sıcaklıkta kariştırılmış ve ardından 0 °C'ye soğutulmuş (buz banyosu) ve asetik asit ile pH 6-6.5'e ayarlanmıştır. Elde edilen soğuk karişım su ile seyreltilmiş (10 mL) ve sodyum hidroksit çözeltisiyle pH 8'e ayarlanmıştır. Tolüen katmanı ayrılmış ve sulu katman tolüenle (20 mL) ekstrakte edilmiştir. Birleştirilen organik katman susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuş ve düşük basınç altında konsantre edilmiştir. Bileşik vakum içinde kurutularak metil-1-tert-bütoksikarbonil-4-okso-3-piperidin karboksilat (5.0 g, %80) elde edilmiştir. Elde edilen bileşik herhangi bir başka saflaştırma olmadan bir sonraki tepkimeye taşınmıştır.

1-bütanol (2 mL) içinde 2-metilbenzilamino-2-imidazolin (190 mg, 1 mmol), metil 1-tert-bütoksikarbonil-4-okso-3-piperidin karboksilat (315 mg, 1.1 mmol) içine PPTS (10.0 mg) eklenmiş ve karişım oda sıcaklığında 48 saat kariştırılmıştır. Ardından, tepkime karişımı 125 °C ila 130 °C'de 2 saat boyunca geri akışa tabi tutulmuştur. Çözücüler vakum altında uzaklaştırılmış, etil asetatla ekstrakte edilmiş (10 mL), doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (2 x 10 mL) ve suyla (10 mL) yıkanmıştır. Organik katman susuz

Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. İşlenmemiş malzeme diklorometan içinde %10 trifloroasetik asitle yarılmış, RP HPLC (%10-%40 asetronitril/su) ile saflaştırılmış ve ONC907 (262 mg, %50) TFA tuzunu beyaz bir katı madde biçiminde vermiştir MS(ESI) 297 (M+H).

5 Referans Örnek 6 ONC909 (Bileşik 21) Sentezi

ONC907 (100 mg, 0.2 mmol), feniletil bromür (55.0 mg, 0.28 mMol) ve potasyum karbonat (150 mg, 1.0 mmol) bileşiklerinin N,N-dimetilformamit (3 mL) içindeki bir karışımı 12 saat boyunca 70 °C'ye ısıtılmıştır. Çözücüler vakum altında uzaklaştırılmış, etil asetatla ekstrakte edilmiş (10 mL), suyla yıkanmıştır (5 mL). Organik katman susuz

10 Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. İşlenmemiş serbest baz RP HPLC (%10-%40 asetronitril/su) ile saflaştırılarak ONC909 (62 mg, %50) TFA tuzu beyaz bir katı madde biçiminde elde edilmiştir MS(ESI) 401 (M+H).

Referans Örnek 7 ONC908 (Bileşik 20) Sentezi

2-metilbenzilamino-2-imidazolin (190.0 mg, 1.0 mmol), metil 1-metil 4-okso-3-piperidin karboksilat (185.0 mg, 1.0 mMol) bileşiklerinin 1-bütanol (2.0 mL) içindeki bir çözeltisine PPTS (10.0 mg) eklenmiş ve karışım oda sıcaklığında 48 saat boyunca karıştırılmıştır. Ardından, tepkime karışımı 125 °C ila 130 °C'de 2 saat boyunca geri akışa tabi tutulmuştur. Çözücüler vakum altında uzaklaştırılmış, etil asetatla ekstrakte edilmiş (10 mL), doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (2 x 10 mL) ve suyla (10 mL) yıkanmıştır.

20 Organik katman susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş, filtrelenmiş ve buharlaştırılmıştır. İşlenmemiş serbest baz HPLC %10-%40 asetronitril ve su ile saflaştırılarak ONC908 (270.0 mg., %50) TFA tuzu beyaz bir katı madde biçiminde elde edilmiştir MS(ESI) 311 (M+H).

