

## ÖZET

### WNT/BETA -KATENİN SİNYAL YOLAĞI AKTİVATÖRLERİ OLARAK GAMMA-DİKETONLARI

5

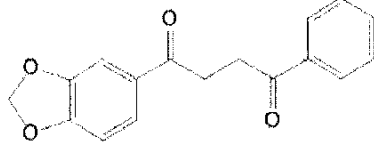
Mevcut tarifname, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalini aktive eden ve böylece osteoporoz ve osteoartropati; cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileşmesi, kraniyofasiyal kusurları, onkolitik kemik hastalığı, Parkinson hastalığını, felçleri, iskemik serebral hastalığını, epilepsiyi, Alzheimer hastalığını, depresyonu, bipolar rahatsızlığı, şizofreniyi içeren merkezi sinir sisteminin farklılaşması ve gelişimi ile ilgili travmatik beyin zedelenmeleri veya omurga zedelenmeleri, beyin atropisi/nörolojik rahatsızlıklar; koklear saç hücresi kaybı gibi otik rahatsızlıklar; gibi otik rahatsızlıklar; yaş ile ilgili maküler dejenerasyon, diyabetik maküla ödemi veya retinitis pigmentosa gibi göz hastalıkları ve saç dökülmesi gibi kök hücrenin farklılaşması ve büyümesi ile ilgili hastalıklar, hematopoez ile ilgili hastalıklar ve doku rejenerasyonu ile ilgili hastalıklar gibi sinyal iletimi ile ilgili hastalıkları tedavi eden veya önleyen  $\gamma$ -diketonları veya bunların analoglarını sağlar.

10

15

## İSTEMLER

1. Aşağıdaki formülün bir bileşiğidir:



5

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzudur.

2. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği istem 1'e göre bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekspiyanı içermesidir.
3. Bir hastada bir rahatsızlık veya hastalığın tedavi edilemesinde kullanılmaya yönelik istem 1'e göre bir bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın nörodejeneratif hastalık, göz hastalığı, osteoporoz, osteoartropati, cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileştirme, oral mukozit, gastrointestinal mukozit, kraniyofasiyal kusurlar ve onkolitik kemik hastalığını içeren bir gruptan seçilmesidir.
4. İstem 3'e göre kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın bir nörodejeneratif hastalık olmasıdır, burada nörodejeneratif hastalık aşağıdakilerden seçilir: Parkinson hastalığı, felç, spinal kord hasarı, iskemik beyinsel hastalık, epilepsi, Alzheimer hastalığı, bunama, depresyon, bipolar rahatsızlık ve şizofreni.
5. İstem 3'e göre kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın bir göz hastalığı olmasıdır, burada göz hastalığı bunlardan seçilir: ıslak yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kuru yaşa bağlı maküler dejenerasyon, coğrafi atrofi, diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retina ven tıkanıklığı, prematürite retinopatisi, retinitis pigmentosa, retinopatiler, Leber konjenital amorozisi ve glom.

6. İstem 3'e göre kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın osteoporoz, osteoartropati, cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileştirme, oral mukozit, gastrointestinal mukozit, kraniyofasiyal kusurlar ve onkolitik kemik hastalığını içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 5
7. Bir hastada kök hücrelerin büyümesi ve farklılaşması ile ilgili bir rahatsızlık veya hastalığın tedavi edilmesinde kullanıma yönelik istem 1'e göre bileşik veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın saç dökülmesi, hematopoez ile ilgili hastalıklar, doku rejenerasyonu ile ilgili hastalıklar ve gelişimdeki anormallikler, kök hücre farklılaşması ve hücre proliferasyonu ile ilişkili diğer hastalıkları içeren bir gruptan seçilmesidir.
- 10
8. İstem 7'ye göre kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği rahatsızlık veya hastalığın saç dökülmesi olmasıdır.
- 15
9. İstemler 3 ila 8'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşik olup, özelliği hastanın insan olmasıdır.

**TARİFNAME**  
**WNT/BETA -KATENİN SİNYAL YOLAĞI AKTİVATÖRLERİ OLARAK GAMMA-**  
**DİKETONLARI**

**5 ALT YAPI**

**Teknik Saha**

Bu tarifname, bir veya daha fazla Wnt proteininin aktivatörleri ve aynısını içeren  
 10 bileşimler dahil olmak üzere, Wnt yolağındaki bir veya daha fazla proteinin aktivatörü  
 olan, formül I'e ait bir bileşim veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ile  
 ilgilidir. Daha çok özellikle bu, osteoporoz ve osteoartropati; cam kemik hastalığı; kemik  
 kusurları; kemik kırıkları; diş ve diş eti hastalıkları; otoskleroz; yara iyileştirme; oral  
 mukozit; gastrointestinal mukozit; kraniyofasiyal kusurlar; onkolitik kemik hastalığı;  
 15 travmatik beyin veya omurga yaraları; Parkinson hastalığı, felçler, spinal kord hasarı,  
 iskemik beyinsel hastalık, epilepsi, Alzheimer hastalığı, bunaklık, derpresyon, bipolar  
 rahatsızlık ve şizofreni dahil olmak üzere merkezi sinir sisteminin gelişimi ve  
 farklılaşması ile ilişkili beyin atrofi/nörolojik rahatsızlıklar; koklear saç hücresi kaybı  
 gibi otik rahatsızlıklar; yaş ile ilgili maküler dejenerasyon, coğrafik atrofi, diyabetik  
 20 retinopati, diyabetik makula ödemi, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retinal ven  
 tıkanıklığı, prematüre retinopatisi, retinitis pigmentosa, retinopatiler, Leber konjenital  
 amorozisi ve glokom gibi göz hastalıkları; ve saç dökülmesi gibi kök hücrenin gelişimi  
 ve farklılaşması ile ilişkili hastalıklar, hematopoiez ile ilişkili hastalıklar ve doku  
 dejenerasyonu ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanıma yönelik formül I'e ait bileşim  
 25 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile ilgilidir.

**Alt yapı**

*Wnt/β*-katenin sinyal yolağı bir çok biyolojik prosese dahil edilir. Örneğin, *Wnt/β*-katenin  
 30 yolağının anormal bir şekilde aktivasyonu, çeşitli insan kanserlerinin gelişimi ve kök  
 hücrelerin anormal gelişimi ve kök hücrelerin olağan dışı gelişimi ve işlev görmesine  
 neden olan hastalıklar da dahil olmak üzere birçok fenotipe yol açmıştır [*Oncogene*  
 (2009), 28(21), 2163-2172; *Cancer Cell* (2008), 14(6), 471-484; *American Journal of*  
*Pathology* (2003), 162(5), 1495-1502]. *Wnt/β*-katenin sinyal yolağının kronik  
 35 aktivasyonu, yüksek kemik kütlesi sendromu, sklerostoz, kolorektal karsinomalar,

hepatoselüler karsinomalar (HCC'ler), ovaryen, uterin, pankreatik karsinom ve melanomlar dahil olmak üzere çeşitli insan malignitelerinin gelişiminde ilişkisi olmuştur [BioEssays (1999) 21(12), 1021-1030; Cell (2000), 103(2), 311-320; Genes Dev. (2000), 14(15), 1837-1851]. *Wnt/β*-katenin yolağı pek çok sayıda büyüme ve gelişim

5 prosesinde yer aldığından, *Wnt/β*-katenin sinyal iletim sisteminde yer alan proteinlerin mutasyonu aynı zamanda, gelişim anormallikleri, saç kökü morfogenezi, kök hücre farklılaşması, kemik oluşumu ve hücre proliferasyonu gibi çeşitli insan hastalıkları ile ilintilidir.

10 *J. Chem. Research (s)*, 1998, 136 - 137, iki farklı aril grubuna sahip furoilignanlara hızlı bir sentetik yolu açıklar. Özellikle 3,4-dimetil-2-piperonil-5-veratrifuran, ana adımlar olarak palladyum oksit ile bir alilik hidroksi grubunun seçici indirgeyici değişimi ve bir 1,4-diketonu karşılamak üzere bir bromo-β-okso ester ile bir diğer β-okso ester sodyum tuzunun çapraz bağlaşımı kullanılarak piperonal ve vanilinden sentezlenmiştir.

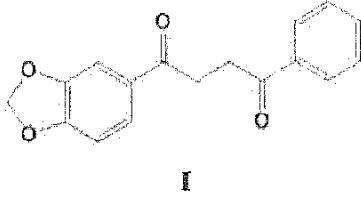
15 *Phytochemistry*, 1984, Vol. 23, No. 11, pages 2647 - 2652 *Virola sebifer*adan diğer lignoidleri açıklar. Özellikle 2,3-dibenzilbutanlar, tetralin ve naftalin neolignanlar ile birlikte *Virola sebifera* meyvelerinden izole edilmiştir.

20 US 2012/0046320 *Wnt/β*-katenin sinyallemesini aktive eden ve böylece sinyal iletimi ile ilişkili hastalıkları tedavi eden veya önleyen β-diketonlar, γ-diketonlar veya γ-hidroksiketonlar veya bunların analoglarını açıklar.

### KISA AÇIKLAMA

25 Burada açıklanan bazı düzenlemeler, bir γ-diketon çekirdeğini içeren bir *Wnt/β*-katenin sinyal yolağı aktivatörünü içerir. Burada açıklanan bazı düzenlemeler, burada açıklanan bileşimi içeren farmasötik bileşikler ve burada sağlanan bileşimin kullanımını içerir.

30 Burada açıklanan bir *Wnt/β*-katenin sinyal yolağı aktivatörünün bir düzenlemesi Formül I'in bir bileşimini:



veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

- 5 Bazı düzenlemeler Formül I'in bileşiğinin stereoizomerlerini içerir.

Burada, Formül I'in bir bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı, seyrelticiyi veya ekspiyanı içeren farmasötik bileşimler sağlanır.

- 10 Mevcut tarifnamenin bazı düzenlemeleri, Formül I'in bileşiğini hazırlamaya yönelik yöntemleri içerir.

Yukarıdaki genel açıklamanın ve aşağıdaki detaylı açıklamanın sadece örnek ve açıklama niteliğinde olduğu ve istemlerde bahsedildiği üzere buluş için kısıtlayıcı

- 15 olmadığı anlaşılabacaktır.

### DETAYLI AÇIKLAMA

- 20 Burada *Wnt*/β-katenin sinyal yolağını aktive edebilen bir γ-diketonu sağlanır. *Wnt*/β-katenin sinyal yolağının, merkezi sinir sistemine, kemik oluşumuna, saç kökü gelişimine ve rejenerasyonuna ve kök hücre büyümesi, bakımı ve farklılaşmasının uyarımına yönelik olarak sinir hücrelerinin farklılaşmasında ve gelişiminde bir rol oynadığı bulunmuştur.

- 25 Mevcut tarifname, omurgalı bir hastada hücre veya doku rejenerasyonunu arttırmada kullanıma yönelik olarak formül I'in bir bileşimi ile ilgilidir. Tarifname, omurgalı bir hastada in vivo embriyonik ve/veya yetişkin kök hücrelerinin, öncül hücrelerin, mezenkimal öncül/kök hücrelerin veya farklılaştırılmış hücrelerin aktivitesinin artırılmasında kullanıma yönelik formül I'e göre bir bileşiği ile ilgilidir. Bazı
- 30 düzenlemelerde, kök hücre veya öncül hücre popülasyonunun artırılmasında kullanıma yönelik formül I'in bir bileşiği, omurgalı bir denekte hasar görmüş dokuyu tamir etmek veya bunu yenisiyle değiştirmek üzere kullanılabilir, burada hücre veya

doku rejenerasyonu kemikte, kondrositte/kıkırdakta, kasta, iskelet kasında, kalp kasında, pankreatik hücrelerde, endotelial hücrelerde, vasküler endotelial hücrelerde, yağ hücrelerinde, karaciğerde, ciltte, bağ dokuda, hematopoietik kök hücrelerinde, neonatal hücrelerinde, göbek kordonu kanı hücrelerinde, fetal karaciğer hücrelerinde, yetişkin hücrelerinde, kemik iliği hücrelerinde, periferik kan hücrelerinde, eritroid hücrelerde, granülosit hücrelerinde, makrofaj hücrelerinde, granülosit-makrofaj hücrelerinde, B hücrelerinde, T hücrelerinde, multipotent karışık soy koloni tiplerinde, embriyonik kök hücrelerde, mezenkimal öncül/kök hücrelerde, mezodermal öncül/kök hücrelerde, nöral öncül/kök hücrelerde veya sinir hücrelerinde meydana gelir.

10

### **Saç Büyümesi**

Formül I'e göre bir bileşik içeren bileşimler saç büyümesini arttırmak üzere kullanılabilir.

15 "Saç büyümesinin teşvik edilmesi", saçların büyümesinin sürdürülmesine, indüklenmesine, uyarılmasına, hızlandırılmasına ve canlandırılmasına refere eder.

Mevcut tarifnamenin bileşiği, memelilerde alopesi tedavisinde kullanıma yönelik olabilir ve buna bağlı olarak, saç büyümesini teşvik etmek, arttırmak veya buna yardımcı olmak üzere kullanılabilir. Hastalar erkek veya kadın olabilir. Alopesi terimi, saç miktarındaki bir kaybın veya azalmanın yanı sıra, tipik olarak saç büyümesini sergileyen ciltte saçın tam bir yokluğuna da refere eder. Erkek tipi kellik, kemoterapi ile indüklenmiş saç dökülmesi, doğuştan alopesi ve saçkıran da dahil olmak üzere, insanlarda alopesinin birçok tipi ve nedeni bilinmektedir. Alopesinin tedavi edilmesi, azaltılmış veya düzensiz saç büyümesine sahip olan cildin tedavisinin yanı sıra, tam bir saç büyümesi yokluğuna sahip cildin tedavisini içerebilir. Başarılı tedavi, saç sayısının artışı ile sonuçlanır.

