

ÖZET

(S)-3-(4-((4-MORFOLINOMETİL)BENZİL)OKSİ)-1-OKSOİZOİNDOLİN-2- ii)PİPERİDİN-2,6-DİON HİDROKLORİDİN BİR KATI FORMU

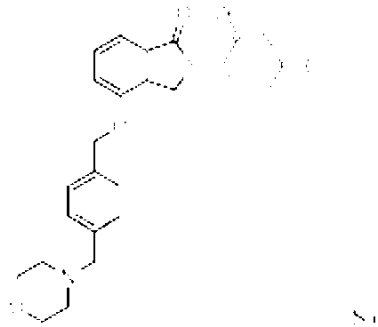
5

3-(4-((4-(Morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoizoindolin-2-il)piperidin-2,6-dionun tuzları ve katı formları veya bunun bir stereoizomeri açıklanır. Tuzlar ve katı formları içeren bileşimler ve bunları kullanan yöntemler açıklanır.

10

İSTEMLER

1. Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir katı formu olup:



özelliği katı formun

yaklaşık olarak 15.09, 15.94 ve 22.30 derece 2θ 'de pikleri içeren bir XRPD deseni **ile karakterize edilen** Form A kristal form olmasıdır.

2. İstem 1'e göre katı form olup, özelliği XRPD deseninin ayrıca yaklaşık olarak 17.65, 22.47 ve 26.77 derece 2θ 'de pikleri içermesidir.

3. İstem 1'e göre katı form olup, özelliği DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 261°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 256°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı göstermesidir.

4. İstem 1'e göre katı form olup, özelliği yaklaşık 25'ten yaklaşık 120°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %0.16'sı kadar bir ağırlık kaybı göstermesidir.

5. İstem 1'e göre katı form olup, özelliği %0 ila %95 arasında bir bağıl nemde yaklaşık %1.8'lik bir kütlü değişikliği göstermesidir.

6. İstem 1'e göre katı form olup, özelliği yaklaşık 1 dakika boyunca 2000-psi uygulanmasından sonra Form A kristal form olarak kalmasıdır.

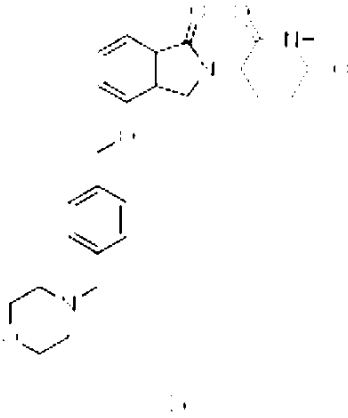
TARİFNAME

(S)-3-(4-((4-MORFOLINOMETİL)BENZİL)OKSİ)-1-OKSOİZOİNDOLİN-2- İL)PİPERİDİN-2,6-DİON HİDROKLORİDİN BİR KATI FORMU

5

1. SAHA

Burada formülün (I) bileşiğinin veya bunun bir stereoizomerinin tuzları ve katı formları,
10 tuzların katı formları ve tuzlar ve katı formların sentezlenmesine yönelik yöntemler
açıklanır.



15 Aynı zamanda burada tuzları ve katı formları içeren farmasötik bileşimler ve bileşimler,
tuzlar ve katı formlar kullanılarak çeşitli bozuklukların tedavi edilmesine, önlenmesine ve
yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

2. ALTYAPI

20

(a) Kanser ve diğer hastalıkların patobiyolojisi

Kanser temel olarak normal bir dokudan türeyen anormal hücrelerin sayısının artması, bu
anormal hücrelerin bitişik dokulara yayılması veya malign hücrelerin lenfatik olarak veya
25 kan yoluyla bölgesel lenf düğümlerine ve uzak yerlere sıçraması (metastaz) ile
karakterizedir. Klinik veriler ve moleküler biyoloji çalışmaları kanserin belirli şartlar

altında neoplaziye doğru ilerleyen minör preneoplastik değişimler ile başlayan çok aşamalı bir süreç olduğunu gösterir. Neoplastik lezyon klonal olarak gelişebilir ve özellikle de neoplastik hücrelerin konakçının immün gözetiminden kaçtığı şartlar altında giderek artan bir invazyon, büyüme, metastaz ve farklılaşma kapasitesi geliştirir. Roitt, I., Brostoff, J ve Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Çoğu kanser türü anjiyogenez olarak bilinen bir süreç olan yeni kan damarı oluşumu ile ilişkilendirilir. Tümör ile uyarılmış anjiyogeneze karışan bir takım mekanizmalar açıklanmıştır. Bu mekanizmaların en dolaysız, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) dahil olmak üzere tümör hücrelerinin anjiyogenik özelliklere sahip sitokinler salgılamasıdır.

Çeşitli başka hastalıklar ve bozukluklar da istenmeyen anjiyogenez ile ilişkilendirilir veya karakterize edilir. Örneğin artmış veya düzensiz anjiyogenezin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla oküler neovasküler hastalıklar, koroidal neovasküler hastalıklar, neovasküler retina hastalıkları, rubeoz (angulus neovaskülerizasyonu), viral hastalıklar, genetik hastalıklar, enflamatuar hastalıklar, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere bir takım hastalıklara ve tıbbi durumlara karıştığı bildirilmiştir. Bu tip hastalıkların örnekleri bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla diyabetik retinopati, prematüre retinopatisi, korneal greft rejeksiyonu, neovasküler glokom, retrolental fibroplazi, artrit ve proliferatif vitreoretinopatiyi içerir.

Dolayısıyla, anjiyogenezi kontrol altına alabilen veya TNF- α da dahil olmak üzere belirli sitokinlerin üretimini inhibe edebilen bileşikler çeşitli hastalıkların ve durumların tedavisinde ve önlenmesinde faydalı olabilir.

(b) Kanser tedavisi edilmesine yönelik yöntemler

Mevcut kanser tedavileri, bir hastada neoplastik hücrelerin kökünü kurutmaya yönelik cerrahi müdahale, kemoterapi, hormon tedavisi ve/veya radyasyon tedavisini içerebilir (bakınız örneğin Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Kanser tedavisi son zamanlarda biyolojik tedaviyi veya immünoterapiyi de kapsayabilir. Bu yaklaşımların tümü hasta açısından belirli

dezavantajlara sahiptir. Örneğin cerrahi müdahale bir hastanın sağlığı veya yaşından dolayı kontrendike olabilir veya hasta tarafından kabul edilmeyebilir.

Cerrahi müdahale ayrıca neoplastik dokuyu tamamen uzaklaştıramayabilir. Radyasyon tedavisi sadece neoplastik dokunun normal dokuya kıyasla radyasyona karşı yüksek bir duyarlılık sergilediği durumlarda etkilidir. Radyasyon tedavisi genelde ciddi yan etkiler de doğurabilir. Hormon tedavisi nadiren tek ajan olarak verilir. Hormon tedavisi etkili olabilir, ancak sıklıkla kanser hücrelerinin büyük bir kısmı diğer tedavilerle uzaklaştırıldıktan sonra kanserin nüksetmesini önlemek veya geciktirmek amacıyla kullanılmaktadır. Sayıları kısıtlı olan biyolojik tedaviler ve immünoterapiler, döküntü veya şişlikler, grip benzeri semptomlar, örneğin ateş, üşüme ve yorgunluk, sindirim sistemi problemleri veya alerjik reaksiyonlar gibi yan etkiler doğurabilir.

Kemoterapi söz konusu olduğunda kanser tedavisine yönelik çeşitli kemoterapötik ajanlar mevcuttur. Kansere yönelik kemoterapötik ajanların büyük bir bölümü DNA sentezini doğrudan veya dolaylı olarak inhibe ederek veya DNA replikasyonunu ve eşlik eden hücre bölünmesini engellemek için deoksiribonükleotit trifosfat prekürsörlerini inhibe etmek suretiyle işlev görür. Gilman vd., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Çeşitli kemoterapötik ajanların varlığına rağmen kemoterapinin bir çok dezavantajı bulunmaktadır. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Kemoterapötik ajanların neredeyse hepsi toksiktir ve kemoterapi ağır bulantı, kemik iliği baskılanması ve immün baskılanma da dahil olmak üzere anlamlı ve sıklıkla tehlikeli yan etkilere sebep olur. Bunların yanı sıra, kemoterapötik ajanlardan oluşan kombinasyonların uygulandığı durumlarda bile, çoğu tümör hücresi kemoterapötik ajanlara direnç gösterir veya bu ajanlara karşı direnç geliştirir. Aslında tedavi protokolünde kullanılan belirli kemoterapötik ajanlara karşı dirençli olan bu hücreler genelde spesifik tedavide kullanılan ilaçlara göre farklı bir mekanizma üzerinden etki ettikleri durumlarda bile diğer ajanlara karşı direnç gösterebilir. Bu fenomen pleiyotropik ilaç veya çoklu ilaç direnci olarak adlandırılır. Birçok kanser türü ilaç direnci yüzünden standart kemoterapötik tedavi protokollere karşı refrakterdir veya refrakter hale gelir.

İstenmeyen anjiyogenez ile ilişkilendirilen veya karakterize edilen diğer hastalık veya durumların tedavi edilmesi de güçtür. Ancak protamin, hepain ve steroidler gibi bazı bileşiklerin belirli spesifik hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği önerilmiştir. Taylor vd., Nature 297:307 (1982); Folkman vd., Science 221:719 (1983) ve U.S. Patent No. 5,001,116 ve 4,994,443.

Cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormon tedavisi gibi standart tedavilere karşı refrakter olan hastalıklar da dahil olmak üzere, kanser ve diğer hastalıkların ve durumların tedavisine, önlenmesine ve yönetimine ve ayrıca konvansiyonel tedavilerle ilişkilendirilen toksisitelerin ve/veya yan etkilerin azaltılmasına veya önlenmesine yönelik güvenilir ve etkili yöntemlere hala anlamlı düzeyde ihtiyaç duyulmaktadır.