Referans Örnek 8 ONC201 Sentezi (Bileşik 1)

25 2 L'lik yuvarlak tabanlı deney tüpü içinde karıştırılan 800 mL'lik doymuş NaHCO₃ bileşiğine, bileşik (3) (239.7 g, 0.845 mol, 1.6 ekv) porsiyonlar halinde eklenmiştir. Elde edilen karışıma n-bütanol (500 mL) eklenmiş ve karışım 30 dakika boyunca karıştırılmış ve ardından bir ayırma hunisine aktarılmıştır. Bileşik 4'ü içeren organik faz ayrılmış ve mekanik karıştırma, N₂ girişi, bir termokupl, bir yoğunlaştırıcı ve

bir Dean-Stark tuzağı ile donatılmış olan 2 L'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir deney tüpüne aktarılmıştır. Bileşik (5) (100 g, 0.528 mol, 1 ekv) ve piridinyum p-tolüensülfonat (PPTS) (6.63 gm 0.026 mol, %5 mol) deney tüpünün içeriğine eklenmiştir. Elde edilen karışım 6 saat boyunca geri akışa ısıtılmıştır. Tepkime karışımındaki su gereken şekilde Dean-Stark tuzağına ayrılmıştır. Geri akış sıcaklığı 93 °C'den 118 °C'ye yükselmiştir. Tepkimenin ilerlemesi HPLC ile izlenmiştir. HPLC'de bileşik 1'in pik alanı reaksiyon süresi ile sabit kaldığında, reaksiyon durdurulmuştur.

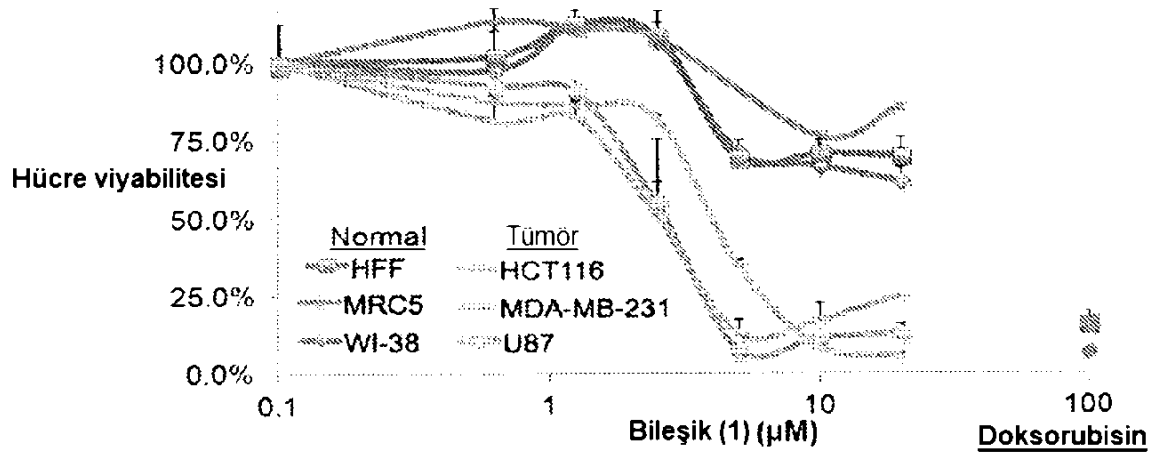
Referans Örnek 9 ONC201'in Di-Tuzunun Sentezi (Bileşim (2))