Tarifnameye göre tedavi edilecek olan hastalar, köpekler, kediler, fareler, sıçanlar, keçiler, lamalar, vizonlar, foklar, kunduzlar, kakımlar ve koyunlar gibi diğer memeli hastaların yanı sıra insan hastalarını da içerir. Hastalar, örneğin yün gibi saç veya deri üretimini arttırmak üzere saç büyümesinin artırılması veya saç dökülmesine yönelik tedavi edilebilir

"Alopesinin tedavi edilmesi", (i) alopesiye yatkın olabilen bir hayvanda alopesinin önlenmesine, (ii) alopesinin inhibe edilmesine, geciktirilmesine veya azaltılmasına, (iii)

saç büyümesinin teşvik edilmesine ve/veya (iv) saç döngüsünün anajen fazının uzatılmasına refere eder.

5 Mevcut tarifname ile uyumlu olarak saç büyümesinin arttırılmasında kullanıma yönelik Formül I'in bir bileşiği veya bunun farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzu memelilerin derisine etkili bir miktarda uygulanabilir. Örneğin, bileşik bir insan kafa tasına uygulanabilir.

### **Koklear saç hücre kaybı**

10

Formül I'e göre bir bileşik içeren bileşimler kayıp veya zarar görmüş algılayıcı saç hücrelerinin rejenerasyonunun arttırılması amacıyla kullanılabilir.

15 "Algılayıcı saç hücrelerinin rejenerasyonunun arttırılması" algılayıcı saç hücrelerinin sürdürülmesine, indüklenmesine, uyarılmasına, hızlandırılmasına veya canlandırılmasına refere eder.

20 Mevcut tarifnamenin bileşiği, memelilerde presbikuzi tedavisinde faydalıdır ve buna bağlı olarak, koklea saç hücrelerinin büyümesini teşvik etmek, arttırmak veya buna yardımcı olmak üzere kullanılabilir. Memeli koklear saç hücreleri, anatomik olarak ve fonksiyonel olarak iki ayrı türdedir: dış ve iç saç hücreleri. Hastalar erkek veya kadın olabilir. Presbikuzi yaşlanmanın bir sonucu olarak, yüksek sese maruz kaldıktan sonra veya belirli sağlık durumları veya tıbbi ilaçların bir semptomu olarak meydana gelen yavaş işitme kaybından kaynaklanabilir. Presbikuzinin birçok türü ve sebebi, örneğin 25 arteriyoskleroz (kokleanın vaskülaritesini azaltabilir, böylece oksijen tedarikini azaltır), diabetes mellitus (kokleanın kan damarlarında endotelial proliferasyon ve vaskulite sebep olabilir, böylece kan akışını azaltır), kötü beslenme (doymuş yağın arttırılmış alımı aterosklerotik değişimleri arttırabilir), stres, kalp hastalığı, diyabet damar komplikasyonları, yüksek tansiyon, sigara içme (kan damarlarında aterosklerotik 30 değişimleri ortaya çıkardığı kabul edilmiştir) ve viral veya bakteriyel enfeksiyonlar dahil olmak üzere insanlarda bilinir. Bir semptom olarak presbikuziye sebep olabilen ilaçlar, tıbbi ilaçlar, maddeler veya toksinler örneğin, aminoglikosidler (gentamisin, streptomisin, vb.) ve diğer antibiyotikler (makrolitler ve vankomisin), antinoplastik ajanlar (platinyum bazlı bileşikler sisplatin ve karboplatin), salisilatlar (aspirin), kinin ve 35 kıvrım diüretikleri (etakrinik asit, furosemit, bumetanid, vb.) içerir.

Presbikuzinin tedavi edilmesi ifadesi, hem tamamen işitme kaybına sahip hem de kısmi işitme kaybına sahip hastaların tedavisine refere eder. Başarılı tedavi, bir hastanın işitmesinde bir ilerleme ile sonuçlanır.

- 5 Mevcut tarifname ile uyumlu olarak algılayıcı saç hücrelerinin rejenerasyonunun artırılmasında kullanıma yönelik bir bileşiği veya bunun farmakolojik olarak kabul edilebilir bir tuzu memelilerin kulağına etkili bir bileşikte uygulanabilir. Örneğin bileşik, iç kulağa veya yuvarlak pencereci membrana veya yuvarlak pencereci membranın yakınına intratimpanik enjeksiyon aracılığıyla uygulanabilir.

10

### **Nörolojik Rahatsızlık**

Mevcut tarifnameye göre bileşik, nöral kök hücrelerinin hücreci geleceğini modüle edebilir ve bu nöral öncüllerinin fonksiyonel nöronlara ve glial hücrelere farklılaşmasını teşvik edebilir.

15

Formül I'e göre bir bileşiği içeren bileşimler, nörodejeneratif hastalıkları tedavi etmek üzere kullanılabilir.

- 20 Nörodejeneratif hastalıkların sınırlayıcı olmayan örnekleri, Alzheimer hastalığı, şizofreni veya şizo-duygusal rahatsızlık, bipolar rahatsızlık veya tek kutuplu rahatsızlık, depresyon, madde kötüye kullanımı, nörodejeneratif hastalık, otizm veya otizm spektrum rahatsızlığı veya omurilik zedelenmeleri veya beyin zedelenmeleri gibi nöral hasardan kaynaklanan bir rahatsızlığı içerir. Nörodejeneratif hastalık, örneğin, 25 amiyotrofik lateral skleroz (Lou Gehrig hastalığı) veya Parkinson hastalığı olabilir.

Nörodejeneratif hastalıkların kısıtlayıcı olmayan diğer örnekleri, bunlarla kısıtlı olmamak üzere ıslak yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kuru yaşa bağlı maküler dejenerasyon, coğrafi atrofi, diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retina ven tıkanıklığı, prematürite retinopatisi, retinitis pigmentosa, retinopatiler, Leber konjenital amorozi ve glokomu içeren göz hastalıklarını içerir.

30

Tarifname aynı zamanda, travmatik zedelenme veya felçten kaynaklanan beyin zedelenmesinin tedavisinde kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşiğini sağlar.

Tarifnamenin bir diğer açısı, nöral progenitör proliferasyonu ve farklılaşmasının artırılmasında kullanıma yönelik Formül I'in bir bileşiğidir.

5 Bir açıda tarifname, sinir jenerasyonunun artırılmasında kullanıma yönelik Formül I'in bir bileşiğini sağlar.

10 Bir başka açıda mevcut tarifname, Formül I'in bir bileşiğini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu bir nörodejeneratif hastalığın tedavi edilmesinde kullanılmaya yönelik sağlar.

15 Mevcut tarifnameye göre bileşik, tek başına veya bir başka aktif ajan ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Bir düzenlemede burada sağlanan bir bileşik, Alzheimer hastalığına yönelik olarak bir asetilkolinesteraz inhibitörü (örneğin, Aricept) veya Parkinson hastalığına yönelik olarak L-DOPA ile birlikte uygulanabilir.

15

### **Kemik Oluşumu**

Formül I'in bir bileşiğini içeren bileşimler, kemik durumlarını tedavi etmek, önlemek veya hafifletmek üzere kullanılabilir. Mevcut tarifname, (i) kemik kütlesinin kaybının azaltılmasında, (ii) kemik kütlesinin artırılmasında, (iii) kemik kütlesinin sürdürülmesinde ve/veya (iv) kemikten kalsiyum kaybının azaltılmasında kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlar. Bileşik, bir kemik durumunun tedavisine, önlenmesine veya ertelenmesine yönelik olarak kullanılabilir. Tarifname ayrıca, kemik kırılmalarının veya kemik kusurlarının iyileşmesinin teşvik edilmesinde kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu sağlar. Yukarıda bahsedilen kullanımlardan herhangi biri, kemik kütlesini arttıran veya kemik kütlesi kaybını önleyen bir ajanın birlikte uygulanmasını içerebilir.

30 Burada kullanıldığında "kemik durumu" terimi, kemik kütlesinin veya kemik yoğunluğunun artırılmasının ve/veya kemik kütlesinin veya kemik yoğunluğunun kaybının engellenmesinin istendiği herhangi bir durumu içerir. Bir kemik durumu, osteoklast sayısını arttıran, osteoklast aktivitesini arttıran, kemik rezorpsiyonunu arttıran, kemik iliği fibrozunu arttıran veya kemiğin kalsiyum içeriğini değiştiren herhangi bir durumu içerir.

35

Kemik durumlarının sınırlayıcı olmayan örnekleri, böbrek osteodistrofisi, osteoporozun birincil formları (örneğin, postmenopozal ve yaşlılıktan kaynaklanan osteoporoz) ve altta yatan bir hastalık durumunun bir sonucu olarak gelişen ikincil osteoporoz formları gibi metabolik kemik durumlarını içerir. Örneğin, hiperparatiroidizm, hipo- ve hipertirodizm, hipogonadizm, malignite nedeniyle hiperkalsemi, hipofiz tümörleri, tip I diyabet veya Addison hastalığı gibi endokrin rahatsızlıklarına sahip hastalarda osteoporoz gelişebilir. Aynı zamanda çoklu miyelom ve karsinomatoz gibi neoplaziler de osteoporoz gelişimine yol açabilir. Ek olarak, dengesiz beslenme, emilim bozukluğu, karaciğer yetmezliği ve vitamin C veya D eksiklikleri gibi gastrointestinal problemler ve antikoagülanlar, kemoterapikler, kortikosteroidler, antikonvülsan ilaçlar ve alkol gibi ilaçların kronik olarak uygulanması osteoporoz gelişimine yol açabilir.

Kemik durumlarının sınırlayıcı olmayan örnekleri aynı zamanda, osteonekrozu, osteoartriti, romatizmal artiriti, Paget hastalığını, cam kemik hastalığını, kronik hiperparatiroidizmi, hipertirodizmi, Gorham-Stout hastalığını, McCune-Albright sendromunu ve alveoler sırt kemik kaybını içerir.

Kemik durumları, sınırlama olmaksızın, örneğin kanserler ve tümörler (osteosarkom ve multipl miyeloma gibi), böbrek hastalığı (akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, böbrek kemik distrofisi ve böbrek reperfüzyon zedelenmesi dahil olmak üzere), böbrek hastalığı ve prematüre yumurtalık yetmezliği gibi kemik kaybı ile sonuçlanan durumları içerir.

Endokrin rahatsızlıkları, vitamin eksiklikleri ve viral enfeksiyonlar aynı zamanda, burada açıklandığı gibi tedavi edilebilen kemik durumlarının gelişmesine yol açabilir. Bir beslenme rahatsızlığının neden olduğu kemik durumunun bir örneği, D vitamini ve kalsiyum eksikliğinden kaynaklanan bir beslenme rahatsızlığı olan osteomalazidir. Çocuklarda "raşitizm" ve yetişkinlerde "osteomalazi" olarak refere edilir. Kemiklerin yumuşaması (mineralizasyonun bozulması, aşırı osteoid birikimi nedeniyle), ağrı, hassasiyet, kas israfı ve halsizliği, anoreksiya ve genel kilo kaybı ile göze çarpar. Dengesiz beslenme, tekrarlanan gebelikler ve emzirme (vitamin D ve kalsiyum depolarının tüketilmesi veya bitirilmesi) ve vitamin D direncinden kaynaklanabilir.

Kemik durumları, bir hastanın ilaçlar ile tedaviden kaynaklanan durumları, örneğin Siklosporin A veya FK506 ile tedaviden kaynaklanan osteopeniyi içerir.

- Kemik durumları aynı zamanda kemik kırıklarını, kemik travmasını, travma sonrası kemik cerrahisi ile ilişkili durumları, protez sonrası eklem cerrahisini, plastik sonrası kemik cerrahisini, diş hekimliği sonrası cerrahiyi, kemik kemoterapisini, diş hekimliği sonrası cerrahiyi ve kemik radyoterapisini içerir. Kırıklar bütün mikroskobik ve makroskopik kırıkları tiplerini içerir. Kırılmaların örnekleri, avülzyon kırığını, parçalanmış kırığı, transvers kırığını, eğik kırığı, spiral kırığı, segmental kırığı, yer değiştirmiş kırığı, çarpık kırığı, yaş ağaç kırığını, torus kırığını, yorgunluk kırığını, eklem içi kırığı (epifizeal kırığı), kapalı kırığı (basit kırık), açık kırığı (bileşik kırık) ve okkült kırığını içerir.
- 10 Kemik durumlarının diğer sınırlayıcı olmayan örnekleri, kemik deformasyonunu, omurga deformasyonunu, protez gevşemesini, kemik displazisini, skolyozu, periodontal hastalığı ve kusurları, diş onarımı ve fibröz osteiti içerir.
- 15 Tarifname aynı zamanda, tümörün çıkarılmasını takiben kranio-maksillofasiyal onarım, travmatik zedelenmeyi takiben cerrahi kemik rekonstrüksiyonu gibi ameliyatı takiben kemik onarımına, kalıtsal veya diğer fiziksel anormalliklerin onarımına ve plastik cerrahide kemik iyileşmesinin teşvik edilmesine ihtiyaç duyan bir hastanın tedavisinde kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşimini sağlar.
- 20 Tarifname aynı zamanda, bir implant (eklem replasmanları ve diş implantları dahil olmak üzere), protez veya bir kemik grefti alınımından sonra kemik onarımına ihtiyaç duyan bir hastanın tedavi edilmesinde kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşimini sağlar.
- 25 Tarifname aynı zamanda, aşağıdaki gibi bir hastanın tedavi edilmesinde kullanıma yönelik Formülün I'in bir bileşimini sağlar
- a) arttırılmış kemik yoğunluğuna veya kemik iyileşmesine ihtiyaç duyan; b) postmenopozal kemik kaybına yönelik olarak kortikosteroid tedavisi, diyaliz, kemoterapi, kansere yönelik olarak radyasyon terapisi veya hormon replasman terapisi geçirmiş olan veya halihazırda geçiren; c) kemik zedelenmesi nedeniyle hareketsiz olan veya uzatılmış yatak istirahatine maruz kalan; d) alkolizm, diyabet, hiperprolaktinemi, anoreksiya nervoza, birincil ve ikincil amenore veya ooforektomiden muzdarip olan; e) böbrek yetmezliğinden muzdarip olan; f) 50 yaş ve üzeri olan; veya
- 30 g) bir kadın olan.
- 35

Tarifname aynı zamanda, arteryel kalsifikasyon, ankilozan spondilit, ense uzunlamasına bağın kemikleşmesi, miyozit ossifikanlar, diffüz idiyopatik iskelet hiperostoz, kalsifik tendinit, omuzların rotator manşet hastalığı, kemik spürleri, hidroksiapatit kristal depozisyonu nedeniyle kırık veya bağ dejenerasyonu ve

5 kondrosarkinomdan seçilen bir hastalıktan etkilenen bir hastanın tedavi edilmesinde kullanıma yönelik olarak Formül I'in bir bileşiğini sağlar.