(c) Tuzlar ve Katı Formlar

Bazik bir parçaya sahip olan bileşikler, asitler ile çeşitli tuzları oluşturabilir. Verilen bir bileşiğin farklı tuzları, bir farmasötik olarak bileşiğin stabilitesini, işlenebilirliğini, in vivo performansını etkileyen farklı özelliklere sahip olabilir. Verilen bir bileşiğin belirli tuzlarının fiziksel özellikleri aynı zamanda bileşiğin optik olarak veya stereomerik olarak saf formlarının izolasyonuna olanak sağlar veya bunu kolaylaştırır.

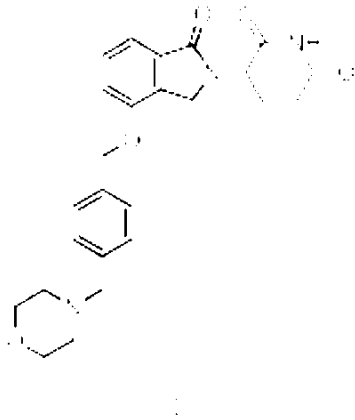
Bileşikler aynı zamanda farklı katı formlarda mevcut olabilir. Bir farmasötik bileşin bir katı formunun seçimi, diğer önemli farmasötik özellikler arasında işleme, formülasyon, stabilite ve biyoyararlanımda faydalar ve sorunlar sağlayabilen çeşitli fiziksel ve kimyasal özellikleri etkileyebilir. Potansiyel farmasötik katılar kristal katıları ve amorf katıları kapsar. Amorf katılar uzun mesafeli bir yapısal düzenin bulunmayışı ile karakterizedir, kristal katılar ise yapısal periyodiklik ile karakterizedir. Arzu edilen farmasötik katı sınıfı spesifik uygulamaya bağlıdır; amorf katılar bazı durumlarda örneğin daha gelişmiş bir çözünürlük profili için seçilir, kristal katılar ise örneğin fiziksel veya kimyasal stabilite gibi özellikler için arzu edilebilir (bakınız örneğin S. R. Vippagunta vd., Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:3-26; L. Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., (2001) 48:27-42).

Kristal veya amorf olup olmadığından bağımsız olarak, bir farmasötik bileşiğin potansiyel katı formları, tek bileşenli ve çok bileşenli katıları kapsar. Tek bileşenli katılar büyük ölçüde farmasötik bileşikten oluşur ve başka bileşikler içermez. Tek bileşenli kristal materyaller arasındaki çeşitlilik potansiyel olarak örneğin polimorfizm olayından kaynaklanabilir, burada belirli bir farmasötik bileşik için çok sayıda üç boyutlu düzen bulunur (bakınız, örneğin, S. R. Byrn et al., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette).

Bir farmasötik bileşiğin potansiyel katı formları arasında ilave çeşitlilik, çok bileşenli katıların ihtimalinden kaynaklanabilir. İki veya daha fazla iyonik tür içeren kristal katılar tuz olarak adlandırılır (bakınız örneğin Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Bir farmasötik bileşik veya bunun bir tuzu için potansiyel olarak başka özellik iyileşmeleri sağlayabilen diğer çok bileşenli katı türleri örneğin diğerlerinin yanı sıra hidratlar, solvatlar, kokristaller ve klatratları kapsar (bakınız örneğin S. R. Byrn vd., Solid State Chemistry of Drugs, (1999) SSCI, West Lafayette). Ayrıca, çok bileşenli kristal formlar potansiyel olarak polimorfizme karşı duyarlı olabilir, burada belirli bir çok bileşenli bileşim birden fazla üç boyutlu kristal düzeninde mevcut olabilir. Katı formların buluşu, bir güvenilir, etkili, stabil ve piyasaya sürülebilir bir farmasötik bileşiğin geliştirilmesi bakımından oldukça önemlidir. US 2011/196150 genel olarak 3-metil-3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoizindolin-2-il)piperidin-2,6-dionun bir katı formunu açıklar.

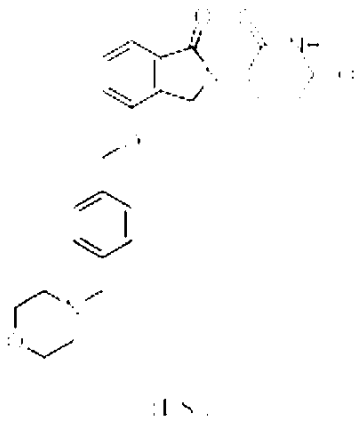
3. KISA AÇIKLAMA

Burada formülün (I) bileşiğinin veya bunun bir stereoizomerinin tuzları ve katı formları, tuzların katı formları ve tuzlar ve katı formların sentezlenmesine yönelik yöntemler açıklanır.

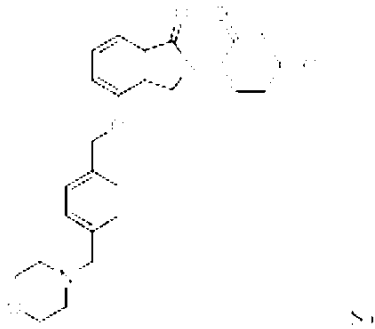


Burada aynı zamanda formülün (I) rasemik bileşiğinin tuzları ve katı formları, tuzların katı formulları ve tuzlar ve katı formların sentezlenmesine yönelik yöntemler açıklanır. Burada aynı zamanda formülün (I) rasemik bileşiğini ve önemli miktarda bir veya daha fazla ilave türü, örneğin iyonları ve/veya molekülleri içeren katı formlar açıklanır.

Burada aynı zamanda formülün (I- S) bileşiğinin tuzları ve katı formları, tuzların katı formulları ve tuzlar ve katı formların sentezlenmesine yönelik yöntemler açıklanır. Burada aynı zamanda formülün (I- S) bileşiğini ve önemli miktarda bir veya daha fazla ilave türü, örneğin iyonları ve/veya molekülleri içeren katı formlar açıklanır.



Bir açıda burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir katı formu sağlanır.



84

- burada katı form, yaklaşık olarak 15.09, 15.94 ve 22.30 derece 2θ'de pikleri içeren bir
- 5 XRPD deseni ile karakterize edilen Form A kristal formudur. Burada açıklanan katı formlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere hidratları, anhidratları, solvatları ayrıca kristal ve amorf formları içerir. Burada sağlanan katı form, hayvanlarda veya insanlarda kullanıma yönelik formülasyonların hazırlanmasına yönelik aktif farmasötik içerik maddeleri olarak faydalıdır. Bu nedenle burada aynı zamanda bir nihai ilaç ürünü olarak bu katı formların
- 10 kullanımı açıklanır. Belirli düzenlemeler, diğerlerinin arasında nihai ilaç ürünlerinin üretilmesi, işlenmesi, formülasyonu ve/veya depolanmasına yönelik gerekli olan gelişmiş özellikleri, *örneğin* toz akış özellikleri, sıkıştırma özellikleri, tabletleme özellikleri, stabilite özellikleri ve ekspiyan uyumluluk özellikleri olan nihai dozaj formlarının yapılmasında faydalı olan katı formu sağlar. Burada aynı zamanda formülün (I) bileşiğini
- 15 veya bunun bir stereoizomerini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir seyrelticiyi, ekspiyanı veya taşıyıcıyı içeren tek bileşenli bir kristal formu, çok bileşenli bir kristal formu, tek bileşenli bir amorf formu ve/veya çok bileşenli bir amorf formu içeren farmasötik bileşimler açıklanır.
- 20 Burada aynı zamanda farmasötik bileşimler, tek birim dozaj formları, dozaj rejimleri ve tuzları ve katı formları içeren kitler açıklanır.

- Burada aynı zamanda bileşimler, tuzlar ve katı formlar kullanılarak çeşitli bozuklukların tedavi edilmesine, önlenmesine ve yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Yöntemler,
- 25 burada sağlanan bir tuz veya katı formun terapötik olarak etkili bir miktarının bu tür bir tedavi veya yönetime ihtiyacı olan bir hastaya uygulanmasını içerir. Ayrıca bu tür bir önlemeye ihtiyacı olan bir hastaya burada sağlanan bir tuz veya katı formun profilaktik

olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içeren, çeşitli hastalıklar ve bozuklukların önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır.

4. ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

5

ŞEKİL 1, Bileşiğin (I-S) bir anhidratının temsili bir XRPD desenini sağlar.

ŞEKİL 2, Bileşiğin (I-S) bir anhidratının temsili bir DSC termogramını sağlar.

ŞEKİL 3, Bileşiğin (I-S) bir anhidratının temsili bir TGA termogramını sağlar.

ŞEKİL 4, Bileşiğin (I-S) bir anhidratının temsili bir DVS grafiğini sağlar.

10

ŞEKİL 5, Bileşiğin (I-S) bir hidratının temsili bir XRPD desenini sağlar.

ŞEKİL 6, Bileşiğin (I-S) bir hidratının temsili bir DSC termogramını sağlar.

ŞEKİL 7, Bileşiğin (I-S) bir hidratının temsili bir TGA termogramını sağlar.

ŞEKİL 8, Bileşiğin (I-S) bir THF solvatının temsili bir XRPD desenini sağlar.

ŞEKİL 9, Bileşiğin (I-S) bir THF solvatının temsili bir DSC termogramını sağlar.

15

ŞEKİL 10, Bileşiğin (I-S) bir THF solvatının temsili bir TGA termogramını sağlar.

ŞEKİL 11, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.

ŞEKİL 12, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.

ŞEKİL 13, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.

ŞEKİL 14, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun temsili bir DVS grafiğini sağlar.

20

ŞEKİL 15, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.

ŞEKİL 16, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatının temsili bir XRPD desenini sağlar.

25

ŞEKİL 17, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatının temsili bir DSC termogramını sağlar.

ŞEKİL 18, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatının temsili bir TGA termogramını sağlar.

ŞEKİL 19, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatının temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.

30

ŞEKİL 20, Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.

ŞEKİL 21A, Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.