Bileşiğin (1) izolasyonu olmadan, Örnek 8'den elde edilen reaksiyon karışımı, 500 mL suyla yıkanmış ve metil tert-bütül eter (MTBE) (800 mL) ile seyreltilmiştir. Organik faz su (500 mL x 2) ile yıkanmış ve mekanik karıştırma, N₂ girişi, bir termokupl, bir yoğunlaştırıcı ve bir Dean-Stark tuzağı ile donatılmış 3 L'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir şişeye aktarılmıştır. Tepkime karışımı karıştırılırken, HCl eklenmesinin ardından tepkime karışımından artık hiçbir katı madde çökelmeye kadar dioksan-MTBE çözeltisinin içine 1 N HCl damlatılarak eklenmiştir (dioksan: 300 mL, 1.2 mol, 2.27 ekivalan; MTBE: 1200 mL içinde 4 N HCl). Tepkime karışımı 2 saat 60-65 °C'de geri akışa ısıtılmıştır. Su, gerektiği şekilde Dean-Stark tuzağına ayrılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katı çökelti, sinterlenmiş bir cam huni içinden süzölmüş ve sırasıyla n-bütanol-MTBE (1:2, 600 mL) ve MTBE (600 mL) ile yıkanmıştır. Katı madde, 200 g sarı bir katı verecek şekilde vakumlu fırında gece boyunca (16 saat) 65 °C'de kurutulmuştur.

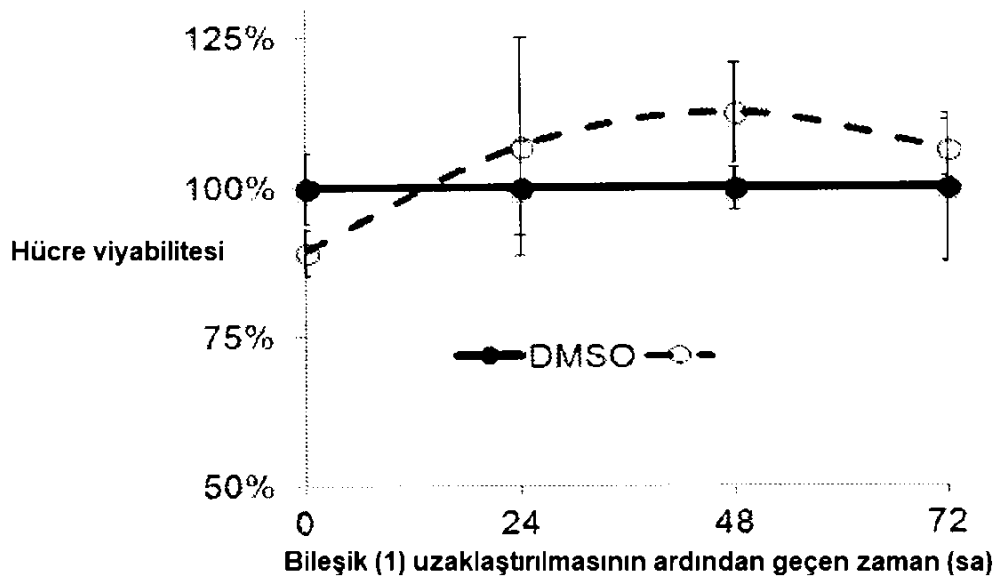
Mekanik karıştırıcı, N₂ girişi, bir termokupl ve bir yoğunlaştırıcı ile donatılmış 2 L'lik üç boyunlu yuvarlak tabanlı bir şişeye, yukarıdaki katı (200 g) madde, ardından etanol (1000 mL) ilave edilmiştir. Karışım 2 saat 78 °C'de geri akışa ısıtılmıştır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra katı madde sinterlenmiş bir cam huni içinden süzölmüş ve etanolle (200 mL x 3) yıkanmıştır. Islak katı madde, artık çözücü madde spesifikasyona ulaşana kadar vakumlu fırında 85 °C'de 3 gün boyunca kurutulmuştur. 120 g bileşik 2, %49 verimle ve %99.7 HPLC saflığıyla beyaz bir katı madde biçiminde elde edilmiştir.

Teknikte uzman kişiler tarafından yukarıda gösterilen ve açıklanan örnek düzenlemelerde değişiklik yapılabileceği takdir edilecektir. Bu nedenle, mevcut buluşun

gösterilen ve açıklanan örnek uygulamalarla sınırlı olmadığı, ancak istemlerde tanımlandığı gibi mevcut buluşun kapsamı dahilindeki değişiklikleri kapsamaması amaçlanmıştır.



ŞEKİL 1



ŞEKİL 2