Tarifname aynı zamanda, bir hastanın tedavi edilmesinde, kemik kütlesini arttıran veya kemik kütlesi kaybını önleyen bir ajan ile birleşik olarak kullanıma yönelik olarak Formül

10 I'in bir bileşiğini sağlar. Bir düzenlemede, kemik kütlesini arttıran ajan, bir büyüme faktörü, bir mineral, bir vitamin, bir hormon, bir prostaglandin, 15-lipoksijenazın bir inhibitörü, kemik oluşumunu arttıran TGF-beta süper ailesinin bir kemik morfojenik proteini veya bir başka üyesi, bir ACE inhibitörü, bir Kirpi proteini, eksametazon, kalsitonin veya bunların aktif bir fragmanıdır. Bir düzenlemede, kemik kütlesinin kaybını

15 önleyen ajan, projestin, östrojen, bir östrojen/projestin kombinasyonları, estron, estriyol, 17 $\alpha$ - veya 17 $\beta$ -etinil estradiyol, SB242784, polifosfonatlar, bisfosfonatlar veya bunların aktif bir fragmanıdır.

### **Bağırsak Hastalıkları**

20

Formül I'e göre bileşik aynı zamanda, gastrointestinal inflamasyonun tedavisine yönelik olarak da kullanılabilir. Burada kullanıldığında "gastrointestinal inflamasyon", gastrointestinal yolun mukozal bir tabakasının inflamasyonuna refere eder ve akut ve kronik inflamatuvar durumlarını kapsar. Akut inflamasyon genel olarak kısa bir başlangıç

25 periyodu ve infiltrasyon veya nötrofil akışı ile karakterize edilir.

"Kronik gastrointestinal inflamasyon", nispeten daha uzun bir başlangıç periyodu ile karakterize edilen gastrointestinal yolun mukozal bir inflamasyonuna refere eder, uzun sürelidir (örneğin, birkaç gün, hafta, ay veya yıldan hastanın ömrüne kadar varan) ve

30 mononükleer hücrelerin infiltrasyonu veya akışı ile ilişkilidir ve ayrıca spontan remisyon ve spontan oluşum periyotları ile ilişkili olabilir. Böylece, kronik gastrointestinal inflamasyona sahip hastaların uzun bir nezaret, gözlem veya bakım periyodu gerektirmesi beklenebilir. Bu tür kronik inflamasyona sahip olan "kronik gastrointestinal inflamatuvar durumlar" (aynı zamanda "kronik gastrointestinal inflamatuvar hastalıkları"

35 olarak da refere edilir), bunlarla sınırlı olmamak üzere, inflamatuvar bağırsak hastalığını

(IBD), çevresel travmalar indüklenen koliti (örneğin, kemoterapinin, radyasyon terapisinin ve benzerlerinin uygulanması gibi terapötik bir rejimden kaynaklanan veya bunun ile bağlantılı (örneğin bir yan etki olarak) gastrointestinal inflamasyon (örneğin, kolit)), kronik granüloamatöz hastalık, çölyak hastalığı, çölyak sprue (gluten olarak bilinen bir proteinin emilmesine yanıt olarak intestinal kaplamanın iltihaplandığı kalıtsal hastalık) gibi durumlardaki koliti, besin alerjilerini, gastriti, bulaşıcı gastriti veya enterokoliti (örneğin, Helikobakter pilori ile enfekte kronik aktif gastrit) ve bulaşıcı bir ajandan kaynaklanan gastrointestinal inflamasyonun diğer formlarını ve diğer benzer durumları içerir.

10

Burada kullanıldığında, "inflamatuvar bağırsak hastalığı" veya "IBD", bağırsakların tümünün veya bir kısmının inflamasyonu ile karakterize edilen çeşitli hastalıkların herhangi birine refere eder. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Crohn hastalığını ve ülseratif koliti içerir. Tarifname boyunca IBD'ye referans, burada sağlanan gastrointestinal inflamatuvar durumların bir örneği olarak tarifname boyunca kullanılır ve sınırlayıcı olması amaçlanmamıştır.

15

Formül I'e göre bileşik, daha şiddetli semptomların başlangıcından önce (örneğin, bir akut inflamatuvar atak başlangıcından önce) veya akut veya kronik semptomların başlangıcından sonra (örneğin, bir akut inflamatuvar atak başlangıcından sonra) bir hastaya uygulanabilir. Buna bağlı olarak, ajanlar herhangi bir zamanda uygulanabilir ve herhangi bir aralıkta uygulanabilir. Bir düzenlemede Formül I'e göre bir bileşik, hastada gastrointestinal inflamasyon ile bağlantılı semptomların ilk başlangıcından ve/veya gastrointestinal inflamasyonun teşhisinden yaklaşık 8 saat, yaklaşık 12 saat, yaklaşık 24 saat, yaklaşık 2 gün, yaklaşık 4 gün, yaklaşık 8 gün, yaklaşık 16 gün, yaklaşık 30 gün veya 1 ay, yaklaşık 2 ay, yaklaşık 4 ay, yaklaşık 8 ay veya yaklaşık 1 yıl sonra uygulanır.

20

25

Birden fazla doz uygulandığında, sonraki dozlar, önceki dozun yaklaşık 16 hafta, yaklaşık 12 hafta, yaklaşık 8 hafta, yaklaşık 6 hafta, yaklaşık 4 hafta, yaklaşık 2 hafta, yaklaşık 1 hafta, yaklaşık 5 gün, yaklaşık 72 saat, yaklaşık 48 saat, yaklaşık 24 saat, yaklaşık 12 saat, yaklaşık 8 saat, yaklaşık 4 saat veya yaklaşık 2 saat veya daha azı içerisinde uygulanabilir. Bir düzenlemede, dozlar maksimum istenen terapötik etkiyi sürdürmek üzere (örneğin, IBD ile bağlantılı semptomlardan ayrılmanın sürdürülmesini sağlamak üzere) en azından her iki hafta ila her dört hafta (örneğin, aylık aralıklarla) arasında değişen aralıklarda uygulanır.

30

35

Formül I'e göre bileşik aynı zamanda, mukozitin tedavisine yönelik olarak da kullanılabilir. Burada kullanıldığı üzere "mukozit", gastrointestinal (GI) yol boyunca herhangi bir yerde inflamatuvar ve/veya ülseratif lezyonlara refere eder. Bulaşıcı hastalık, immun yetmezliği ve tıbbi ilaçlar sebep olabilir. Mukozitin en önemli sebeplerinden biri, yüksek dozda kanser terapisi. Bazı düzenlemelerde mukozit, sindirim yolu mukoziti veya oral mukozittir. Sindirim yolu mukoziti, ağızdan anüse oral ve gastrointestinal mukoza süreci boyunca mukozal hasar ifadesine refere eder. Oral mukozit, ağızda meydana gelen belirli inflamasyon ve ülserasyona refere eder. Oral mukozit, kanser tedavisinin yaygın ve çoğunlukla zayıflatan bir komplikasyonudur.

### **Rejeneratif Tıp**

Pluripotent kök hücreleri (PS hücreleri), vücudun herhangi bir hücre tipine farklılaşma özelliğine sahiptir ve kendi kendini yenileyebilme özelliğini devam ettirir, böylece potansiyel olarak sınırsız yeni sağlıklı doku kaynağı sağlar. Bu bakımdan PS hücreleri, doku ve hücre bazlı terapilerde potansiyel kullanımlarından dolayı önemli ölçüde dikkat çekmiştir. PS hücre derivasyonu köken itibarıyla, dört transkripsiyon faktörünün bir diğeri deyiş ile Oct4, Sox2, Klf4 ve c-Myc'nin viral ekspresyonuna bağlıdır. Ancak, klinik uygulamaların nihai hedefi ile genetik manipülasyondan kaçınılmasına yönelik son zamanlardaki çabalar araştırmacıların, ektopik gen ekspresyonunun proteinler veya küçük moleküller ile değiştirilmesi amacıyla hücre yeniden programlamaya dahil edilen sinyal yollarını tanımlamasına öncülük etmiştir. Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali özellikle, bu prosesteki ana yollardan biri olarak vurgulanmıştır.

Mevcut tarifnamede refere edildiği üzere somatik hücreler, vücudun çeşitli organlarını oluşturan hücrelere farklılaşmaya ulaşmış hücrelere refere eder. Bazı düzenlemelerde iki veya daha fazla somatik hücre, burada açıklanan yöntemlerde kullanılabilir. Örneğin, mezenkimal hücreleri ile bir epitelyal hücre hattının bir kombinasyonu, endotelial hücreleri ile mezenkimal hücrelerin bir kombinasyonu veya epitelyal hücreler ile mezenkimal hücrelerin bir kombinasyonu kullanılabilir.

Burada sağlanan somatik hücreler ile oluşturulabilen organlar üzerinde belirli kısıtlamalar yoktur. Kısıtlayıcı olmayan örnekler, saç kökü, akciğer, böbrek, karaciğer, pankreas, dalak, kalp, safra kesesi, ince bağırsak, kolon, kalın bağırsak, eklem, kemik,

diş, kan damarı, lenf damarı, kornea, kıkırdak, koku alma ile ilgili organ veya duyma ile ilgili organ gibi çeşitli organları içerir.

Birçok memeli, kısıtlama olmaksızın hücrelerin amaçlanan nihai hedefine bağlı olarak burada sağlanan hücrelerin kökeni olarak kullanılabilir. Örneğin, memeliler şempanzeler, diğer primatlar, köpekler veya kediler gibi evcil hayvanlar, inekler, domuzlar, atlar, koyunlar veya keçiler gibi çiftlik hayvanları, tavşanlar, fareler, sıçanlar ve gine domuzları gibi laboratuvar hayvanlarını içerir. Bazı düzenlemelerde memeliler, çıplak fareler, SCID fareleri veya çıplak sıçanlardır. Ek olarak, hücrelerin kombinasyonları homojen kombinasyonlar veya heterojen kombinasyonları içerebilir. Bazı düzenlemelerde kombinasyon homojen bir kombinasyondur. Bazı düzenlemelerde, yukarıda açıklandığı gibi farklılaştırılmış somatik hücrelerin bir veya daha fazla türde somatik hücrelerinin kültürlenmesi, Formül I'e göre bir veya daha fazla *Wnt*/ $\beta$ -katenin sinyal yolağı aktivatörleri ile kombine edilebilir.

15

### **Tanımlamalar**

Aksi belirtilmedikçe burada kullanılan tüm teknik ve bilimsel terimler, bu tarifnamenin ait olduğu teknikte uzman bir kişi tarafından genellikle anlaşıldığı üzere aynı anlama sahiptir. Bütün patentler, başvurular, yayınlanmış başvurular ve diğer yayınlar buraya tamamen referans olarak dahil edilir. Burada bir terime yönelik birçok tanımın bulunduğu durumda, aksi belirtilmedikçe, bu bölümdeki terimler geçerlidir.

Teknikte tecrübeli bir uzman, burada tanımlanan bazı yapıların, kinetik olarak olduğunda dahi diğer kimyasal yapılarla oldukça temsil edilebilen rezonans formları veya bileşik totomerleri olabileceğini bilecektir, uzman birisi bu tür yapıların bu tür bileşiğin(bileşiklerin) bir numunesinin yalnızca çok küçük bir kısmı olduğunu tanır. Bu tür rezonans formları veya totomerlerin burada temsil edilmemesine rağmen, bu tür bileşiklerin bu tarifnamenin kapsamı içerisinde olduğu açıkça düşünülür.

30

Burada sağlanan bileşikler, çeşitli stereokimyasal formları kapsayabilir. Bileşikler aynı zamanda optik izomerlerin yanı sıra diastereomerleri, örneğin, bazı bileşiklerdeki yapısal asimetrinin bir sonucu olarak ortaya çıkan ayrı ayrı enantiomerlerin ve diastereomerlerin yanı sıra rasemik karışımları kapsayan enantiyomerlerin karışımlarını kapsar. Ayrı ayrı izomerlerin ayrılması veya ayrı ayrı izomerlerin seçici sentezi, teknikte

35

uygulayıcılar tarafından iyi bilinen çeşitli yöntemlerin uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Aksi belirtilmedikçe, açıklanan bir bileşik stereokimyası belirtmeksizin bir yapı ile adlandırıldığında veya resmedildiğinde ve bir veya daha fazla kiral merkeze sahip olduğunda, bileşiğin tüm olası stereoizomerlerini temsil ettiği anlaşılmaktadır.

5

“Uygulama” veya “uygulanması” ifadeleri, yöntemin örneğin, oral olarak, deri altından, damar içinden, intralenfatik, burun içi yoluyla, topikal olarak, transdermal olarak, intraperitoneal olarak, kas içinden, intrapulmoner olarak, vajinal olarak, rektal olarak, ontolojik olarak, nöro-otolojik olarak, göz içinden, subkonjonktival olarak, önden göz odacığı enjeksiyonu aracılığıyla, intravitreal olarak, intraperitoneal olarak, intratekal olarak, intrasistik olarak, intraplevral olarak, yara irigasyonu aracılığıyla, yanak içinden, intra-abdominal olarak, eklem içinden, kulak içinden, iç bronşlardan, intrakapsüler olarak, meninksler içinden, soluk alma aracılığıyla, endotrakeal veya endobronşial instilasyon yoluyla, pulmoner kavitelere doğrudan instilasyon aracılığıyla, intraspinal olarak, intrasinovyal olarak, intratorasik olarak, torakostomi irigasyonu aracılığıyla, epidural olarak, intratimpanik olarak, intrasisternal olarak, intravasküler olarak, intraventriküler olarak, kemik içinden, enfekte kemiğin irigasyonu aracılığıyla veya 10 prostetik bir cihaz ile herhangi bir karışımın bir parçası olarak uygulama aracılığıyla olduğu bir memeli, bir kuş, bir balık veya bir amfibi dahil olmak üzere bir omurgalı veya omurgasız farmasötik bileşim veya bir bileşiğin bir dozajının sağlanmasına yönelik bir 20 yöntemine refere eder. Uygulama yöntemi, çeşitli faktörlere, örneğin farmasötik bileşimin bileşenlerine, hastalığın yerine, yer alan hastalığa ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

25 Burada kullanıldığı üzere bir “tanılayıcı”, bir bileşik, yöntem, sistem veya bir sağlık veya hastalık durumunun tanımlanması veya karakterizasyonunda yardımcı olan cihazdır. Tanılayıcı, teknikte bilindiği gibi standart analizlerde kullanılabilir.

“Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı”, “farmasötik olarak kabul edilebilir seyreltici” veya “farmasötik olarak kabul edilebilir ekspanzyon” terimi, biyolojik olarak veya başka 30 türlü istenmeyen olmayan herhangi bir veya tüm solventler, kosolventler, kompleks ajanlar, dispersiyon ortamı, kaplamalar, izotonik ve absorpsiyon geciktirici ajanlar ve benzerlerini içerir. Farmasötik olarak aktif maddelere yönelik bu tür ortamların ve ajanların kullanımı teknikte iyi bilinir. Herhangi bir klasik ortamın veya ajanın aktif içerik maddesi ile uyumlu olmaması dışında, terapötik bileşimlerde kullanımı tasarlanabilir.

35 Tamamlayıcı aktif içerik maddeleri ayrıca bileşimlere uygulanabilir. Ek olarak, genel

olarak teknikte kullanılanlar gibi çeşitli adjuvanlar dahil edilebilir. Bu ve diğer bileşikler literatürde örneğin, Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ'de açıklanır. Farmasötik bileşimlerde çeşitli bileşenlerin ilave edilmesine yönelik düşünceler, *örneğin Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies'de açıklanır.*

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" terimi burada sağlanan bileşiklerin biyolojik etkinliğini ve özelliklerini koruyan ve biyolojik olarak veya başka şekilde istenmeyen tuzlara refere eder. Birçok durumda, burada sağlanan bileşikler, amino ve/veya karboksil gruplarının veya bunlara benzer grupların mevcut olması nedeniyle asit ve/veya baz tuzları oluşturabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir asit ilave tuzları, inorganik asitler ve organik asitler ile oluşturulabilir. Tuzların türetilbildiği inorganik asitler, örneğin hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit ve benzerini içerir. Tuzların türetilbildiği organik asitler, örneğin asetik asit, propionik asit, glikolik asit, piruvik asit, oksalik asit, maleik asit, malonik asit, süksinik asit, fumarik asit, tartarik asit, sitrik asit, benzoik asit, sinnamik asit, mandelik asit, metansülfonik asit, etansülfonik asit, p-toluensülfonik asit, salisilik asit ve benzerlerini içerir. Farmasötik olarak kabul edilebilir baz ilave tuzları, inorganik ve organik bazlar ile oluşturulabilir. Tuzların türetilbildiği inorganik bazlar, örneğin sodyum, potasyum, lityum, amonyum, kalsiyum, magnezyum, demir, çinko, bakır, manganez, alüminyum ve benzerini içerir; özellikle tercih edilenler, amonyum, potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum tuzlarıdır. Tuzların türetilbildiği organik bazlar, örneğin birincil, ikincil ve üçüncül aminleri, doğal olarak meydana gelen sübstitüe edilmiş aminler, siklik aminler, bazik iyon değiştirici reçineler ve benzerleri dahil olmak üzere sübstitüe edilmiş aminleri, özellikle izopropilamin, trimetilamin, dietilamin, trietilamin, tripropilamin ve etanolamini içerir. Bu tür birçok tuz, örneğin WO 87/05297'de açıklandığı gibi teknikte bilinir.

"Solvat", bunun bir tuzu veya burada sağlandığı üzere bir Wnt yolağı aktivatörü ve bir solventin interaksyonu ile oluşturulan bileşiğe refere eder. Uygun solvatlar, hidratları içeren farmasötik olarak kabul edilebilir solvatlardır.

Burada kullanıldığında "hasta", diğer herhangi omurgalı veya omurgasızın yanı sıra bir insan veya insan olmayan bir memeli, *örneğin* bir köpek, bir kedi, bir fare, bir sıçan, bir inek, bir koyun, bir domuz, bir keçi, insan olmayan bir primat veya bir kuş, *örneğin* bir tavuk anlamına gelir. Bazı düzenlemelerde, hasta bir insandır.

“Memeli” terimi, genel biyolojik anlamında kullanılır. Bu nedenle bu, insanlar, büyükbaş hayvanlar, atlar, maymunlar, köpekler, kediler, fare, sıçan, bir inek, koyun, domuz, keçi ve insan olmayan primatı içerir ancak aynı zamanda birçok başka türü de içerir.

- 5 “Omurgalı” terimi, genel biyolojik anlamında kullanılır. Bu nedenle bu spesifik olarak, çenesizler (çenesiz balıklar), kıkırdaklılar (kıkırdaklı balıklar), kemikliler (kemikli balıklar), amfibiler (amfibiyanlar), sürüngengiller (sürüngenerler), kuşgiller (kuşlar) ve mammalia (memeliler) sınıflarını içerir.
- 10 Burada sağlandığı gibi bir bileşiğin "terapötik olarak etkili miktar" veya "farmasötik olarak etkili miktar", istenilen fizyolojik etkiyi elde etmek üzere yeterli olan ve hastalık durumunun doğasına ve ciddiyetine ve bileşiğin potensine göre değişiklik gösteren bir miktardır. “Terapötik olarak etkili miktarın” ayrıca, Wnt ile ilişkili hastalıklar ve/veya durumların tedavi edilmesinde etkili olan bir veya daha fazla başka ajan ile
- 15 kombinasyon halinde Formül I’in bileşiğini içermesi amaçlanır. Bileşiklerin kombinasyonu, sinerjistik bir kombinasyon olabilir. Örneğin, Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55’te açıklandığı üzere sinerji, kombinasyon halinde uygulandığında bileşiklerin etkisi, tek bir ajan olarak tek başına uygulandığında bileşiklerin katkı maddesi etkisinden daha büyük olduğunda ortaya
- 20 çıkar. Genel olarak, sinerjistik etki bileşiklerin alt optimal konsantrasyonlarında daha açık bir şekilde gösterilir. Aktif bir hastalığın tedavisinden ziyade profilaksiye yönelik olarak farklı konsantrasyonların kullanılabileceği kabul edilecektir. Bu miktar ayrıca, hastanın boyu, kilosu, cinsiyeti, yaşı ve tıbbi geçmişine bağlı olabilir.
- 25 Terapötik bir etki, bir dereceye kadar, hastalığın semptomlarının birini veya daha fazlasını hafifletir ve bir hastalığın iyileştirilmesini içerebilir. “İyileştirme”, bir hastalığın semptomlarının ortadan kaldırıldığı anlamına gelir. Ancak, hastalığın bazı uzun süreli veya kalıcı etkileri, bir iyileştirme elde edildikten sonra dahi (örneğin yoğun doku hasarı) ortaya çıkabilir.
- 30 Burada kullanıldığı üzere “tedavi etmek”, “tedavi” veya “tedavi etme”, terapötik amaçlara yönelik olarak burada sağlandığı üzere bir bileşik veya farmasötik bileşimin uygulanmasına refere eder. “Terapötik tedavi” terimi, hali hazırda bir hastalıktan muzdarip olan bir hastaya tedavinin uygulanmasına ve böylece mevcut semptomların
- 35 iyileştirilmesi, ilave semptomların önlenmesi, semptomların altında yatan metabolik

nedenlerin iyileştirilmesi veya önlenmesi, bir hastalığın ilerideki gelişiminin ertelenmesi veya önlenmesi ve/veya ortaya çıkacak olan veya ortaya çıkması beklenen semptomların şiddetinin azaltılması gibi terapötik olarak yararlı bir etkiye neden olmasına refere eder.

5

"Bileşik ayrıştıran" ifadesinin, bileşik ayrıştıran kaplama veya materyale dahil edilen bileşiğin(bileşiklerin) buradan zamanla çevreleyen vücut dokusuna geçtiği herhangi ve bütün mekanizmalara, örneğin difüzyona, migrasyona, nüfuz etmeye ve/veya emilime refere ettiği anlaşılmalıdır.

10

"Kontrollü salım" ifadesi, istenen bir bileşik dağıtım profilinin elde edilmesi amacıyla örneğin ani salım, pulsatil salım, yavaş salım, devamlı salım ve geciktirilmiş salım dahil olmak üzere birçok kontrollü salım türünü kapsar.

15

"Bileşik ayrıştıran materyal" ve/veya "bileşik ayrıştıran kaplama" ve/veya "kontrollü salım materyalinin", içerisine bir veya daha fazla bileşiğin eklenebildiği ve eklenen bileşiğin(bileşiklerin) zamanla ayrışma özelliğine sahip olduğu herhangi bir doğal, sentetik veya yarı sentetik materyal anlamına geldiği anlaşılmalıdır. Bir bileşiğin dağıtımına yönelik materyaller, çok çeşitli polimerler ve küçük molekülü matrisleri

20

içerir. Birçok bileşik-polimer sistemine yönelik olarak, bileşiğin salımı bir polimer matristen bileşiğin difüzyonu ile domine edilir. Bileşik dağıtım kaplamalarına yönelik polimer materyaller, dayanıklı veya parçalanabilir olabilir [bakınız, örneğin *Current Pharmaceutical Design* (2010), 16(36), 3978-3988]. Dayanıklı polimerler Cordis

25

Cypher, Boston Scientific Taxus, Boston Scientific Promus, Abbott Xience, and Medtronic Resolute stentleri gibi cihazlarda kullanılır. Dayanıklı polimerler, daha uzun dağıtım sürelerine olanak sağlar ve alttaki matris zamanla değişmez. Parçalanabilir polimer kaplamalar, OrbusNeich Combo stent gibi cihazlarda kullanılır. Bu materyaller polimer Tg, kaplama kalınlığı ve bileşiğin enkapsülasyonunu zamanla değiştiren, hem difüzyon (dayanıklı sistemlere benzer) hem de polimerin parçalanması ile bir bileşiğin

30

salımı üzerinde kontrol sağlar. Bazı cihazlar, tek bir cihazda iki farklı bileşik dağıtım mekanizmasına yönelik iç ve dış lümen üzerine kaplanan bir stent gibi hem dayanıklı hem de biyolojik olarak çözünebilir kaplamalardan faydalanır. Bazı düzenlemelerde, suda çözünmeyen/hidrofobik bileşikler bir veya daha fazla katkı maddesi olmaksızın veya bunlar ile cihaz üzerine doğrudan kaplanabilir [U.S. Pat. Appl. Publ. (2004),

35

US20040224003 & PCT Int. Appl. (2013), WO/2013/169724].

Aşağıdaki kısaltmalar belirtilen anlamlara sahiptir:

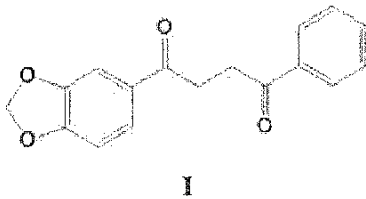
- AD = Alzheimer hastalığı  
 APC = adenomatöz polipozis koli  
 5 L-DOPA = L-3,4-dihidroksifenilalanin  
 Lef = lenfoid arttırıcı faktör  
 MMTV = fare meme tümörü virüsü  
 SCID = ağır kombine immün yetmezlik  
 TCF = T-hücre faktörü  
 10 TGF = dönüştürücü büyüme faktörü  
 Wnt = kanatsız tip MMTV entegrasyon yeri aile üyesi

### **Bileşikler**

- 15 Burada tarif edilen bileşikler ve bileşimler, *Wnt*/β-katenin sinyal yolağını aktive edebilir. *Wnt*/β-katenin sinyal yolağının, merkezi sinir sistemine, kemik oluşumuna, kıl kökü gelişimine ve rejenerasyonuna ve kök hücre büyümesi, bakımı ve farklılaşmasının uyarımına yönelik olarak sinir hücrelerinin farklılaşmasında ve gelişiminde bir rol oynadığı bulunmuştur.

20

Mevcut tarifnamenin bazı düzenlemeleri, Formül (I)'in bir bileşiğini:



- 25 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

### **Uygulama ve Farmasötik Bileşimler**

- Bazı düzenlemeler aşağıdakileri içeren farmasötik bileşimleri içerir: (a) burada sağlanan bileşiğin veya buna karşılık gelen diastereoizomeri veya totomeri veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik olarak etkili bir miktarı; ve (b) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı.
- 30

Burada sağlanan bileşik, diğer bilinen ajanlar ile kombinasyon halinde (birlikte veya sıralı olarak uygulanır) faydalı olabilir.

5 Formül I'in bileşiği ve bilinen başka ajanların bir kombinasyonunun kullanımı ile tedavi edilebilen hastalıkların kısıtlayıcı olmayan örnekleri alopesi, idiopatik pulmoner fibroz, sensörinöral işitme kaybı (SNHL), spinal kord hasarı, osteoporoz, Alzheimer hastalığı, maküler dejenerasyon ve retinitis pigmentozadır.

10 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiği ile bir veya daha fazla Minoksidil (Rogaine) ve Finasteridin (Propecia) bir kombinasyonu alopesinin tedavisine yönelik kullanılabilir.

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğini içeren bir bileşim, bir dermatoloji cerrahı kıl köklerini içeren cildin mikrograflarını naklettikten sonra uygulanabilir. Bazı düzenlemelerde mikrograftlar, kafa derisinin bir bölgesinden bir diğerine nakledilir.

15 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiğini içeren bir bileşim, saçsız kafa derisinin ameliyat ile çıkarılması olan kafa derisi redüksiyonundan sonra veya saçlı kafa derisinin saçsız olan bitişik bir bölgeye taşınmasını içeren flep ameliyatından sonra uygulanabilir.

20 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiği ve bir veya daha fazla: pirfenidon (Esbriet), prednizon, azatiyoprin, N-asetilsistein, interferon gamma-lb, bosentan, Nintedanib (BIBF 1120), QAX576 ve kortikosteroidler gibi antiinflamatuvar bir ajanın bir kombinasyonu idiopatik pulmoner fibrozun tedavisine yönelik kullanılabilir.