- ŞEKİL 21B, Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 22, Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- 5 ŞEKİL 23, Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 24A, Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 24B, Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 10 ŞEKİL 25, Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 26, Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 27A, Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 15 ŞEKİL 27B, Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 28, Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- 20 ŞEKİL 29, Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 30A, Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 30B, Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 25 ŞEKİL 31, Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 32, Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 33, Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 30 ŞEKİL 34, Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir TGA termogramını sağlar.

- ŞEKİL 35, Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 36, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 5 ŞEKİL 37, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- ŞEKİL 38, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form A'sının temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 39, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 10 ŞEKİL 40, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 41, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir DVS grafiğini sağlar.
- 15 ŞEKİL 42, absorpsiyon/desorpsiyon döngüsüne tabi tutulduktan önce ve sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 43, yaklaşık 1 dakika boyunca 2000-psi uygulamadan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A'sının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 44, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 20 ŞEKİL 45, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- ŞEKİL 46, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 25 ŞEKİL 47, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 48, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 49, ortamda depolamadan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 30 ŞEKİL 50, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.

- ŞEKİL 51, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- ŞEKİL 52, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 5 ŞEKİL 53, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 54, 165°C'ye ısıtıldıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 55, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- 10 ŞEKİL 56, absorpsiyon/desorpsiyon döngüsüne tabi tutulduktan önce ve sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C'sinin temsili XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 57, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 15 ŞEKİL 58, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- ŞEKİL 59, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 60, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 20 ŞEKİL 61, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 62, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili bir DVS grafiğini sağlar.
- 25 ŞEKİL 63, absorpsiyon/desorpsiyon döngüsüne tabi tutulduktan önce ve sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D'sinin temsili XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 64, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 65, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- 30 ŞEKİL 66, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.

- ŞEKİL 67, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 68, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- 5 ŞEKİL 69, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir DVS grafiğini sağlar.
- ŞEKİL 70, absorpsiyon/desorpsiyon döngüsüne tabi tutulduktan önce ve sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 71, 120°C'ye ısıtıldıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 10 ŞEKİL 72, 190°C'ye ısıtıldıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 73, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 15 ŞEKİL 74, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir kristal habitüsünü sağlar.
- ŞEKİL 75, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 76, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 20 ŞEKİL 77, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 78, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir DVS grafiğini sağlar.
- 25 ŞEKİL 79, absorpsiyon/desorpsiyon döngüsüne tabi tutulduktan önce ve sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 80, 120°C'ye ısıtıldıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 81, 120°C'ye ısıtıldıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 30 ŞEKİL 82, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form G'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.

- ŞEKİL 83, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form G'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 84, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form G'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 5 ŞEKİL 85, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form G'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- ŞEKİL 86, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form H'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 87, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form H'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 10 ŞEKİL 88, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form H'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 89, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form H'sinin temsili bir ¹H-NMR spektrumunu sağlar.
- 15 ŞEKİL 90, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form I'sının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 91, MeOAc ile yıkandıktan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form I'sının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 92, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form J'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 20 ŞEKİL 93, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form J'sinin temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 94, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form J'sinin temsili bir TGA termogramını sağlar.
- 25 ŞEKİL 95, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form K'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 96, ortamda depolamadan sonra Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form K'sinin temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 97, rasemik Bileşiğin (I) bir anhidratının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- 30 ŞEKİL 98A, rasemik Bileşiğin (I) bir anhidratının temsili bir DSC termogramını sağlar.
- ŞEKİL 98B, rasemik Bileşiğin (I) bir anhidratının temsili bir TGA termogramını sağlar.

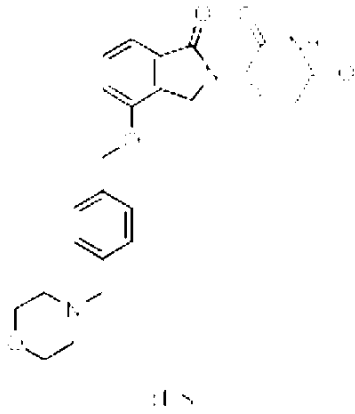
- 5 ŞEKİL 99, rasemik Bileşiğin (I) bir hidratının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 100A, rasemik Bileşiğin (I) bir hidratının temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 5 ŞEKİL 100B, rasemik Bileşiğin (I) bir hidratının temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 101, rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir hidratının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 102A, rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir hidratının temsili bir DSC termogramını sağlar.
- 10 ŞEKİL 102B, rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir hidratının temsili bir TGA termogramını sağlar.
- ŞEKİL 103, rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir hidratının temsili bir DVS grafiğini sağlar.
- 15 ŞEKİL 104, rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir MeOH solvatının temsili bir XRPD desenini sağlar.
- ŞEKİL 105, Bileşiğin (I-S) HCl tuzu formlarının temsili bir XRPD küme grafiğini sağlar.

5. DETAYLI AÇIKLAMA

20

5.1 Bileşiğin (I-S) tuzları ve katı formları ve bunun sentezi

- 25 Bileşik (I-S), 3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoizoindolin-2-il)piperidin-2,6-dionun (S) stereoizomeridir. Rasemik 3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)oksi)-1-oksoizoindolin-2-il)piperidin-2,6-dion hazırlama yöntemleri, U.S. Patent Yayın No. 2011/0196150 içinde sunulmuştur. Bileşik (I-S), aşağıdaki yapıya sahiptir:



Burada Bileşiğin (I-S) tuzları açıklanır. Bileşik (I-S), H-X'in bir tuzu olabilir, burada X, F, Cl, Br, I, RSO₃ veya RCO₂ olabilir, burada R, alkil, aril, sübstitüe edilmiş alkil, sübstitüe edilmiş aril veya hidroksi olabilir. Bileşik (I-S), bir tartrat tuzu, *örneğin* D veya L veya yarı-tartrat tuzu olabilir. Tuz, bir benzensülfonik asit, p-toluensülfonik asit, (+) kamforsülfonik asit tuzu, D-tartarik asit veya L-tartarik asit tuzu olabilir. Tuz, bir karbonat tuzu veya bir sülfat tuzu olabilir. Bir düzenlemede tuz, bir HCL tuzudur. Herhangi bir belirli teori ile sınırlı kalınmaksızın asitler, Bileşiğin (I-S) morfolin halkası üzerinde nitrojenin bazik nitrojeni ile ilişkilendirilir.

aynı zamanda burada Bileşiğin (I-S) ve Bileşiğin (I-S) tuzlarının katı formları açıklanır. Katı form, bir anhidrat, hidrat veya solvat olabilir. Solvat, bir tetrahidrofuran veya dimetik sülfoksit solvat olabilir.

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "katı form" terimi ve ilgili terimler, ağırlıklı olarak sıvı veya gaz halinde bulunmayan bir fiziksel formu ifade eder. Katı formlar kristalin, amorf veya bunların karışımları olabilir. Belirli düzenlemelerde katı formlar sıvı kristaller olabilir.

Bazı düzenlemelerde Bileşik (I-S), tek bileşenli veya çok bileşenli bir katı formdur. A Bileşiği (I-S) içeren bir "tek bileşenli" katı form büyük ölçüde Bileşikten (I-S) oluşur. Bileşiği (I-S) içeren bir "çok bileşenli" katı form, iyonlar ve/veya moleküller gibi bir veya daha fazla ilave türün önemli bir miktarını katı form içerisinde içerir. Örneğin belirli düzenlemelerde, Bileşiği (I-S) içeren bir çok bileşenli kristalin katı form ilaveten kristal

kafesinde düzenli pozisyonlarda kovalent bağı olmayan bir veya daha fazla tür içerir. Bir düzenlemede burada sağlanan çok bileşenli bir katı form, bir ko-kristaldır.

5 Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, burada kullanılan "kristalin" terimi ve ilgili terimler, bir maddeyi, modifikasyonu, materyali, bileşeni veya ürünü tarif etmek için kullanıldığı durumlarda, aksi belirtilmedikçe, X ışını kırınımıyla belirlendiği üzere maddenin, modifikasyonun, materyalin, bileşenin veya ürünün büyük ölçüde kristalin olduğu anlamına gelir. Bakınız örneğin Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States
10 Pharmacopeia, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "kristal formlar" ve ilgili terimler burada kristalin olan katı formları ifade eder. Kristal formlar tek bileşenli kristal formları ve çok bileşenli kristal formları kapsar ve bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla polimorflar, solvatlar, hidratlar ve diğer moleküler kompleksleri ayrıca tuzları, tuzların solvatlarını, tuzların hidratlarını, tuzların ve bunun polimorflarının diğer moleküler komplekslerini içerir. Belirli düzenlemelerde, bir maddenin bir kristal formu esasen amorf formları ve/veya diğer kristal formları içermeyebilir. Belirli düzenlemelerde, bir maddenin bir kristal formu, bir veya daha fazla amorf formu ve/veya başka kristal formları ağırlık
20 esasında yaklaşık %1, %2, %3, %4, %5, %6, %7, %8, %9, %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40, %45 veya %50'den düşük bir oranda içerebilir. Belirli düzenlemelerde, bir maddenin bir kristal formu fiziksel olarak ve/veya kimyasal olarak saf olabilir. Belirli düzenlemelerde, bir maddenin bir kristal formu fiziksel olarak ve/veya kimyasal olarak yaklaşık %99, %98, %97, %96, %95, %94, %93, %92, %91 veya %90 oranında saf
25 olabilir.