25 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdaki terapilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: (a) kök hücre ve gen terapisi kullanılarak saç hücresi rejenerasyonu; (b) işitme cihazları ile; (c) koklear implantlar ile; (d) idebenon ile veya E vitamini ile kombine olarak; (e) bir kortikosteroid gibi bir anti-inflamatuvar ajan ile; veya  
30 (f) yüksek dozda A, C ve E vitaminleri ve magnezyum ile sensorinöral işitme kaybının (SNHL) tedavisine yönelik olarak kullanılabilir.

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiği ile aşağıdaki terapilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: (a) spinal yoldan herhangi bir kemik parçasığının  
35 çıkarılması amacıyla ve omurganın stabilize edilmesi amacıyla ameliyat; (b) bir

metilprednisolon gibi, bir kortikosteroid gibi bir anti-inflamatuar ajan; (c) mekanik cihazlar ve/veya fiziksel terapi ile; (d) kendiliğinden birleşen nanofiberler veya hidrojel­leri birlikte uygulanarak aksonal filizlenme/rejenerasyonun artırılması ile; (e) karbon nanotüplerinin birlikte uygulanması ile; veya (f) poli-laktik asit mikrofiberleri  
5 birlikte uygulanarak spinal kord hasarının tedavi edilmesine yönelik olarak kullanılabilir.

Bazı durumlarda, Formül I'e göre bileşik, bir veya daha fazla ikinci terapötik ajan, örneğin burada tarif edilen kemik rahatsızlıklarının veya durumların tedavisinde yararlı terapötik ajanlar ile kombinasyon halinde uygulanır. Örneğin, bazı ikinci terapötik  
10 ajanlar büyüme faktörleri gibi doku büyümesini veya infiltrasyonu teşvik edebilir. Örnekleyici büyüme faktörleri, sınırlama olmaksızın, epidermal büyüme faktörünü (EGF), vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF), fibroblast büyüme faktörünü (FGF), platelet türevli büyüme faktörünü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörlerini (TGF'ler), paratiroid hormonu (PTH), lösemi inhibe edici faktörü (LIF) ve insülin benzeri  
15 büyüme faktörlerini (IGF'ler) içerir. Diğer ikinci terapötik ajanlar, kemik morfogenetik proteinleri (U.S. Patent No. 4,761,471; PCT Pub. WO 90/11366), osteojenin [Sampath, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1987), 84(20), 7109-7113], NaF [Tencer, et al., *Journal of Biomedical Materials Research* (1989), 23(6), 571-589] ve IKVAV [Tashiro, et al., *The Journal of Biological Chemistry* (1989), 264(27), 16174-16182] gibi peptid  
20 dizileri gibi kemik büyümesini arttırabilir.

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: Alendronat (Fosamax), Risedronat (Actonel, Atelvia), Ibandronat (Boniva), Zoledronik asit (Reclast, Zometa), Teriparatid, Raloksifen, Denosumab ve stronsiyum ranelat osteoporozun tedavi edilmesine yönelik olarak kullanılabilir.

25

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdaki terapilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: (a) sistemik hormon terapisi (örneğin, östrojen); (b) projestin ve/veya projesteron ile bağlantılı olarak östrojen; ve (c) egzersiz ve/veya beslenme ile ilgili değişiklikler (örneğin, D vitamini ve kalsiyum kaynaklarının alımında  
30 bir artış ve/veya K vitamini ve/veya D vitamini kaynaklarının alımında bir artış) ile osteoporozun tedavi edilmesine yönelik olarak kullanılabilir.

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiği ve bir veya daha fazla: Donepezil (Aricept), Glutamin (Razadyne) ve Rivastigmin (Exelon) gibi kolinesteraz inhibitörleri; memantin;

veya beyinde oluşan beta-amiloid miktarının azaltılması amacıyla üretim blokörleri ile Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik kullanılabilir.

5 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiğini içeren bir bileşim, beta-amiloidin plak şeklinde kümelenmesinin önlenmesi ve vücudun bunu beyinden temizlemesinde kullanılmaya yönelik imünizasyon stratejileri ile kombine edilebilir.

10 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: Bevacizumab (Avastin), Ranibizumab (Lucentis), Pegaptanib (Macugen) veya Aflibercept (Eylea) maküler dejenerasyonun tedavisine yönelik kullanılabilir.

15 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdaki terapilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: (a) fotodinamik terapi (PDT) (bazı vakalarda verteporfin (Visudyne) gibi bir bileşik ile kombinasyon halinde); (b) lazer tedavisi; veya (c) çinko ve/veya antioksidan vitaminlerin artırılmış vitamin alımı maküler dejenerasyonun tedavisine yönelik kullanılabilir. Bu vitaminler tavsiye edilir: C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten (çoğunlukla A vitamini olarak), çinko (çinko oksit olarak) ve bakır.

20 Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği ile aşağıdaki aktif ajanlar veya terapilerin bir veya daha fazlasının bir kombinasyonu: (a) A vitamini palmitat; (b) Argus II retinal implant; (c) UF-021 (Ocuseva); (d) kök hücre ve/veya gen terapisi; veya (e) Pikachurin, retinitis pigmentozanın tedavisinde kullanılabilir.

25 Burada açıklanan bileşiğin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun uygulanması, bunlarla kısıtlı olmamak üzere oral olarak, deri altından, damar içinden, intralenfatik, burun içi yoluyla, topikal olarak, transdermal olarak, intraperitoneal olarak, kas içinden, intrapulmoner olarak, vajinal olarak, rektal olarak, ontolojik olarak, nöro-otolojik olarak, göz içinden, subkonjonktival olarak, önden göz odacığı enjeksiyonu aracılığıyla, intravitreal olarak, intraperitoneal olarak, intratekal olarak, intrasistik olarak, intraplevral olarak, yara irigasyonu aracılığıyla, yanak içinden, intra-abdominal olarak, eklem içinden, kulak içinden, iç bronşlardan, intrakapsüler olarak, meninksler içinden, soluk alma aracılığıyla, endotrakeal veya endobronşial instilasyon yoluyla, pulmoner kavitelere doğrudan instilasyon aracılığıyla, intraspinal olarak, intrasinovyal olarak, 30 intratorasik olarak, torakostomi irigasyonu aracılığıyla, epidural olarak, intratimpanik

olarak, intrasisternal olarak, intravasküler olarak, intraventriküler olarak, kemik içinden, enfekte kemiğin irigasyonu aracılığıyla veya prostetik bir cihaz ile herhangi bir karışımın bir parçası olarak uygulama aracılığıyla dahil olmak üzere benzer gereksinimlere hizmet eden ajanlara yönelik herhangi kabul edilebilir bir uygulama yöntemi aracılığıyla  
5 olabilir. Bazı düzenlemelerde, bileşik oral olarak veya parenteral olarak uygulanır.

Farmasötik kullanıma yönelik olarak hedeflenen burada sağlanan bileşik, kristalin veya amorf ürünler olarak uygulanabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir bileşimler katı, yarı katı, sıvı, solüsyonlar, koloidal, lipozomlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, kompleksler, koaservaller ve aerosoller içerebilir. Örneğin tabletler, kapsüller, tozlar, sıvılar, süspansiyonlar, supozituarlar, aerosoller, implantlar, kontrollü salım veya benzeri gibi dozaj formları burada sağlanır. Dozaj formları örneğin, çökeltme, kristalizasyon, öğütme, mölleme, kritik üstü sıvı işleme, koaservasyon, kompleks koaservasyon, enkapsülasyon, emulsifikasyon, kompleks oluşturma, dondurarak kurutma, püskürtmeli kurutma veya buharlaştırarak kurutma gibi yöntemler ile katı tıkaçlar, tozlar veya filmler olarak elde edilebilir. Aynı zamanda mikrodalga veya radyo frekansı ile kurutma kullanılabilir. Bileşen aynı zamanda, önceden belirlenmiş bir oranda, uzatılmış ve/veya zamanlanmış darbeli uygulamaya yönelik olarak, depo enjeksiyonları, ozmotik pompalar, haplar (tabletler ve/veya kapsüller), transdermal (elektrot nakil dahil olmak üzere) yamalar, implantlar ve benzerleri dahil olmak üzere sürekli veya kontrollü salım dozaj formlarında da uygulanabilir.  
10  
15  
20

Kontrollü salım sistemleri, ani salım bileşen(ler)i, pulsatil salım bileşen(ler)i, geciktirilmiş salım bileşen(ler)i, devamlı salım bileşen(ler)i ve bunların kombinasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir bileşeni içerebilir. Sistemler örneğin, bir matris, rezervuar/membran, ozmotik pompa veya bunların hibritleri formunda olabilir. Bazı düzenlemelerde bir kontrollü salım sistemi, miseller, nanopartiküller, mikrosferler, hidrojeller ve başka türde polimer taşıyıcılar veya cihazlar gibi polimerik cihazlar veya polimer taşıyıcılarında tutulan veya aksi takdirde bunlara eklenen veya bunlar ile birleştirilen bileşikleri içerebilir. Bazı düzenlemelerde kontrollü salım sistemi, uzatılmış bir zaman periyodu boyunca kontrollü bir hızda burada sağlanan bir bileşiği dağıtır. Bir başka düzenlemede kontrollü salım sistemi, bileşiğin ihtiyaç duyulduğu yere yakın uzamsal yerleştirme ile bir bileşiğin hareketini saptar. Bir diğer düzenlemede kontrollü salım sistemi, bir bileşiğin belirli bir hücre türüne hedeflenen dağıtımını içerir.  
25  
30

Bileşen tek başına veya daha tipik olarak geleneksel bir farmasötik taşıyıcı, ekspiyan, seyreltici veya benzerleri ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Burada "ekspiyan" terimi, burada sağlanan bileşik(ler) dışındaki herhangi bir içerik maddesini tanımlamak üzere kullanılır. Farmasötik olarak kabul edilebilir ekspiyanlar bunlarla sınırlı olmamakla birlikte iyon değiştiriciler; alümin; alüminyum stearat; lesitin; kendiliğinden emülsifiye edici ilaç dağıtım sistemleri (SEDDS), örneğin farmasötik dozaj formlarında kullanılan d- $\alpha$ - tokoferol polietilen glikol 1000 süksinat; sürfaktanlar örneğin Tweens, poloksamerler veya diğer benzer polimerik dağıtım matrisleri; serum proteinleri, örneğin insan serum albümini; tampon maddeleri örneğin fosfatlar, triler, glisin, sorbik asit, potasyum sorbat, doymuş bitkisel yağ asitlerinin kısmi gliserit karışımları, su, tuzlar veya elektrolitler, örneğin protamin sülfat, disodyum hidrojen fosfat, potasyum hidrojen fosfat, sodyum klorid, çinko tuzları, kolloidal silika, magnezyum trisilikat, polivinil pirolidon, selüloz-bazlı maddeler, polietilen glikol, sodyum karboksimetil selüloz, poliakrilatlar, mumlar, polietilen-polyoksipropilen-blok polimerleri ve yün yağını içerir.  $\alpha$ -,  $\beta$  ve  $\gamma$ -siklodekstrin gibi siklodekstrinler veya 2- ve 3-hidroksi propil- $\beta$ -siklodekstrinler dahil olmak üzere hidroksialkilsiklodekstrinler gibi kimyasal olarak değiştirilmiş deriveler veya diğer çözülmüş deriveler ayrıca burada açıklanan bileşiklerin dağıtımını arttırmak üzere kullanılabilir. Toksik olmayan taşıyıcıdan yapılmış denge ile %0.005 ila %100 aralığında burada tanımlandığı gibi bileşiği içeren dozaj formları veya bileşimleri hazırlanabilir. Düşünülen bileşimler, bir düzenlemede %0.1-95, başka bir düzenlemede %75-85, başka bir düzenlemede %20-80 olmak üzere %0.001-%100 aktif içerik maddesi içerebilir. Bu tür dozaj formlarının hazırlanmasının gerçek yöntemleri, bu teknikte deneyimli olan kişilerce bilinir veya anlaşılır olacaktır; örneğin, bakınız, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Bir düzenlemede, bileşimler bir hap veya tablet gibi bir birim dozaj formu formunu alabilir ve böylece bileşim aktif içerik maddesi ile birlikte laktöz, sükroz, dikalsiyum fosfat veya benzerleri gibi bir seyreltici; magnezyum stearat veya benzerleri gibi bir yağlayıcı; ve nişasta, akasya zamkı, polivinilpirolidin, jelatin, selüloz, selüloz türevleri veya benzerleri gibi bir bağlayıcı içerebilir. Bir diğer katı dozaj formunda bir toz, marume, solüsyon veya süspansiyon (örneğin, propilen karbonat, bitkisel yağlar, PEG'ler, poloksamer 124 veya trigliseridlerde) bir kuru toz olarak veya bir kapsülde (jelatin veya selüloz bazlı kapsül) kapsülendir. Aynı zamanda iki aktif içerik maddesinin fiziksel olarak ayrıldığı birim dozaj formları da düşünülür; örneğin, her bir ilacın granüllü

kapsülleri (veya bir kapsülde tabletler); iki katmanlı tabletler; iki kompartmanlı jel kapaklar, vb. Aynı zamanda enterik kaplı veya geciktirmeli salımlı oral dozaj formları düşünülür.