Aynı zamanda burada Bileşiğin (I-S) çeşitli tuzlarının polimorfları açıklanır. Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "polimorflar", "polimorfik formlar" terimleri ve ilgili terimler, esasen aynı molekülden, moleküllerden veya iyonlardan oluşan iki veya
30 daha fazla kristal formu ifade eder. Farklı kristal formlarda olduğu gibi, farklı polimorflar, moleküllerin ve/veya iyonların kristal kafesindeki diziliminden veya konformasyonundan dolayı farklı fiziksel özelliklere, örneğin farklı erime sıcaklığı, erime ısısı, çözünürlük, çözünme hızları ve/veya titreşim spektrumlarına sahip olabilir. Fiziksel özelliklerdeki

farklılıklar, saklama stabilitesi, sıkıştırılabilirlik ve yoğunluk (formülasyon ve ürün imalatı için önemlidir) ve çözünme hızı (biyoyararlanım için önemli bir faktördür) gibi farmasötik parametreleri etkileyebilir. Stabilitedeki farklılıklar kimyasal reaktivitedeki değişimlerden (örneğin farklı oksidasyon; örneğin bir polimorfтан oluşan dozaj formu, başka bir polimorfтан oluşan bir dozaj formuna kıyasla daha hızlı renk değiştirir) veya mekanik değişimlerden (örneğin tabletler, kinetik olarak tercih edilen bir polimorfun termodinamik olarak daha stabil bir polimorfa dönüşmesi sebebiyle depolama esnasında ufalanır) veya bunların her ikisinden (örneğin tek polimorfтан oluşan tabletler yüksek nem altında parçalanmaveyaha meyillidir) kaynaklanabilir. Çözünürlük/çözünme farklılıklarından dolayı, bazı katı hal geçişleri sıra dışı durumlarda etki gücü yetersizliğine veya diğer sıra dışı durumlarda toksisiteye neden olabilir. Bunların yanı sıra, fiziksel özellikler işleme açısından da önemli olabilir (örneğin bir polimorfun solvat oluşturma eğilimi daha yüksek olabilir veya safsızlıklar olmadan filtrelenebilir ve yıkanması zor olabilir ve partikül şekli ve boyut dağılımı polimorflar arasında farklılık gösterebilir).

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "solvat" ve "solvatlanmış" terimleri, bir maddenin solvent içeren bir kristal formunu ifade eder. "Hidrat" ve "hidratlanmış" terimleri, solventi su içeren bir solvatu ifade eder. "Solvat polimorfları", belirli bir solvat bileşimi için birden fazla kristal formunun varlığını ifade eder. Benzer bir şekilde, "hidrat polimorfları", belirli bir hidrat bileşimi için birden fazla kristal formunun varlığını ifade eder. "Solvattan arındırılmış solvat" terimi, burada kullanıldığı haliyle, solventin bir solvattan uzaklaştırılması yoluyla hazırlanabilen bir maddenin bir kristal formu ifade eder.

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "amorf", "amorf form" terimi ve ilgili terimler, ilgili maddenin, bileşenin veya ürünün X ışını kırınımı ile belirlendiği üzere esasen kristal olmadığı anlamına gelir. Daha özel bir ifadeyle, "amorf form" terimi, bir düzensiz katı formu, yani uzun mesafeli kristal düzeninden yoksun bir katı formu ifade eder. Bir maddenin bir amorf formu esasen diğer amorf formları ve/veya kristal formları içermeyebilir. Bir maddenin bir amorf formu, bir veya daha fazla başka amorf formu ve/veya kristal formu ağırlık esasında yaklaşık %1, %2, %3, %4, %5, %10, %15, %20, %25, %30, %35, %40, %45 veya %50'den düşük bir oranda içerebilir. Bir maddenin bir amorf formu fiziksel olarak ve/veya kimyasal olarak saf olabilir. Bir maddenin bir amorf

formu fiziksel olarak ve/veya kimyasal olarak yaklaşık %99, %98, %97, %96, %95, %94, %93, %92, %91 veya %90 oranında saf olabilir.

- Kristal formların ve amorf formların karakterizasyonuna yönelik teknikler, bunlarla sınırlı
5 olmamak kaydıyla, termal gravimetri analizi (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), X ışını toz kırınım analizi (XRPD), tek kristal X ışını kırınım analizi, titreşimsel spektroskopi, örneğin kızılötesi (IR) ve Raman spektroskopisi, katı hal ve solüsyon nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, optik mikroskopi, ısı aşamalı optik mikroskopi, taramalı elektron mikroskopisi (SEM), elektron kristalografisi ve nicel analiz, partikül
10 boyutu analizi (PSA), yüzey alanı analizi, çözünürlük ölçümleri, çözünme ölçümleri, element analizi ve Karl Fischer analizini kapsar. Karakteristik birim hücre parametreleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla tek kristal kırınımı ve toz kırınımı da dahil olmak üzere X ışını kırınımı ve nötron kırınımı gibi bir veya daha fazla teknikle belirlenebilir. Toz kırınım verilerinin analizi için faydalı teknikler, örneğin birden fazla katı faz içeren bir
15 numunede tek bir faz ile ilişkili kırınım piklerini analiz etmek için kullanılabilecek profil düzeltmesini, örneğin Rietveld düzeltmesini kapsar. Toz kırınım verilerinin analizi için faydalı diğer yöntemler, ilgili tekniğin uzmanlarının birim hücre parametrelerini kristal tozu içeren bir numuneden belirlemesini sağlayan birim hücre indekslemesini içerir.
- 20 Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "yaklaşık" ve "yaklaşık olarak" terimleri, belirli bir katı formu karakterize etmek için verilen, örneğin erime, dehidrasyon, desolvasyon veya cam geçiş sıcaklığını açıklayan örneğin spesifik bir sıcaklık veya sıcaklık aralığı; bir kütle değişimi, örneğin sıcaklığın veya nemin bir fonksiyonu olarak bir kütle değişimi; örneğin kütle veya bir yüzde cinsinden bir solvent veya su içeriği veya
25 örneğin IR veya Raman spektroskopisi veya XRPD ile analizde bir pik konumu gibi bir sayısal değer veya bir değer aralığı ile bağlantılı olarak kullanıldığında; değer ve değer aralığının ilgili alanın uzmanlarınca makul görülen bir dereceye kadar sapabileceğini ve belirli katı formu hala nitelediğini gösterir. Örneğin belirli düzenlemelerde "yaklaşık" ve "yaklaşık olarak" terimleri, bu bağlamda kullanıldığında sayısal değerin veya değer aralığının, belirtilen değerin veya değer aralığının %25, %20, %15, %10, %9, %8, %7, %6,
30 %5, %4, %3, %2, %1.5, %1, %0.5 veya %0.25'i kadar değişkenlik gösterebileceğini gösterir. Burada kullanıldığı üzere bir sayısal değerin veya değer aralığının önüne gelen bir tilde (*diğer bir ifadeyle*, “~”), “yaklaşık” veya “yaklaşık olarak” anlamını gelir.

Bazı düzenlemelerde burada açıklanan katı formlar, *örneğin* kristaller veya amorf formlar büyük oranda saftır, *diğer bir ifadeyle* bir veya daha fazla diğer katı formun ve/veya diğer kimyasal bileşiklerin ağırlıkça yaklaşık %25, %20, %15, %10, %9, %8, %7, %6, %5, %4, %3, %2, %1, %0.75, %0.5, %0.25 veya %0.1'inden azını içeren, diğer katı formları ve/veya diğer kimyasal bileşikleri büyük oranda içermez.

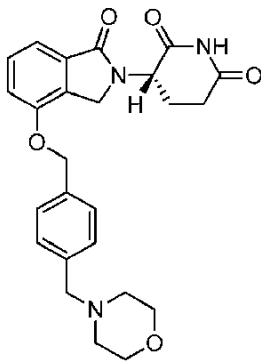
Katı formlar, burada açıklanan kristal formlar gibi belirli bir katı forma özgü olan belirgin fiziksel karakterizasyon verileri gösterebilir. Bu karakterizasyon verileri, *örneğin* X-ışınları toz kırınımı, diferansiyel taramalı kalorimetre, termal gravimetrik analiz ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi dahil olmak üzere teknikte uzman kişiler tarafından bilinen çeşitli teknikler ile elde edilebilir. Bu teknikler ile sağlanan veriler, belirli bir katı formu tanımlamak üzere kullanılabilir. Teknike uzman kişi, bu karakterizasyon tekniklerinden birini gerçekleştirerek ve ortaya çıkan verinin belirli bir katı formun özelliği olarak tanımlanan, burada sağlanan refereans veri ile “eşleşip eşleşmediğini” belirleyerek bir katı formun burada açıklanan formlardan biri olup olmadığını belirleyebilir. Bir referans katı formunki ile “eşleşen” karakterizasyon verisinin, referans katı form olarak aynı katı forma karşılık geldiği teknikte uzman kişiler tarafından anlaşılır. Verilerin “eşleşip eşleşmediği” analiz edilirken teknik uzman olan bir kişi, belirli karakterizasyon verisinin *örneğin* deneysel hata ve rutin numuneden numuneye analiz nedeniyle verilen bir katı formu açıklarken önemli bir ölçüde değişebileceğini anlar.

Burada sağlanan katı formlar, kristalin form olabilir. Burada açıklanan kristal formlar bu nedenle değişen derecelerde kristallığe veya örgü sırasına sahip olabilir. Burada açıklanan katı formlar, herhangi bir belirli kristallik derecesi veya örgü sırası ile sınırlandırılmaz ve %0 - 100 kristalin olabilir. Kristallik derecesinin belirlenmesine yönelik yöntemler, teknikte uzman kişiler tarafından bilinir, *örneğin* bunlar Suryanarayanan, R., X-Ray Power Diffractometry, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain, Editor, Mercel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 - 199 içinde açıklanır. Bazı düzenlemelerde burada açıklanan katı formlar, yaklaşık % 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 veya 100 kristalindir.

(i) Serbest baz anhidrat

Burada Bileşiğın (I-S) bir anhidratı açıklanır. Anhidrat, Bileşiğın (I-S) ve asetonitrilin bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Anhidrat, Bileşiğın (I-S) ve asetonitrilin bir karışımı yaklaşık 40°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilebilir. Anhidrat, Bileşiğın (I-S) ve asetonitrilin bir karışımı yaklaşık 40°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak ve filtrasyon ile anhidrat izole edilerek elde edilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın anhidrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Bileşiğın (I-S) anhidratının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 1'de sağılanır.