- 5 Tercih edilen bir başka düzenlemede, burada açıklanan bileşimler, bunlarla sınırlı olmamak üzere bir geçici veya kalıcı implant, sünger, polimer veya jel dahil olmak üzere tıbbi bir cihaza yönelik olarak bileşik ayrıştıran bileşimler (örneğin, kontrollü salım) olarak kullanılır.
- 10 Tarifnamenin bir düzenlemesine göre implant, bunlarla sınırlı olmamak üzere, (i) bir kalça eklemi, (ii) kemik fragmanlarını, parçalarını veya kısımlarını birbiri ile birleştirmek veya birbirine tutturmak üzere vidalar, kanüllü vidalar, çiviler, fileler, kafesler, teller, pimler, intramedüller çiviler, çubuklar, direkler, çapalar ve plakalar, (iii) monolateral, çok düzlemli veya hibrid fiksatörler gibi harici iskelet fiksatörleri, (iv) dejeneratif
- 15 instabilitelerin, kırıkların, tümörlerin ve omurga açısından deformitelerin tedavisine yönelik olarak istenilen implantlar, (v) kırıkların tedavisine, deformitelerin, mandibulanın, orta yüzün veya kafatasının rekonstrüksiyonuna ve düzeltilmesine yönelik olarak istenilen kraniyum-maksillofasiyal implantlar, (vi) cerrahi stentler, kollajen stentler, intramedüller kemik stentleri, (vii) ön çapraz bağ (ACL) ve/veya arka çapraz
- 20 bağ (PCL) Rekonstrüksiyon Sistemleri ve (viii) diş implantları dahil olmak üzere ortopedik bir implanttır.
- Farmasötik olarak uygulanabilir sıvı bileşimler örneğin, yukarıda sağlandığı üzere bir bileşiğin ve opsiyonel farmasötik adjuvanların bir solüsyon, koloid, lipozom, emülsiyon, kompleksler (inklüzyon kompleksler dahil) koaservat veya süspansiyon oluşturmak
- 25 üzere bir taşıyıcı (örneğin su, salin, aköz dekstroz, gliserol, glikoller, etanol veya benzerleri) içinde çözülmesi, dağıtılması ve benzeri ile hazırlanabilir. İstenmesi halinde, farmasötik bileşim, ayrıca ıslatma ajanları, emülsifiye edici ajanlar, ko-solventler, çözündürücü ajanlar, pH tamponlama ajanları ve benzeri (örneğin sodyum asetat, sodyum sitrat, siklodekstrinler ve türevleri, sorbitan monolorat, trietanolamin asetat,
- 30 trietanolamin oleat ve benzeri) gibi az miktarda yardımcı maddeleri de içerebilir.

Bazı düzenlemelerde, oral sistemik dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.25 mg/Kg ila yaklaşık 50 mg/Kg'dir.

Bazı düzenlemelerde, sistemik dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.25 mg/Kg ile yaklaşık 20 mg/Kg'dir.

5 Bazı düzenlemelerde, lokal dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.050 µg/Kg ile yaklaşık 50 µg/Kg'dir.

Bazı düzenlemelerde, topikal dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.1 µg/cm<sup>2</sup> ile yaklaşık 20 µg/cm<sup>2</sup>'dir.

10 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 1.0 µg/göz ile yaklaşık 1 mg/göz'dür.

Bazı düzenlemelerde, bir bileşik ayrıştırılan implanta yüklenen Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.1 µg/Kg ile yaklaşık 1 mg/Kg'dir.

15

Bazı düzenlemelerde, pulmoner dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 1 µg/doz ile yaklaşık 50 mg/doz'dur.

Bazı düzenlemelerde, parenteral dağıtıma yönelik Formül I'in bileşiğinin birim dozajı yaklaşık 0.05 mg/Kg ile yaklaşık 15 mg/Kg'dir.

20

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğinin birim dozajı insanlarda yaklaşık 2.0 mg/Kg ile yaklaşık 13 mg/Kg 'dir.

25 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğinin birim dozajı insanlarda yaklaşık 3.0 mg/Kg ile yaklaşık 12 mg/Kg'dir.

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğinin birim dozajı insanlarda yaklaşık 4.0 mg/Kg ile yaklaşık 11 mg/Kg'dir.

30

Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşiğinin birim dozajı insanlarda yaklaşık 5.0 mg/Kg ile yaklaşık 10 mg/Kg'dir.

Bazı düzenlemelerde bileşimler, tekli uygulamaya yönelik uygun birim dozaj formalarında sağlanır.

35

Bazı düzenlemelerde bileşimler, günde iki seferlik uygulamaya yönelik birim dozaj formlarında sağlanır.

5 Bazı düzenlemelerde bileşimler, günde üç seferlik uygulamaya yönelik uygun birim dozaj formlarında sağlanır.

10 Enjekte edilebilen maddeler sıvı solüsyonlar, koloidler, lipozomlar, kompleksler (inklüzyon kompleksleri gibi), koaservat veya süspansiyonlar olarak, emülsiyonlar olarak geleneksel formlarda veya enjeksiyondan önce sıvı içinde sulandırmaya uygun katı formlarda hazırlanabilir. Bu tür parenteral bileşimlerde bulunan burada sağlanan bir bileşiğin yüzdesi, tedavi edilen spesifik rahatsızlığa, bileşiğin aktivitesine ve hastanın ihtiyaçlarına bağlıdır. Ancak, solüsyonda yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %10'luk içerik maddesi yüzdeleri kullanılabilir ve bileşimin, akabinde seyreltilebilen konsantre bir katı veya süspansiyon olması durumunda daha yüksek olabilir.

15 Bazı düzenlemelerde bir bileşim, solüsyondaki bileşiğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 10'unu içerebilir.

20 Bazı düzenlemelerde bileşim, solüsyondaki bileşiğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 5'ini içerecektir.

Bazı düzenlemelerde bileşim, solüsyondaki bileşiğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 4'ünü içerecektir.

25 Bazı düzenlemelerde bileşim, solüsyondaki bileşiğin yaklaşık %0.05 ila yaklaşık 3'ünü içerecektir.

Bazı düzenlemelerde bileşim, solüsyondaki bileşiğin yaklaşık %0.02 ila yaklaşık 2'sini içerecektir.

30 Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 96 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 72 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 48 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

5 Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 24 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 12 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

10 Bazı düzenlemelerde bileşimler, yaklaşık 1 ila yaklaşık 6 saatlik bir periyotta intravenöz infüzyon ile devamlı dozaja yönelik uygun dozaj formlarında sağlanır.

Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $1.5 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $300 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

15 Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $1.5 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $200 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

20 Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $1.5 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $100 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $1.0 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $50 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

25 Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $50 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $200 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $75 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $175 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

30 Bazı düzenlemelerde bu bileşimler, yaklaşık  $100 \text{ mg/m}^2$  ila yaklaşık  $150 \text{ mg/m}^2$ 'lik dozlarda intravenöz infüzyon ile insanlara uygulanabilir.

35 Konsantrasyonların ve dozaj değerlerinin, aynı zamanda hafifletilecek durumun ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterebileceği not edilmelidir. Ayrıca, belirli herhangi bir hastaya yönelik olarak, spesifik dozaj rejimlerinin, bireysel ihtiyaca ve bileşimlerin

uygulanmasını uygulayan veya denetleyen kişinin profesyonel yargısına göre zaman içinde ayarlanabildiği ve burada ortaya konan konsantrasyon aralıklarının sadece örnekleyici olduğu ve bunların talep edilen bileşimlerin kapsamını veya uygulamasını sınırlamasının istenmediği anlaşılmalıdır.

5

Bir düzenlemede bileşimler, örneğin bir nebulizatör, doz ayarlı solunum cihazları, pulverizatör, mister, aerosol, kuru toz inhalatörü, insuflatör, sıvı instilasyonu veya başka uygun cihaz veya teknik ile solunum yoluna (nazal ve pulmoner dahil) uygulanabilir.

- 10 Bazı düzenlemelerde nazal mukozaya dağıtımı amaçlanan aerosoller, burundan inhalasyona yönelik sağlanır. Nazal kavitelere dağıtımına yönelik, örneğin yaklaşık 10 ila yaklaşık 60 mikronluk partikül boyutları olmak üzere yaklaşık 5 ila yaklaşık 100 mikronluk solunan partikül boyutları kullanılabilir. Nazal dağıtımına yönelik, daha büyük solunan partikül boyutu kullanılabilir. Bazı düzenlemelerde daha büyük partiküller,
- 15 nazal mukoza üzerindeki empaksiyonu en üst seviyeye çıkarabilir veya uygulanan formülasyonun pulmoner birikimini en aza indirebilir veya önleyebilir. Bazı düzenlemelerde akciğerlere dağıtımı amaçlanan aerosoller, burundan veya ağızdan inhalasyona yönelik sağlanır. Akciğere dağıtımına yönelik, yaklaşık 10 µm'den daha az solunan aerodinamik partikül boyutları kullanılabilir, örneğin, yaklaşık 1 ila yaklaşık 10
- 20 mikronluk bir aerodinamik partikül boyutları kullanılabilir. Solunan partiküller, çözünmüş bileşiği içeren sıvı damlacıklar, süspansiyon bileşik partiküllerini içeren sıvı damlacıklar (bileşiğin süspansiyon ortamda çözünmez olduğu durumlarda), kuru saf bileşik partikülleri, ekspiyanlar ile birleştirilen bileşik, lipozomlar, emülsiyonlar, koloidal sistemler, koaservatlar, bileşik nanopartikül kümeleri veya gömülü bileşik nanopartiküllerini içeren
- 25 bir seyreltici kuru partikülleri olarak tanımlanabilir.

- Bazı düzenlemelerde respiratuar dağıtımına (sistemik veya lokal) yönelik amaçlanan burada açıklanan Formül I'in bileşiği, aköz formülasyonlar olarak, aköz olmayan solüsyonlar veya süspansiyonlar olarak, alkollü veya alkolsüz halojenli hidrokarbon
- 30 iticilerinde süspansiyonlar veya solüsyonlar olarak, bir koloidal sistem olarak, emülsiyonlar, koaservatlar olarak veya kuru tozlar olarak uygulanabilir. Aköz formülasyonlar, hidrolik veya ultrasonik atomizasyon kullanılarak sıvı nebulizatörler ile veya modifiye edilmiş mikro pompa sistemleri (yumuşak buhar inhalatörleri, Aerodose® veya AERx® sistemleri gibi) ile aerosol hale getirilebilir. İtici gaz bazlı sistemler, uygun
- 35 basınçlı ölçülü inhalasyon aletlerini (pMDI'lar) kullanabilir. Kuru tozlar, bileşik maddesini

etkili bir şekilde dağıtabilen kuru toz inhalasyon cihazlarını (DPI'lar) kullanabilir. İstenen bir partikül boyutu ve dağılımı, uygun bir cihaz seçilerek elde edilebilir.

Bazı düzenlemelerde, burada açıklanan Formül I'in bileşimi çeşitli yöntemler ile kulağa uygulanabilir. Örneğin, yuvarlak pencereli bir kateter (örneğin, U.S. Patent No'ları. 6,440,102 ve 6,648,873) kullanılabilir.

Alternatif olarak formülasyonlar, dış ve orta kulak arasında kullanıma yönelik bir fitile eklenebilir (örneğin, U.S. Patent No. 6,120,484) veya kolajenli sünger veya başka katı desteğe absorbe edilebilir (örneğin, U.S. Patent No. 4,164,559).

İstendiği takdirde, tarifnameye ait formülasyonlar bir jel formülasyonuna eklenebilir (örneğin U.S. Patent No'ları. 4,474,752 ve 6,911,211).

Bazı düzenlemelerde, kulağa dağıtımına yönelik amaçlanan burada açıklanan Formül I'in bileşiği, implante bir pompa ve dağıtım sistemi aracılığıyla (örneğin, doğrudan orta veya iç kulağa (koklea) bir iğne vasıtasıyla veya bununla sınırlı olmamak üzere, temporal kemikten kokleaya bir iğne gibi alternatif hazırlanan bileşik dağıtım yolu veya bir koklear implant stile elektrod yolu vasıtasıyla) uygulanabilir.

Diğer seçenekler, bu amaca yönelik ince filme oyulu özel olarak gömülü bileşik dağıtım yolu (yolaklar) ile elektrod veya çok yollu bir elektrod üzerine kaplanan ince bir film vasıtasıyla bir pompa ile dağıtımını içerir. Diğer düzenlemelerde, burada sağlanan bir bileşik, bir dış veya iç implante pompalama sisteminin rezervuarından dağıtılabilir.

Tarifnameye ait formülasyonlar, aynı zamanda orta kulak, iç kulak veya kokleaya intretimpanik enjeksiyon ile kulağa uygulanabilir (örneğin, U.S. Patent No. 6,377,849 ve Ser. No. 11/337,815).

Terapötik ajanların intratimpanik enjeksiyonu, orta ve/veya iç kulağa timpanik membranın arkasındaki bir terapötik ajanın enjekte edilme tekniğidir. Bir düzenlemede, burada açıklanan formülasyonlar transtimpatik enjeksiyon aracılığıyla yuvarlak pencereli membran üzerine doğrudan uygulanır. Bir diğer düzenlemede iyon yolu modüle edici ajan burada açıklanan kulak tarafından kabul edilen formülasyonlar iç kulağa bir transtimpanik olmayan yaklaşım aracılığıyla yuvarlak pencere membranı üzerine verilir. İlave düzenlemelerde, burada açıklanan formülasyonlar krista fenestra

kokleanın modifikasyonunu içeren yuvarlak pencereli membrana cerrahi bir yaklaşım ile yuvarlak pencereli membran üzerine uygulanır.

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği, polivinilpirolidon, PEG (PEG merhemleri gibi) ve benzeri gibi sentetik polimerlerin yanı sıra kakao yağı veya başka gliseridler gibi geleneksel supozituar bazlarını içeren, retensiyon lavmanları veya jöle supozituarlar, supozituarlar, rektal aerosoller, rektal köpükler, rektal jeller, lavmanlar gibi rektal bileşimlere formüle edilir.

Bileşiğin rektal uygulanmasına yönelik supozituarlar (bir solüsyon, koloid, süspansiyon veya bir kompleks olarak), normal sıcaklıklarda katı, ancak rektal sıcaklıkta sıvı olan ve bu nedenle rektumda eriyecek veya aşınacak/çözünecek olan ve bileşiği salan tahriş edici olmayan uygun bir ekspiyan ile bileşiğin karıştırılması ile hazırlanabilir. Bu tür materyaller kakao yağı yağı, gliserinlenmiş jelatin, hidrojene bitkisel yağlar, poloksamerler, çeşitli moleküler ağırlıktaki polietilen glikoller ile polietilen glikollerin yağlı asit esterleri ile karışımını içerir.

Katı bileşimler, bileşiğin fizikokimyasal özelliklerine, istenilen çözünme hızına, maliyet faktörlerine ve diğer kriterlere bağlı olarak çeşitli farklı dozaj formlarında sağlanabilir. Düzenlemelerden birinde katı bileşim tek bir birimdir. Bu, bileşiğin bir birim dozunun, tek, fiziksel olarak şekillendirilmiş katı form veya üründe bulunduğunu belirtir. Diğer bir deyişle katı bileşim, birimlerin inkoherent olduğu çoklu birim dozaj formunun aksine koherenttir.