Burada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır: 4.76, 7.15, 8.72, 12.10, 14.31, 14.96, 19.06 ve 26.11 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 4.76, 8.72, 14.31 ve 14.96 derece 2θ 'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 7.15, 12.10, 19.06 ve 26.11 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 4.76, 7.15, 8.72, 12.10, 14.31, 14.96, 19.06 ve 26.11 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 1'de gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Anhidritin temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 2 ve ŞEKİL 3'te açıklanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 2'de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 133°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 127°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 155°C'lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 215°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 133°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 127°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 155°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 215°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır. Yaklaşık 133°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay, erimeye karşılık gelebilir. Yaklaşık 155°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay, epimerleme ve kristalleşmeye karşılık gelebilir. Yaklaşık 215°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay, erimeye karşılık gelebilir. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 2'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Anhidratın temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 3'te açıklanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 150°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında büyük oranda herhangi bir değişiklik göstermez. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 3'te sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

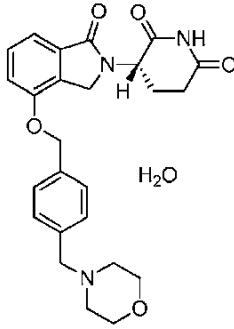
Anhidratın temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 4'te açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 4'te sunulan DVS izotermi ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir.

(ii) Serbest baz hidrat

Burada Bileşiğin (I-S) bir hidratı açıklanır. Ayrıca burada Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, Bileşiğin (I-S) ve suyun bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Katı form, Bileşiğin (I-S) ve suyun bir karışımı yaklaşık 50°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilir. Katı form, Bileşiğin (I-S) ve suyun bir karışımı yaklaşık 50°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda

sıcaklığına soğutularak ve katı form filtrasyon ile izole edilerek elde edilebilir. Bileşik (I-S) ıla suyun molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ıla 1:2 olabilir. Bileşik (I-S) ıla suyun molar oranı, yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

- 5 Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın hidrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Bileşiğin (I-S) bir hidratının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 5'te açıklanır.

10

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır: 8.31, 11.80, 13.42, 13.79, 15.92, 17.15, 17.37, 18.31, 20.41, 22.07, 25.58, 26.00 ve 27.14 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

15

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 8.31, 11.80 ve 17.37 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 13.79, 17.15, 26.00 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 8.31, 11.80, 13.42, 13.79, 15.92, 17.15, 17.37, 18.31, 20.41, 22.07, 25.58, 26.00 ve 27.14 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

20

Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 5'te gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

25

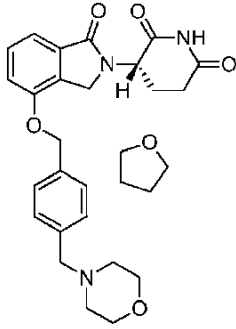
Hidritin temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 6 ve ŞEKİL 7’de açıklanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 6’C’de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 110°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 188°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 180°C’lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 220°C’lik bir pik sıcaklığı olan ve yaklaşık 217°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 110°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 188°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 180°C’lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 220°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 217°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 6’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Hidratın temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 7’de sağlanır, bu yaklaşık 30’dan yaklaşık 150°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %5.43’ü kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 7’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

(iii) Serbest baz THF solvatu

Burada Bileşiğin (I-S) bir tetrahidrofuran (THF) solvatu açıklanır. Ayrıca burada Bileşiği (I-S) ve THF’yi içeren bir katı form mevcuttur. Katı form, Bileşik (I-S) ve THF’nin bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Katı form, Bileşik (I-S) ve THF’nin bir karışımı yaklaşık 40°C’ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilebilir. Katı form, Bileşik (I-S) ve THF’nin bir karışımı yaklaşık 40°C’ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak ve katı form filtrasyon ile izole edilerek elde edilebilir. Bileşik (I-S) ile THF’nin molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ile 1:2 olabilir. Bileşik (I-S) ile THF’nin molar oranı, yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın solvat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Bileşiğin (I-S) bir THF solvatının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 8’de açıklanır.

5

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiği (I-S) ve THF’yi içeren bir katı form açıklanır: 6.03, 8.65, 10.40, 11.80, 15.12, 17.71, 17.90, 18.23, 18.59, 20.49, 20.89, 22.16, 23.24, 26.47 ve 29.14 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10’u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

10

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 11.80, 20.89 ve 22.16 derece 2θ’de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşik (I-S) ve THF’yi içeren bir katı form açıklanır. Aynı zamanda açıklanan katı form ayrıca yaklaşık olarak 6.03 ve 18.59 derece 2θ’de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 6.03, 8.65, 10.40, 11.80, 15.12, 17.71, 17.90, 18.23, 18.59, 20.49, 20.89, 22.16, 23.24, 26.47 ve 29.14 derece 2θ’de pikleri içerebilir.

20

Burada aynı zamanda Bileşik (I-S) ve THF’yi içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 8’de gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

25

Solvatın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 9 ve ŞEKİL 10’da sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 9’da sunulur.

Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 114°C’lik bir pik

sıcaklığı ve yaklaşık 105°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 177°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 171°C'lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 219°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 219°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşik (I-S) ve THF içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 114°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 105°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 177°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 171°C'lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 219°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 219°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşik (I-S) ve THF içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) ve THF'yi içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 9'da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Solvatin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 10'da sağlanır, bu yaklaşık 50'den yaklaşık 175°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %11.51'i kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiği (I-S) ve THF'yi içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 10'da sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

(iv) Besilat

Burada Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, Bileşik (II), solvent ve benzensülfonik asidin bir karışımı ısıtılarak akabinde kristalleştirme ile elde edilebilir.



Solvent, asetonitril olabilir. Katı form, Bileşik (II), (I) benzensülfonik asit ve asetonitrilin

bir karışımının yaklaşık 82°C'ye ısıtılması ve (2) kristalleştirme adımları ile elde edilebilir. Katı form, filtrasyon ile izole edilebilir.

Katı form içinde Bileşiğin (I-S) benzensülfonik aside molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olabilir. Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın besilat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Bileşiğin (I-S) besilatının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 11'de açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 7.06, 7.69, 9.51, 9.99, 15.48, 15.92, 16.42, 18.28, 19.07, 20.36, 20.71, 21.34, 21.66, 22.33, 22.52, 23.60, 23.96, 24.31, 24.44, 25.14, 25.32, 26.02, 27.58, 27.99, 28.36 ve 29.82 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 11'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 15'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 17'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 19.07, 20.71 ve 23.96 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) besilatını içeren bir katı form açıklanabilir. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 15.48 ve 15.92 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 7.06, 7.69, 9.51, 9.99, 15.48, 15.92, 16.42, 18.28, 19.07, 20.36, 20.71,

21.34, 21.66, 22.33, 22.52, 23.60, 23.96, 24.31, 24.44, 25.14, 25.32, 26.02, 27.58, 27.99, 28.36 ve 29.82 derece 2θ 'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 11'de sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Besilatın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 12 ve ŞEKİL 13'te sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 12'de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 220°C 'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 211°C 'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 12'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 13'te açıklanır, bu yaklaşık 30'ten yaklaşık 125°C 'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında büyük oranda herhangi bir değişiklik göstermez. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 13'te sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 14'te sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 14'te sunulan DVS izoterm grafiği ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun temsili bir ^1H -NMR spektrumu, ŞEKİL 15'te açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 15'te sunulan ^1H -NMR spektrumu ile eşleşen bir ^1H -NMR spektrumu ile karakterize edilir.

(v) Besilat DMSO Solvatu

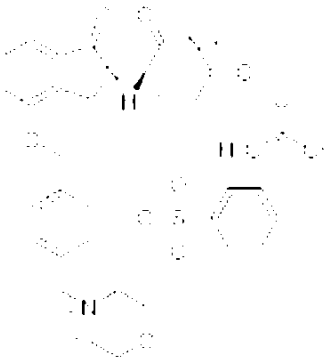
Burada Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır.

5 Katı form, Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun DMSO ve solvent ile temas ettirilmesiyle elde edilebilir. Solvent, etil asetat olabilir.

Katı form içinde Bileşiğin (I-S) benzensülfonik aside molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olabilir. Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

10 Katı form içinde Bileşiğin (I-S) DMSO'ya molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olabilir. Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın solvat, aşağıdaki formüle sahiptir:



15

Solvatın temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 16'da açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 7.31, 12.17, 14.94, 16.02, 16.58, 16.88, 18.14, 20.02, 21.10, 22.68, 23.04, 24.22, 24.49, 24.99, 26.70 ve 28.52 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 11'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 16.88, 18.14 ve 20.02 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) besilatının bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 7.31 ve 24.49 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 7.31, 12.17, 14.94, 16.02, 16.58, 16.88, 18.14, 20.02, 21.10, 22.68, 23.04, 24.22, 24.49, 24.99, 26.70 ve 28.52 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 26'da sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

DMSO solvatın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 17 ve ŞEKİL 18'de sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 17'de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 146°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 143°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 17'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun DMSO solvatının temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 18'de açıklanır, bu yaklaşık 15'ten yaklaşık 110°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında büyük oranda herhangi bir değişiklik göstermez. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 18'de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) besilat tuzunun DMSO solvatının temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 19'da sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir besilat tuzunun bir DMSO solvatını içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 19'da sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

(vi) D-tartrat

Burada Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

Katı form, Bileşiğin (I-S) D-tartarik asit ve solvent ile bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir.

- 5 Solvent, asetonitril olabilir. Karışım, yaklaşık 70°C'ye ısıtılabilir. Solvent, asetonitril olabilir ve karışım, yaklaşık 5 saat boyunca yaklaşık 70°C'ye ısıtılabilir akabinde yaklaşık 14 saat boyunca yaklaşık 50°C'de muhafaza edilebilir ve akabinde soğutulabilir. Katı form, filtrasyon ile izole edilebilir.

- 10 Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın tartrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



- 15 Tartat tuzunun temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 20'de açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 6.84, 17.00, 18.01, 19.25, 19.73, 20.51, 21.25, 21.67 ve 25.86 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

- 25 Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 17.00, 19.73 ve 25.86 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 19.25 ve 21.25 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak pozisyonlar 6.84, 17.00, 18.01, 19.25, 19.73, 20.51, 21.25, 21.67 ve 25.86 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 20’de sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

5

D-tartrat tuzunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 21A ve ŞEKİL 21B’de sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 21A’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 181°C’lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğın (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğın (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 21A’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

10

D-tartrat tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 21B’de sağlanır, bu yaklaşık 140’tan yaklaşık 250°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %28.91’i kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğın (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 21B’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

15

Bileşiğın (I-S) D-tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 22’de sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğın (I-S) bir D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 22’de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

20

25 (vii) Yarı D-tartrat

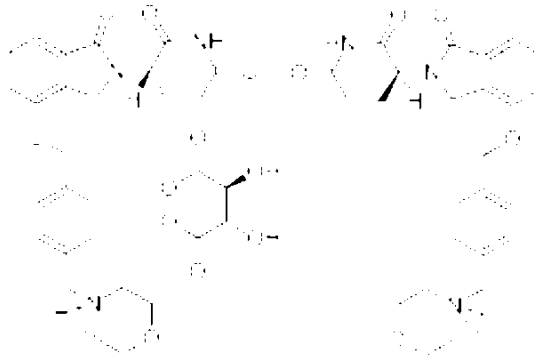
Burada Bileşiğın (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

Katı form, Bileşiğın (I-S) D-tartarik asit ve solvent ile bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Solvent, asetonitril olabilir. Karışım, yaklaşık 60°C’ye ısıtılabilir. Solvent, asetonitril olabilir ve karışım, yaklaşık 1 saat boyunca yaklaşık 60°C’ye ısıtılabilir akabinde yaklaşık 1 saat boyunca yaklaşık 75°C’de muhafaza edilebilir ve akabinde soğutulabilir. Katı form, filtrasyon ile izole edilebilir.

30

Katı form içinde Bileşiğin (I-S) tartarik aside molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yarı tartrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Yarı tartrat tuzunun temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 23'te açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 6.21, 6.47, 9.94, 12.32, 12.91, 16.32, 16.64, 17.73, 19.09, 19.78, 19.88, 21.32, 24.60, 25.89, 26.00 ve 27.54 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 11'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 6.21, 12.91 ve 16.32 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 12.32 ve 19.09 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak pozisyonlar 6.21, 6.47, 9.94, 12.32, 12.91, 16.32, 16.64, 17.73, 19.09, 19.78, 19.88, 21.32, 24.60, 25.89, 26.00 ve 27.54 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır,

burada katı form, ŞEKİL 23'te sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Yarı D-tartrat tuzunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 24A ve ŞEKİL 24B'de mevcuttur. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 24A'da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 111°C'lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 169°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 111°C'lik bir sıcaklığı ve yaklaşık 169°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 24A'da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Yarı D-tartrat tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 24B'de açıklanır, bu yaklaşık 20'den yaklaşık 150°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %4.60'ı kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 24B'de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Yarı D- tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 25'te açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir yarı D-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 25'te sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

(viii) L-tartrat

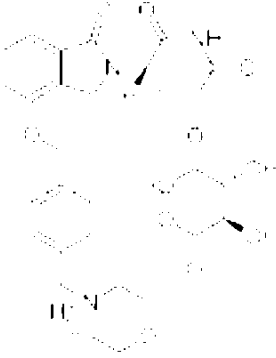
Burada Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

Katı form, Bileşiğin (I-S) L-tartarik asit ve solvent ile bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Solvent, 2-propanol olabilir. Karışım, yaklaşık 50°C'ye ısıtılabilir. Katı form, filtrasyon ile izole edilebilir.

Bileşiğin (I-S) L-tartarik aside molar oranı, yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın tartarat, aşağıdaki formüle sahiptir:

5



Tartaratın temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 26'da açıklanır.

10

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 6.27, 7.21, 10.90, 11.97, 14.41, 15.32, 17.08, 17.75, 18.79, 20.82, 23.40 ve 25.28 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir L-tartarat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

15

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 6.27, 10.90 ve 15.32 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir L-tartarat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 11.97, 14.41 ve 17.08 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak pozisyonlar 6.27, 7.21, 10.90, 11.97, 14.41, 15.32, 17.08, 17.75, 18.79, 20.82, 23.40 ve 25.28 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

20

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir L-tartarat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 26'da sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

25

L-tartrat tuzunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 27A ve ŞEKİL 27B’de sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 27A’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 114°C’lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 123°C’lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 114°C’lik bir sıcaklığı ve yaklaşık 123°C’lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 27A’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

L-tartrat tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 27B’de sağlanır, bu yaklaşık 25’tan yaklaşık 125°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %3.76’sı kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 27B’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

L-tartrat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 28’de sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir L-tartrat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 28’de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

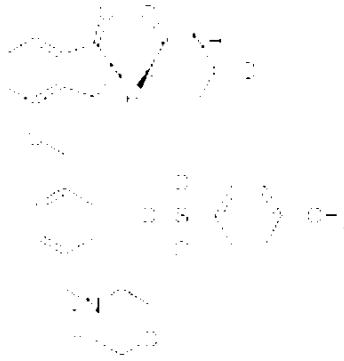
(ix) Tosilat

Burada Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

Katı form, Bileşik (I-S), solvent ve p-toluensülfonik asit hidratın bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Solvent, asetonitril olabilir. Katı form, (1) asetonitril, Bileşik (I-S) ve p-toluensülfonik asit hidratın bir karışımının yaklaşık 1.5 saat boyunca 70°C’ye ısıtılması; (2) akabinde yaklaşık 5 saat boyunca yaklaşık 50°C’lik bir sıcaklığın muhafaza edilmesi; ve (3) son olarak yaklaşık 15 saat boyunca yaklaşık 20°C’lik bir sıcaklığın muhafaza edilmesi adımları ile elde edilebilir. Katı form, filtrasyon ile izole edilebilir.

Katı form içinde Bileşiğin (I-S) p-toluensülfonik aside molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olabilir. Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

- 5 Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın besilat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Bileşiğin (I-S) tosilatının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 29'da açıklanır.

10

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 7.41, 9.22, 9.77, 15.41, 18.70, 18.84, 19.25, 20.66, 20.89, 21.98, 22.37, 22.97, 23.83, 24.36, 24.89, 25.29, 25.55, 27.69 ve 28.08 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 11'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 15'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 17'si ile karakterize edilebilir.

20

Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 9.77, 15.41 ve 19.25 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) tosilatını içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 7.41 ve 22.97 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 7.41, 9.22, 9.77, 15.41, 18.70, 18.84, 19.25, 20.66, 20.89, 21.98, 22.37, 22.97, 23.83, 24.36, 24.89, 25.29, 25.55, 27.69 ve 28.08 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

25

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır,

burada katı form, ŞEKİL 29’da sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Tosilat tuzunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 30A ve ŞEKİL 30B’de açıklanır.

- 5 Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 30A’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 242°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 237°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 10 30A’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

- Tosilat tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 30B’de açıklanır, bu yaklaşık 25’ten yaklaşık 150°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında büyük oranda herhangi bir değişiklik göstermez. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir tosilat 15 tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 30B’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

- Tosilat tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 31’de açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir tosilat tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, 20 ŞEKİL 31’de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

(x) (+) kamforsülfonik asit

- 25 Burada Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

Katı form, Bileşik (I-S), solvent ve (+) kamforsülfonatın bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir.



Solvent, etil asetat olabilir. Katı form, (1) Bileşik (II), (+) kamforsülfonat ve etil asetatın bir karışımının yaklaşık 28 saat boyunca reflükse ısıtılması ve suyun uzaklaştırılması adımları ile elde edilebilir. Su, Dean stark aparatı aracılığıyla uzaklaştırılabilir.

Katı form içinde Bileşiğin (I-S) (+) kamforsülfonik aside molar oranı, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olabilir. Molar oran yaklaşık olarak 1:1 olabilir.

- 10 Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın (+) kamforsülfonik asit tuzu, aşağıdaki formüle sahiptir:



- 15 Bileşiğin (I-S) (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 32'de açıklanır.

- Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonlar 5.61, 9.05, 11.12, 13.97, 14.61, 15.34, 16.12, 16.35, 16.82, 17.20, 17.52, 18.67, 20.92, 21.53, 26.40 ve 27.34 derece 2θ'nin tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit

tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 11'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 9.05, 14.61 ve 16.82 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 13.97, 15.34 ve 16.35 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 5.61, 9.05, 11.12, 13.97, 14.61, 15.34, 16.12, 16.35, 16.82, 17.20, 17.52, 18.67, 20.92, 21.53, 26.40 ve 27.34 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 32'de sunulan XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

(+) Kamforsülfonik asit tuzunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 33 ve ŞEKİL 34'te açıklanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 33'te sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 195°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 181°C'lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 251°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 195°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 181°C'lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 251°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 33'te sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 34'te açıklanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 150°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında yaklaşık %1.79 ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form,

ŞEKİL 34'te sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) (+) kamforsülfonik asit tuzunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 35'te açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir (+) kamforsülfonik asit tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 35'te sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

5.2 Bileşik (I-S) HCl Tuzunun Çeşitli Katı Formları ve bunun sentezi

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun katı formları açıklanır. Katı formlar, kristalin olabilir. Katı form, bir hidrat, anhidrat veya solvat olabilir. Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun belirli katı formları yukarıda açıklanmıştır.

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun çeşitli polimorfik formları sağlanır.

(i) Form A

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form A kristal formu açıklanır.

Form A'nın temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 36'da sağlanır. Bazı düzenlemelerde burada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır: 9.69, 12.82, 15.09, 15.94, 16.76, 17.65, 19.44, 19.80, 22.30, 22.47, 22.95, 23.02, 24.29, 24.48, 24.70, 26.27, 26.77, 27.60, 29.43, 29.72 ve 32.91 derece 2θ. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin 15'i ile karakterize edilir. Bazı düzenlemelerde katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilir.