Katı bileşime yönelik dozaj formları olarak kullanılabilen tekli birimlerin örnekleri, sıkıştırılmış tabletler gibi tabletler, film benzeri birimler, folyo benzeri birimler, ince plakalar, liyofilize matriks birimleri ve benzerlerini içerir. Bazı düzenlemelerde katı bileşim, yüksek oranda gözenekli liyofilize formdadır. Bazen ince tabletler veya liyofilize tabletler olarak da adlandırılan bu tür liyofilizatlar, bileşiğin hızlı çözünmesini sağlayan hızlı dağılmaları için faydalı olabilir.

Bazı düzenlemelerde, katı bileşim aynı zamanda, yukarıda tanımlandığı üzere çoklu birim dozaj formunda oluşturulabilir. Çoklu birimlerin örnekleri, tozlar, granüller, mikro partiküller, pelletler, mini tabletler, boncuklar, liyofilize tozlar ve benzerleridir. Bir düzenlemede katı bileşim, liyofilize bir tozdur. Bu tür dağıtılmış liyofilize bir sistem,

birçok toz partikülünü içerir ve toz oluşumunda kullanılan liyofilizasyon prosesi nedeniyle her partikül, tozun çabuk çözünme ile sonuçlanarak suyu çok hızlı bir şekilde absorbe edebildiği düzensiz, gözenekli bir mikro yapıya sahiptir. Efervesan bileşimler, aynı zamanda bileşiğin hızlı dağılımı ve absorpsiyonuna yarım ettiği düşünülür.

5

Aynı zamanda hızlı bileşik çözünmesini sağlayabilen çok parçacıklı sistemin bir başka türü, bileşik ile kaplanan suda çözünür eksipiyanelardan tozlar, granüller veya pelletlerinkidir, böylece bileşik, ayrı partiküllerin dış yüzeyinde bulunur. Bu sistem türünde suda çözünür düşük molekül ağırlıklı bir eksipiyen, akabinde bileşiği ve bazı durumlarda bir bağlayıcı, gözenek oluşturucu, sakkarit, şeker alkolü, film oluşturan polimer, plastikleştirici veya farmasötik kaplama bileşimlerinde kullanılan diğer eksipiyenleri içeren bir kaplama bileşimi ile ve bazı durumlarda bir veya daha fazla ilave eksipiyenle kaplanabilen kaplı partiküllerin çekirdeklerinin hazırlanmasında faydalı olabilir.

15

Aynı zamanda, burada kitler sağlanır. Tipik olarak, bir kit, burada tarif edildiği gibi bir bileşik veya bir veya daha fazla bileşimi içerir. Belirli düzenlemelerde, bir kit, örneğin burada sağlandığı gibi bir bileşiğin dağıtılmasına veya uygulanmasına yönelik olarak bir veya daha fazla dağıtım sistemini ve kitin kullanımına yönelik talimatları (örneğin, bir hastanın tedavisine yönelik olarak talimatlar) içerebilir. Bir başka düzenlemede, kit, burada tarif edildiği gibi bir bileşeni veya bileşimi ve bir veya daha fazla osteoporoz ve osteoartropati; cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileşmesi, kraniyofasiyal kusurları, onkolitik kemik hastalığı, Parkinson hastalığını, felçleri, iskemik serebral hastalığını, epilepsiyi, Alzheimer hastalığını, depresyonu, bipolar rahatsızlığı, şizofreniyi içeren merkezi sinir sisteminin farklılaşması ve gelişimi ile ilgili travmatik beyin zedelenmeleri; koklear saç hücresi kaybı gibi otik rahatsızlıklar; bunlarla sınırlı olmamak üzere yaş ile ilişkili ıslak maküler dejenerasyon, yaş ile ilişkili kuru maküler dejenerasyon, coğrafi atropi, diyabetik maküler ödem, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retina ven tıkanması, prematürite retinopatisi, retinitis pigmentosa, retinopatiler, Leber konjenital amarozi ve glokomu içeren göz hastalıkları ve saç dökülmesini içeren kök hücrenin farklılaşması ve büyümesi ile ilgili hastalıklar, hematopoez ile ilgili hastalıklar, doku rejenerasyonu ile ilgili hastalıklar ve gelişimdeki anormallikler, kök hücre farklılaşması ve hücre proliferasyonu ile ilişkili diğer hastalıklara sahip bir hastaya uygulanmaya yönelik kullanıldığını gösteren bir etiketi içerebilir.

35

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren kontrollü bir salınım sistemi veya bir bileşik ayrıştırıcı kaplama burada sağlanır.

- 5 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren bir tıbbi cihaz burada sağlanır.

- 10 Bazı düzenlemelerde, Formül I'in bileşimini veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunu içeren *in vivo* kullanıma yönelik uygun bir implant, sünger, polimer, merhem, krem veya jel bileşimi burada sağlanır.

### **Kullanımlar**

- 15 Burada sağlanan bileşik ve bileşimler, bir veya daha fazla Wnt proteini dahil olmak üzere Wnt yolağının bir veya daha fazla üyesinin aktivatörleri olarak kullanılabilir ve böylece anormal Wnt sinyalleme sisteminin ilişkisinin olduğu osteoporoz ve osteoartropati; cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileşmesi, kraniyofasiyal kusurları, onkolitik kemik hastalığı; Parkinson hastalığını, felçleri, iskemik serebral hastalığını, epilepsiyi, Alzheimer hastalığını, 20 depresyonu, bipolar rahatsızlığı, şizofreniyi içeren merkezi sinir sisteminin farklılaşması ve gelişimi ile ilgili travmatik beyin zedelenmeleri; bunlarla sınırlı olmamak üzere yaş ile ilişkili ıslak maküler dejenerasyon, yaş ile ilişkili kuru maküler dejenerasyon, coğrafi atrofi, diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödemi, retina yırtılması, retine dejenerasyonu, retine ven tıkanması, prematürite retinopatisi, retinis pigmentosa, 25 retinopatiler, Leber konjenital amorozisi ve glokomu içeren göz hastalıkları ve saç dökülmesini içeren kök hücrenin farklılaşması ve büyümesi ile ilgili hastalıklar, hematopoez ile ilgili hastalıklar, doku rejenerasyonu ile ilgili hastalıklar ve gelişimdeki anormallikler, kök hücre farklılaşması ve hücre proliferasyonu ile ilişkili diğer hastalıklar gibi çok sayıda rahatsızlığı ve hastalığı tedavi etmek üzere kullanılabilir.

30

Saç dökülmesiyle ilgili olarak, kanonik *Wnt/β*-katenin sinyal yolağının saç kökü gelişimi ve rejenerasyonu ile bağlantılıdır. Buna göre, burada açıklanan bileşik ve bileşimler, *Wnt/β*-katenin sinyal yolağının modülasyonu ile saç dökülmesinin tedavi edilmesine yönelik topikal olarak kullanılabilir.

Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili olarak, *Wnt/β*-katenin sinyal iletim sistemi merkezi sinir sistemine yönelik olarak sinir hücrelerinin farklılaşması ve gelişiminde bir rol oynar. Sonuçta, burada açıklanan bileşikler ve bileşimler, nörodejenerasyonda yer alan kayıp *Wnt* sinyal fonksiyonunun yeniden etkinleştirmek üzere kullanılabilir.

5

Burada açıklanan bileşik ve bileşimler, diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesine yönelik olarak kullanılabilir.

Daha çok özellikle, burada açıklanan bileşik ve bileşimler aşağıdaki nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesine yönelik kullanılabilir:

10

Parkinson hastalığı, şizofreni, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz (Lou Gehrig hastalığı), primer lateral skleroz (PLS), ilerleyici kas atrofisi (PMA), bipolar rahatsızlık, depresyon, felçler, spinal kord hasarı, iskemik serebral hastalık, epilepsi, beyin hasarı ve spinoserebellar ataksi tip 1 (SCA1).

15

Göz hastalıklarıyla ilgili olarak, *Wnt/β*-katenin sinyal iletim sistemi, siliyer marjinal bölgedeki (CMZ) bir retinal öncül popülasyonunun bakımını düzenlediği düşünülür ve böylece retinada varsayılan bir kök hücre faktörü olarak işlev görebilir.

Burada açıklanan bileşik ve bileşimler, başka göz hastalıklarının tedavi edilmesine yönelik olarak kullanılabilir, özellikle:

20

ıslak yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kuru yaşa bağlı maküler dejenerasyon, coğrafi atrofi, diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retina ven tıkanıklığı, prematürite retinopatisi, retinitis pigmentoza, retinopatiler, Leber konjenital amorozi ve glokom.

25

Kök hücrenin farklılaşması ve gelişimi ile ilişkili hastalıklarla ilgili olarak, *Wnt/β*-katenin sinyali, cilt, bağırsak, beyin ve kan dahil olmak üzere birçok farklı dokudaki kök hücrelerin kendi kendini yenilemesine katılır. Bu nedenle, burada tanımlanan bileşikler ve bileşimler, gelişimdeki anormallikler ile ilgili rahatsızlıkları ve hastalıkları tedavi etmek üzere kullanılabilir.

30

Bazı düzenlemelerde, rahatsızlık veya hastalık nörodejeneratif hastalıktır.

Bazı düzenlemelerde, nörodejeneratif hastalık Parkinson hastalığı, felç, spinal kord

35

hasarı, iskemik beyinsel hastalık, epilepsi, Alzheimer hastalığı, bunama, depresyon, bipolar rahatsızlık veya şizofrenidir.

Bazı düzenlemelerde, rahatsızlık veya hastalık bir göz hastalığıdır.

5

Bazı düzenlemelerde, göz hastalıkları bunlarla kısıtlı olmamak üzere ıslak yaşa bağlı maküler dejenerasyon, kuru yaşa bağlı maküler dejenerasyon, coğrafi atrofi, diyabetik retinopati, diyabetik maküler ödem, retina yırtılması, retina dejenerasyonu, retina ven tıkanıklığı, prematürite retinopatisi, retinitis pigmentosa, retinopatiler, Leber konjenital amorozisi ve glokomu içerir.

10

Bazı düzenlemelerde rahatsızlık veya hastalık, saç dökülmesi gibi kök hücrelerin gelişimi ve farklılaşması, hematopoez ile ilişkili hastalıklar, doku rejenerasyonu ile ilgili hastalıklar ve gelişme, kök hücre farklılaşması ve hücre proliferasyonundaki anormallikler ile ilişkili başka hastalıklar ile ilgilidir.

15

Bazı düzenlemelerde rahatsızlık veya hastalık, osteoporoz, osteoartropati, cam kemik hastalığı, kemik kusurları, kemik kırıkları, diş ve diş eti hastalıkları, otoskleroz, yara iyileşmesi, mukozit (oral ve gastrointestinal), kraniyofasiyal kusurlar ve onkolitik kemik hastalığıdır.

20

Bazı düzenlemelerde, hasta bir memelidir. Bazı düzenlemelerde, hasta bir insandır.

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği, Wnt yolağındaki bir veya daha fazla proteinin aktive edilmesinde kullanıma yöneliktir.

25

Bazı düzenlemelerde Formül I'in bileşiği, bir veya daha fazla Wnt proteini ile indüklenen sinyallemenin aktive edilmesinde kullanıma yöneliktir.

30

Bazı düzenlemelerde, Wnt proteinleri aşağıdakilerden seçilir: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11 ve WNT16.

Bazı düzenlemelerde burada sağlanan bir farmasötik bileşim, Formülün I'in bileşiği

veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun terapötik etkili bir miktarını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir ekşiyanı içerir.

- 5 Bazı düzenlemelerde farmasötik bileşim, Formül I'in bileşiğinin terapötik olarak etkili bir miktarını içerir, burada bileşim bir tıbbi cihaza yönelik bir bileşik ayrıştırıcı kaplamada inklüzyon veya bu şekilde kullanıma yönelik olarak uygundur.

## **ÖRNEKLER**

### 10 **Bileşik hazırlama**

- 15 Tarifnamenin bileşiğinin hazırlanmasında kullanılan başlangıç materyalleri bilinir, bilinen yöntemler ile yapılır veya ticari olarak temin edilebilir. Burada sağlanan bileşik ile ilgili öncüllerin ve bu bileşiklerin işlevselliğinin hazırlanmasına yönelik yöntemlerin literatürde genel olarak tarif edildiği tecrübeli bir uzman için anlaşılır olacaktır. Literatür ve bu açıklama göz önünde tutulduğunda tecrübeli uzman bileşiklerin herhangi birini hazırlamak üzere iyi donatılmıştır.

- 20 Organik kimya tekniğinde tecrübeli bir uzmanın, daha fazla yön olmadan manipülasyonları kolaylıkla gerçekleştirebileceği, yani bu manipülasyonları gerçekleştirmek üzere tecrübeli bir uzmanın kapsamı ve uygulaması içerisinde olduğu bilinir. Bunlar, karbonil bileşiklerin ilgili alkollere, oksidasyonlara, asilasyonlara, aromatik sübstitüsyonlara, hem elektrofiliğe hem de nükleofiliğe, eterifikasyonlara, esterifikasyona ve saponifikasyona ve benzerine indirgenmesini içerir. Bu manipülasyonlar, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 7<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 5<sup>th</sup> Ed., Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley & Sons (1999) ve benzeri gibi standart metinlerde tartışılır.

30

- Tecrübeli bir uzman, belirli reaksiyonların en iyi molekül içinde diğer fonksiyonellik maskelendiğinde veya korunduğunda, böylece istenmeyen herhangi bir yan reaksiyonun önlenmesinde ve/veya reaksiyon verimi artırıldığında gerçekleştirildiğini kolaylıkla kabul edecektir. Çoğunlukla tecrübeli uzman, bu tür artan verimleri 35 gerçekleştirmek üzere veya istenmeyen reaksiyonları önlemek üzere koruyucu grupları

kullanır. Bu reaksiyonlar literatürde bulunur ve aynı zamanda tecrübeli uzmanın kapsamı içerisindedir. Bu manipölasyonların çoğunun örnekleri, örneğin T. Greene and P. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons (2007)'de bulunabilir.

5

Burada kullanılan ticari markalar sadece örnekleyicidir ve buluşun vaktinde kullanılan örnekleyici materyalleri yansıtır. Tecrübeli uzman, cins, imal edilme prosesleri ve benzerindeki varyasyonların beklendiğini kabul edecektir. Dolayısıyla, örnekler ve bunlarda kullanılan ticari markalar sınırlayıcı değildir ancak sadece, tecrübeli bir uzmanın buluşun düzenlemelerinin bir veya daha fazlasını gerçekleştirmeyi nasıl seçebildiklerinin bir örneğidir.

10

(<sup>1</sup>H) nükleer manyetik rezonans spektrumları (NMR), bir Bruker NMR spektrometresi (<sup>1</sup>H'ye yönelik Avance TM DRX300, 300 MHz veya <sup>1</sup>H'ye yönelik Avance TM DRX500, 500 MHz) veya Varian NMR spektrometresinde (<sup>1</sup>H'ye yönelik Mercury 400BB, 400 MHz) gösterilen solventlerde ölçülmüştür. Pik pozisyonları, tetrametilsilandan aşağıya doğru milyon başına kısım (ppm) cinsinden ifade edilir. Pik katları, bu şekilde gösterilir: s, tekli; d, ikili; t, üçlü; q, dördü; ABq, AB dördü; quin, beşli; sex, altılı; sep, yedili; non, dokuzlu; dd, ikililerin ikilisi; ddd, ikililerin ikisilisinin ikilisi; d/ABq, AB dördüsünün ikilisi; dt, üçlülerin ikilisi; td, ikililerin üçlüsü; dq, dördülülerin ikilisi; m, çoklu.

15

20

Aşağıdaki kısaltmalar belirtilen anlamlara sahiptir:

25

CDCl<sub>3</sub>: döteryumlanmış kloroform

DCM = diklorometan

DMSO-d<sub>6</sub> = döteryumlanmış dimetilsülfoksit

ESIMS = elektron sprey kütle spektrometresi

EtOAc = etil asetat;

HCl = hidroklorik asit

30

MgSO<sub>4</sub> = magnezyum sülfat

NMR = nükleer manyetik rezonans

TEA = trietilamin

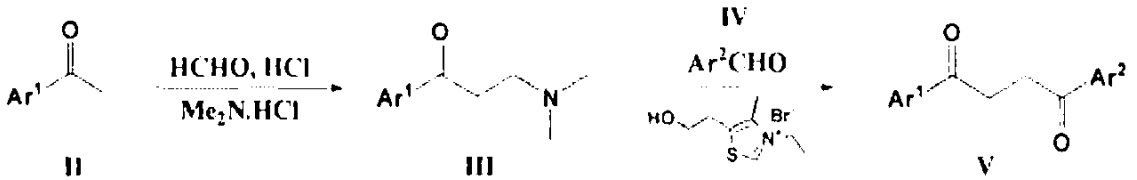
Aşağıdaki örnek şemaları, okuyucunun rehberliğine yönelik olarak sağlanır ve burada sağlanan bileşiğin hazırlanmasına yönelik olarak örnek yöntemleri topluca temsil eder.

35

İlaveten, tarifnamenin bileşiğinin hazırlanmasına yönelik diğer yöntemler aşağıdaki reaksiyon şemalarının ve örneklerin ışığında teknikte uzman kişilerce kolay bir şekilde anlaşılacaktır. Tecrübeli uzman, literatür ve bu açıklama göz önüne alındığında bu bileşikler bu yöntemlerle hazırlamak üzere ayrıntı olarak donatılır. Aşağıda tasvir edilen sentetik şemalarda kullanılan bileşik numaraları yalnızca bu spesifik şemalara yönelik olarak tasarlanır ve tarifnamenin diğer bölümlerinde aynı numaralandırma olarak anlaşılmalıdır veya bunun ile karıştırılmamalıdır. Aksi belirtilmedikçe, tüm değişkenler yukarıda tanımlandığı gibidir.

#### 10 Genel Prosedürler

Mevcut tarife aitt Formül I'inin bileşiği, Şema 1'de gösterildiği gibi hazırlanabilir.



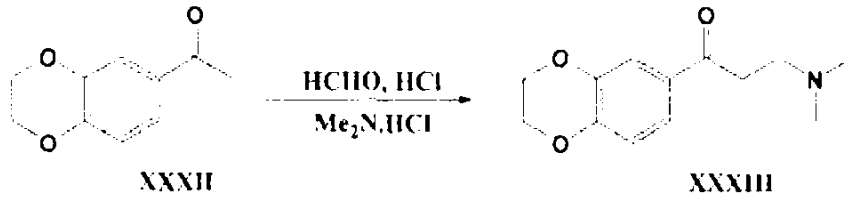
15

Şema 1'de, Ar¹ ve Ar² Formül I'de tanımlanan şekildedir.

Şema 1, aldehit ile bir vinil keton öncülü olarak bir Mannich bazının modifiye edilmiş Stetter reaksiyonu ile süstitüe edilmemiş 1,4-diketon türevlerinin (V) hazırlanmasına yönelik bir yöntemi tanımlar. Mannich bazı, ilk olarak 3-dimetilamino-propan-1-on (III) oluşturmak üzere bir aril metil ketonun (II) paraformaldehit ve dimetilamin hidroklorit ile reaksiyona sokulmasıyla oluşturulur. Daha sonra, katalizör verimleri süstitüe edilmemiş 1,4-diketon türevleri (V) olarak bir tiazolyum tuzu kullanılarak standart Stetter koşulları altında çeşitli aril aldehitler (IV) ile Mannich bazı (III) reaksiyona sokulmuştur.

25

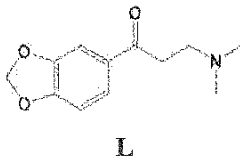
1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-3-(dimetilamino)propan-1-on (XXXIII)  
hazırlanması, Referans Şeması 7'de aşağıda gösterilir.



Referans Şeması 7

**Adım 1**

- 5 Etanol (8,0 mL) içinde bir 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)etanon (**XXXII**) (4.68 g, 26.3 mmol), dimetilamin hidroklorit (2.78 g, 34.1 mmol), paraformaldehit (1.18 g, 39.4 mmol) ve 12 N HCl (50 µL) solüsyonu gece boyunca geri akıtılmıştır. Solüsyon oda sıcaklığına soğutulmuştur ve etanol vakum altında buharlaştırılmıştır. Kalıntı, EtOAc ile işleme tabi tutulmuştur, bir miktar ısıtılmıştır ve ince partiküller halinde dağılmak üzere
- 10 sonike edilmiştir. Katılar, bir beyaz katı (7.73 g, kantitatif verim) 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-3-(dimetilamino)propan-1-on hidroklorid üretmek üzere oda sıcaklığında filtrelenmiş ve kurutulmuştur. Katı, en düşük yaklaşık (12 mL)'lik suda soğutulmuştur ve 0°C'ye soğutulmuştur. %20'lik bir NaOH aköz solüsyonu pH=10 olana kadar eklenmiştir. Solüsyon, DCM ile özütlenmiş ve 1-(2,3-
- 15 dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-3-(dimetilamino)propan-1-on (**XXXIII**) renksiz bir yağ (2.485 g, 10.6 mmol, %40.2 verim) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ ppm 2.77 (s, 6H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.25 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 7.45 (m, 2H) üretmek üzere kurutulmuş ve buharlaştırılmıştır; ESIMS C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> *m/z* 236 (M+H) için bulunmuştur. Aşağıdaki ara madde, yukarıdaki Referans Şema 7'de tarif edilen prosedür ile uyumlu
- 20 olarak hazırlanmıştır.

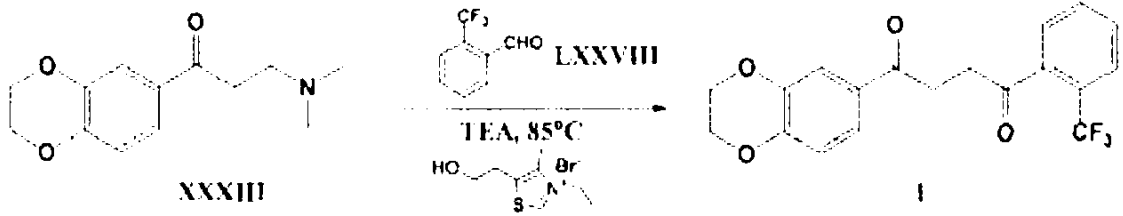


- 1-(Benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-3-(dimetilamino)propan-1-on (**L**): Beyaz katı (16.9 g, 76.4 mmol, %100 verim). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2.79 (s, 6H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.09 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.7Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=1.7Hz, *J*=8.2Hz, 1H), 10.51 (brs, 1H); ESIMS C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> *m/z* 221.9 (M+H) için bulunmuştur.
- 25

### Referans Örnek 1

1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-4-(3-(triflorometil)fenil)butan-1,4-dion (1) hazırlanması, Şema 15'te aşağıda gösterilir.

5

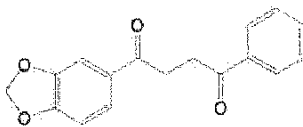


Şema 15

### Adım 1

- 10 TEA'da (2.0 mL, 14.2 mmol), 2-(triflorometil) benzaldehyd (LXXVIII) (703 µL, 5.3 mmol) ve 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-3(dimetilamino)propan-1-on (XXXIII) (1.05 g, 4.4 mmol) solüsyonuna, 3-etil-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazolyum bromit (336 mg, 1.3 mmol) eklenmiştir. Solüsyon 85°C'de gece boyunca ısıtılmıştır. Solüsyon soğutulmuştur ve aşırı çözücü vakum altında buharlaştırılmıştır. Kalıntı, EtOAc ve su arasında parçalara ayrılmıştır. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutulmuştur, filtre edilmiştir ve konsantre edilmiştir. Kalıntı, bir opak yağ (127.3 mg, 0.35 mmol, %7.8 verim) olarak 1-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioksin-6-il)-4-(3-(triflorometil)fenil)butan-1,4-dion 1 elde etmek üzere (% 100 heksan→EtOAc/heksan=1:9) kullanılarak silika jel flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 3.22-3.25 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=2.2Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.4Hz, *J*=2.0Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.94 (d, *J*=7.5Hz, 1H); ESIMS C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 365 (M+H) için bulunmuştur.
- 15
- 20

- Aşağıdaki bileşik, yukarıdaki Referans Örnek 1'de tarif edilen prosedür ile uyumlu olarak hazırlanmıştır.
- 25



222

1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-4-fenilbutan-1,4-dion **222**.

Beyaz katı (48 mg, 0.17 mmol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 3.39 (t, *J*=5.6Hz, 2H), 3.45 (t, *J*=5.6Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.58 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.6Hz, 2H); ESIMS C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 283.0 (M+H) için bulunmuştur.

### **Biyolojik Aktivitenin Değerlendirilmesi**

- 10 Burada tanımlanan bileşiğin biyolojik aktivitesi, teknikte tecrübeli kişilerce bilinen herhangi uygun analiz, örneğin, WO 01/53268 veya WO 2005/009997'de açıklanan analizler, kullanılarak test edilebilir. Örneğin, bileşiğin aktivitesi, aşağıda açıklanan bir veya daha fazla test yöntemi kullanılarak test edilebilir.

### **Örnek 5**

- Wnt aktivitesini arttıran bileşik veya Aktivatör, aşağıdaki gibi analiz edilmiştir. Rapörtör hücre hatları, kolon kanseri hücre hatlarının istikrarlı bir şekilde iletilmesiyle üretilmiştir (ateşböceği lüsiferaz geninin ekspresyonunu yönlendiren bir Wnt-yanıt veren promotörü içeren bir lentiviral yapı ile).

- SP5 promotöründen türetilen sekiz TCF/LEF bağlama sahasına sahip olan bir promotör olan SP5 promotörünün ateşböceği lüsiferaz geninin yukarı akış yönüne bağlandığı lentiviral yapılar yapılmıştır. Lentiviral yapılar aynı zamanda seçilebilir bir markör olarak bir higromisin direnci geni de içermiştir. SP5 promotör yapı, β-katenin'in düzenlenmemiş birikimine neden olan kesilmiş bir APC proteini üreten, mutasyona uğramış APC genine sahip olan bir kolon kanseri hücre hattı olan SW480 hücrelerini iletmek üzere kullanılmıştır.

- 30 Bir rapörtör yapıyı taşıyan kültürlenmiş SW480 hücreleri, 384- veya 96- gözlü çok gözlü plakalara her göz başına yaklaşık olarak 10,000 hücrede dağıtılmıştır. Küçük molekül bir bileşik kitaplığından gelen bileşikler daha sonra, üç veya on mikromolarlık en üst bir konsantrasyon kullanılarak yarım günlük çözümlerde gözlere ilave edilmiştir. Her bir hücre tipine yönelik olarak bir dizi kontrol gözü sadece tampon ve bileşik çözücü DMSO'yu almıştır. Bileşenin ilave edilmesinden yirmi dört saat sonra, lüsiferaza yönelik

rapörtör aktivitesi, örneğin, BrightGlo lüminesans reaktifinin (Promega) ve Victor3 plaka okuyucusunun (Perkin Elmer) ilave edilmesiyle tahlil edilmiştir. Okumalar sadece DMSO ile işleme tabi tutulmuş hücrelere normalleştirilmiştir ve DMSO'nun üstündeki herhangi bir aktivite aktivasyon olarak kabul edilmiştir. Rapörtör aktivitelerinin

5 DMSO'nun 2x katı veya bundan daha büyük olması halinde, bileşikler aktivatörler olarak kabul edilmiştir.  $EC_{50}$ , yarı maksimal aktivasyon konsantrasyonudur. Tablo 2, mevcut buluşa göre aktivatörün aktivitesini gösterir.

**Tablo 2.**

| <b>Bileşik</b> | <b>Wnt aktivasyonu, <math>EC_{50}</math> (<math>\mu M</math>)</b> |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>222</b>     | 0.003                                                             |

10

Burada kullanıldığında "içeren" terimi, "dahil olmak üzere", "kapsayan" veya "ile karakterize edilir" ile eşanlamlıdır ve kapsayıcı veya açık uçludur ve ilave, öngörülmemiş elemanları veya yöntem adımlarını dışlamaz.