Bazı düzenlemelerde burada yaklaşık olarak 15.09, 15.94 ve 22.30 derece 2θ'de pikleri

içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır. Belirli düzenlemelerde katı form ayrıca yaklaşık olarak 17.65, 22.47 ve 26.77 derece 2θ'de pikleri içerir. Bir düzenlemede katı form yaklaşık olarak 9.69, 12.82, 15.09, 15.94, 16.76, 17.65, 19.44, 19.80, 22.30, 22.47, 22.95, 23.02, 24.29, 24.48, 24.70, 26.27, 26.77, 27.60, 29.43, 29.72 ve 32.91 derece 2θ'de pikleri içerir.

Belirli düzenlemelerde burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 36'da sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Bazı düzenlemelerde Form A kristal form, düzensiz bir çubuk şeklindeki kristal habitüsüne sahiptir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 37'de sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form A kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 38 ve ŞEKİL 39'da gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 38'de sunulur. Bazı düzenlemelerde burada DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 261°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 256°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın olay, erimeye ve/veya ayrışmaya karşılık gelir. Bazı düzenlemelerde burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 38'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form A'nın temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 39'da sağlanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 120°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %0.16'sı kadar ağırlık kaybı gösterir. Belirli düzenlemelerde burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır, burada katı form, ŞEKİL 39'da sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Form A kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 40'ta sağlanır. Belirli düzenlemelerde burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır, burada katı form, ŞEKİL 40'ta sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

Temsili bir DVS izoterm grafiđi, ŐEKİL 41’de sađlanır. Belirli dűzenlemelerde burada BileŐiđin (I-S) bir HCI tuzunu iđer bir katı form ađklanır, burada katı form, ŐEKİL 41’de sunulan DVS izoterm grafiđi ile eŐleŐen bir DVS izoterm grafiđi ile karakterize edilir. Bazı dűzenlemelerde yaklaŐık %1.8’lik bir kűtle deđiŐikliđi, %0 ile %95 arasında bir bađıl nemde (RH) meydana gelir. Bunun adsorpsiyon/desorpsiyon dűngűlerine tabi tutulmasından ۆnce ve sonra Form A kristal formun temsili XRPD desenleri, ŐEKİL 42’de sunulur. Bir dűzenlemede Form A kristal, adsorpsiyon/desorpsiyon dűngűlerine tabi tutulmasından sonra Form A kristal olarak kalır.

Bazı dűzenlemelerde Form A kristal form, yaklaŐık 1 dakika boyunca 2000-psi uygulanmasından sonra Form A kristal form olarak kalır. YaklaŐık 1 dakika boyunca 2000-psi uygulanmasından sonra Form A’nın temsili bir XRPD deseni, Őekil 43’te sunulur. Bir dűzenlemede Form A kristal form, yaklaŐık 1 dakika boyunca 2000-psi uygulanmasından sonra Form A kristal form olarak kalır.

Bazı dűzenlemelerde Form A kristal form, bir anhidrattır.

Form A kristal formun diđer ۆzellikleri, ۆrnekler bۆlűműnde sađlanır.

(ii) Form B

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunun Form B kristal formu ağklanır.

Form B kristal form, MeOH iğer bir Form A kristal formun yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

Form B’nin temsili bir XRPD deseni, ŐEKİL 44’te sağlanır. Burada aynı zamanda , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aŐađdaki veya yaklaŐık olarak aŐađdaki pozisyonların tamamına yerleŐtirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen BileŐiđin (I-S) bir HCI tuzunu iđer bir katı form ağklanır: 7.11, 7.87, 9.93, 11.48, 13.90, 14.20, 15.71, 20.71, 20.96, 21.36, 23.61, 26.68, 27.69, 27.76, 28.05 ve 31.63 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ű ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı

form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

- 5 Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 7.11, 14.20 ve 20.71 derece 2 θ 'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.93 ve 21.36 derece 2 θ 'de pikleri içerebilir. Bir düzenlemede katı form yaklaşık olarak 7.11, 7.87, 9.93, 11.48, 13.90, 14.20, 15.71, 20.71, 20.96, 21.36, 23.61, 26.68, 27.69, 27.76, 28.05 ve 31.63 derece 2 θ 'de pikleri içerebilir.

10

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 44'te sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

- 15 Form B kristal form, düzensiz çubuk şeklindeki bir kristal habitüsüne sahip olabilir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 45'te sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form B kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 46 ve ŞEKİL 47'de gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)

- 20 termogram, ŞEKİL 46'da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 174°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 170°C bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 174°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 170°C bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 174°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay erimeye karşılık gelir ve yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay, ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 46'da sunulan DSC
- 25
- 30 termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form B'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 47'de açıklanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 125°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %7.60'ı

kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır, burada katı form, ŞEKİL 47’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın ağırlık kaybı, su ve/veya solvent kaybına karşılık gelir.

5

Form B kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 48’de sağlanır. Belirli düzenlemelerde burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır, burada katı form, ŞEKİL 48’de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

10

Form B kristal form, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir hidratı olabilir.

Form B kristal form, ortam depolamasına tabi tutulduktan sonra ŞEKİL 49’da sunulan XRPD kırınım desenini gösterir. Form B kristal form, ortam depolamasına tabi tutulduktan sonra Form A kristal forma dönüşür.

15

Form B kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(iii) Form C

20

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form C kristal formu açıklanır.

Aynı zamanda açıklanan Form C kristal form, DMSO/n-BuOH, DMSO/MTBE veya DMSO BuOAC içinde Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

25

Form C’nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 50’de sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 6.55, 7.65, 9.09, 13.14, 13.37, 19.62, 19.80, 22.40 ve 23.32 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

30

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 6.55, 13.14 ve 13.37 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.09, 19.62 ve 19.80 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 6.55, 7.65, 9.09, 13.14, 13.37, 19.62, 19.80, 22.40 ve 23.32 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 50'de sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Form C kristal form, düzensiz bir kristal habitüsüne sahip olabilir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 51'de sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form C kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 52 ve ŞEKİL 53'te gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 52'de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 142°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 147°C'lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 252°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 142°C'lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 147°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 252°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 252°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, erimeye ve/veya ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 52'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form C'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 53'te sağlanır, bu yaklaşık 30'dan yaklaşık 80°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının %1.55'i kadar bir ağırlık kaybı ve 80'den yaklaşık 175°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %15.14'ü kadar bir ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 53'te sunulan TGA

termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın ağırlık kaybı, su ve/veya solvent kaybına karşılık gelir.

- 5 Form C kristal form, 165°C'ye ısıtılma işlemine tabi tutulduktan sonra ŞEKİL 54'te sunulan XRPD kırınım desenini gösterir. Form C kristal form, 165°C'ye ısıtılma işlemine tabi tutulduktan sonra Form A kristal forma dönüşür.

- 10 Form C kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 55'te sunulur. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 55'te sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

Form C kristal form, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir DMSO solvatu olabilir.

- 15 Form C kristal form, örneğin bir DVS aletinde yüksek neme, örneğin %70'ten yüksek bağıl neme maruz kalması üzerine Form A kristal forma dönüşür. Bir DVS aletinde yüksek neme maruziyetten önce ve sonra Form C kristal formun temsili XRPD kırınım desenleri, ŞEKİL 56'da sunulur.
- 20 Form C kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(iv) Form D

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form D kristal formu açıklanır.

25

Form D kristal form, MeCN/su (95:5) içinde Form A'nın dengelenmesi ile elde edilebilir.

- 30 Form D'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 57'de sağlanır. Bazı düzenlemelerde burada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır: 6.82, 8.07, 9.56, 12.23, 13.52, 14.16, 14.82, 15.71, 18.61, 18.85, 20.27, 21.65, 22.06, 25.00, 25.99, 27.93 ve 28.62 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize

edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 15'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

- 5 Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 13.52, 14.16 ve 25.00 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 6.82, 8.07 ve 15.71 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 6.82, 8.07, 9.56, 12.23, 13.52, 14.16, 14.82, 15.71, 18.61, 18.85, 20.27, 21.65, 22.06, 25.00, 25.99, 27.93 ve 28.62 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

10

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 57'de sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

- 15 Form D kristal form, düzensiz bir kristal habitüsüne sahiptir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 58'de sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form D kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 59 ve ŞEKİL 60'ta gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC)

- 20 termogram, ŞEKİL 59'da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 60°C'lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 169°C'lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 252°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 60°C'lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 169°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 252°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 60°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olay, su ve/veya solvent kaybına karşılık gelir, yaklaşık 169°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olay, erimeye karşılık gelir ve yaklaşık 252°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olay, ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda
- 25
- 30 Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 59'da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form D'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 60'ta sağlanır, bu yaklaşık

25'ten yaklaşık 125°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %9.19'u kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 60'ta sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın ağırlık kaybı, su ve/veya solvent kaybına karşılık gelir.

Form D kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 61'de sunulur. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 61'de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

Temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 62'de açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 62'de sunulan DVS izoterm grafiği ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir. %50 ile %80 arasında bir bağıl nemde (RH) kuru kütleye göre yaklaşık %11'lik bir kütle değişikliği ve absorpsiyon sırasında %80-90 bağıl nem arasında yaklaşık %12'lik bir kütle değişikliği meydana gelebilir. Herhangi bir belirli teoris ile sınırlandırılmaksızın %80-90 bağıl nem arasında kütle değişikliği, katı formun dönüşümüne karşılık gelir.

Bunun adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine tabi tutulmasından önce ve sonra Form D kristal formun temsili XRPD desenleri, ŞEKİL 63'te sunulur. Form D kristal form, adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra Form F kristal forma dönüşür.

Form D kristal form, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir hidratı olabilir.

Form D kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(v) Form E

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form E kristal formu açıklanır.

Form E kristal form, yaklaşık 45°C'de Bileşik (I-S), HCl, su ve asetonitrilin bir karışımı ısıtılarak akabinde soğutulularak elde edilebilir. Form E kristal form, aşağıdaki adımları

içeren bir yöntem ile elde edilebilir: (1) Bileşik (I-S), asetonitril ve su karışımının yaklaşık 45°C’de ısıtılması; (2) karışıma HCl’nin eklenmesi; (3) karışımın çökmeyi indüklemek üzere yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutulması; (4) karışımın yaklaşık 45°C’ye yeniden ısıtılması; ve (4) karışımın yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutulması. Form E kristal form, filtrasyon ile izole edilebilir.

Form E’nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 64’te sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 8.48, 9.82, 13.27, 13.64, 16.05, 17.06, 17.73, 21.96, 25.71, 26.15 ve 28.03 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9’u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 9.82, 17.06 ve 17.73 derece 2θ’de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 16.05, 25.71 ve 26.15 derece 2θ’de pikleri içerebilir. Bir düzenlemede katı form yaklaşık olarak 8.48, 9.82, 13.27, 13.64, 16.05, 17.06, 17.73, 21.96, 25.71, 26.15 ve 28.03 derece 2θ’de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 64’te sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Aynı zamanda açıklanan Form E kristal form, düzensiz bir kristal habitüsüne sahiptir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 65’te sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form E kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 66 ve ŞEKİL 67’de gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 66’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 111°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 185°C’lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 250°C’lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere

yaklaşık 111°C'lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 185°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı, erimeye ve/veya ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda

5 Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 66'da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form E'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 67'de sağlanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 120°C'ye ısıtılması üzerine yaklaşık %4.49 ağırlık kaybı gösterir.

10 Herhangi bir belirli teori ile sınırlı kalınmaksızın ağırlık kaybı, suyun ağırlıkça %4.2'sini gösteren bir Karl Fischer sonucuna karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 67'de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

15 Form E kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 68'de sunulur. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 68'de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

20 Temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 69'da sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 69'da sunulan DVS izoterm grafiği ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir. %50 ile %80 arasında bir bağıl nemde (RH) kuru kütleye göre yaklaşık %14'lük bir kütle değişikliği meydana gelebilir. Adsorpsiyon sırasında %80-90 bağıl nem arasında bir kütle değişikliği

25 gözlemlenebilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın %80-90 bağıl nem arasında kütle değişikliği, katı formun dönüşümüne karşılık gelir.

Bunun adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine tabi tutulmasından önce ve sonra Form E kristal formun temsili XRPD desenleri, ŞEKİL 70'te sunulur. Form E kristal form,

30 adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra Form F kristal forma dönüşür.

Form E kristal form, bir IPA sulu karışımında Form A'ya dönüşür. Form E kristal form, IPA/su karışımlarında Form F'ye dönüşür.

120°C'ye ısıtılmasından sonra alınan Form E kristal formun temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 71'de sunulur. Form E kristal form, 120°C'ye ısıtılmasından sonra Form E kristal form olarak kalır. 190°C'ye ısıtılmasından sonra Form E'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 72'de sunulur. Form E kristal form, 190°C'ye ısıtılmasından sonra bir amorf forma dönüşür.

Form E kristal form, bir hidrat olabilir.

10 Form E kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(vi) Form F

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form F kristal formu açıklanır.

15

Form F kristal form, yaklaşık 40°C'de Bileşik (I-S), HCl, su ve 2-propanolün bir karışımı ısıtılarak akabinde soğutulularak ve kristalleştirilerek elde edilebilir. Kristalleştirme, 2-propanolün eklenmesi ile indüklenebilir. Form F kristal form, filtrasyon ile izole edilebilir. Form F kristal form, bir IPA/su karışımında Form E sulu karışım haline getirilerek elde edilebilir.

20

Form F'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 73'te sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 7.10, 13.71, 14.22, 14.94, 16.35, 19.56, 20.87, 27.55, 28.36, 30.10 ve 34.81 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 9'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

25

30 Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 13.71, 14.22 ve 20.87 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 7.10, 16.35 ve 28.36 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı

form yaklaşık olarak 7.10, 13.71, 14.22, 14.94, 16.35, 19.56, 20.87, 27.55, 28.36, 30.10 ve 34.81 derece 2 θ 'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 73'te sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Form F kristal form, düzensiz çubuk şeklindeki bir kristal habitüsüne sahip olabilir. Temsili bir kristal habitüsü, ŞEKİL 74'te sunulur.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form F kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 75 ve ŞEKİL 76'da gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 75'te sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 83°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 63°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 217°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 204°C'lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 83°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 63°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 217°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 204°C'lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 250°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 75'te sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form F'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 76'da sağlanır, bu yaklaşık 30'dan yaklaşık 110°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %5.00'ı kadar ağırlık kaybı gösterir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlı kalınmaksızın ağırlık kaybı, suyun ağırlıkça %5.3'ünü gösteren bir Karl Fischer sonucuna karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 76'da sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Form F kristal formunun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 77'de sunulur. Burada aynı

zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 77’de sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

- 5 Temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 78’de sağlanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 78’de sunulan DVS izoterm grafiği ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir. %0 ile %90 arasında bir bağıl nemde (RH) kuru kütleye göre yaklaşık %6.3’lük bir kütle değişikliği meydana gelir. Suyun yaklaşık olarak 1.5-1.9 molar eşdeğerine karşılık gelen, %10 ila 10 90’dan ağırlıkça %5.2 ve 6.3 arasına stabilize edilebilen su içeriği, DVS ile belirlenmiştir.

- Bunun adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine tabi tutulmasından önce ve sonra Form F kristal formun temsili XRPD desenleri, ŞEKİL 79’da sunulur. Form F kristal form, adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra Form F kristal form olarak 15 kalır.

Form F kristal form, bir IPA sulu karışımında Form A’ya dönüşür.

- 120°C’ye ısıtılmasından sonra alınan Form F kristal formun temsili bir XRPD deseni, 20 ŞEKİL 80’de sunulur. 120°C’ye ısıtılmasından sonra alınan Form F kristal formun temsili bir TGA deseni, ŞEKİL 81’de sunulur. Form F kristal form, 120°C’ye ısıtılmasından sonra Form F kristal form olarak kalır.

- Form F kristal form, bir hidrat olabilir. Form F kristal form, bir seskui hidrat olabilir. 25

Form F kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(vii) Form G

- 30 Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form G kristal formu açıklanır.

Form G kristal form, MeOH/MTBE içinde bir Form A’nın yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

Form G'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 82'de sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 6.85, 7.81, 9.56, 11.59, 13.69, 16.30, 19.05, 20.20, 20.60, 23.25, 23.57, 25.26, 26.81, 26.99, 27.51 ve 31.57 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 6.85, 20.20 ve 20.60 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.56, 13.69, 19.05 ve 23.57 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 6.85, 7.81, 9.56, 11.59, 13.69, 16.30, 19.05, 20.20, 20.60, 23.25, 23.57, 25.26, 26.81, 26.99, 27.51 ve 31.57 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 82'de sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form G kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 83 ve ŞEKİL 84'te gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 83'te sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 199°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 185°C'lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 248°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 222°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 199°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 185°C'lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 248°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 222°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 83'te sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form G'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 84'de sağlanır, bu yaklaşık 30'dan yaklaşık 110°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %1.92'si kadar bir ağırlık kaybı ve 110'dan yaklaşık 210°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %12.27'si kadar bir ağırlık kaybı gösterir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık %1.92'lik ağırlık kaybı, su veya solvent kaybına karşılık gelir ve %12.27 ağırlık kaybı, ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 84'te sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Form G kristal formun temsili bir ¹H-NMR spektrumu, ŞEKİL 85'te sunulur. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 85'te sunulan ¹H-NMR spektrumu ile eşleşen bir ¹H-NMR spektrumu ile karakterize edilir.

Form G kristal form, bir solvat olabilir. Form G kristal form, bir MTBE solvatu olabilir. Solvat, Bileşiğe (I-S) göre MTBE'nin yaklaşık 0.5 molar eşdeğerlerini içerebilir.

Form G kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(viii) Form H

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunun Form H kristal formu açıklanır.

Form H kristal form, MeOH/ tolueen içinde bir Form A'nın yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

Form H'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 86'da sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCI tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 6.83, 9.47, 13.63, 16.13, 20.19, 20.58, 25.08, 26.99 ve 27.55 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize

edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Bazı düzenlemelerde burada yaklaşık olarak 6.83, 20.19 ve 20.58 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.47 ve 13.63 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Bir düzenlemede katı form yaklaşık olarak 6.83, 9.47, 13.63, 16.13, 20.19, 20.58, 25.08, 26.99 ve 27.55 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

- 10 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 86'da sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

- 15 Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form H kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 87 ve ŞEKİL 88'de gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 87'de sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 187°C'lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 255°C'lik bir pik sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 187°C'lik bir sıcaklığı ve yaklaşık 255°C'lik bir pik sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 87'de sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

- 25 Form H'nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 88'de açıklanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 80°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %0.33'ü kadar bir ağırlık kaybı ve yaklaşık 80'den yaklaşık 200°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %15.30'u kadar bir ağırlık kaybı gösterir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık %15.30 ağırlık kaybı, ayrışmaya karşılık gelir.
- 30 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 88'de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

Form H kristal formun temsili bir ^1H -NMR spektrumu, ŞEKİL 89'da sunulur. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 89'da sunulan ^1H -NMR spektrumu ile eşleşen bir ^1H -NMR spektrumu ile karakterize edilir.

Form H kristal form, bir solvat olabilir. Form G kristal form, bir toluen solvat olabilir.

Form H kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(ix) Form I

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form I kristal formu açıklanır.

Form I kristal form, DMSO/MeCN veya DMSO/aseton içinde bir Form A'nın yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

Form I'nın temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 90'da sağlanır. Bazı düzenlemelerde burada 1, 2, 3, 4, 5 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form sağlanır: 13.29, 13.51, 13.95, 23.39, 24.10 ve 24.30 derece 2θ . Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 13.95, 23.39 ve 24.10 derece 2θ 'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 13.51 ve 24.30 derece 2θ 'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 13.29, 13.51, 13.95, 23.39, 24.10 ve 24.30 derece 2θ 'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 90'da sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

Form I kristal form, MeOAc ile yıkandıktan sonra ŞEKİL 91’de sunulan XRPD desenini gösterir. Form I kristal form, MeOAc ile yıkandıktan sonra Form A kristal forma dönüşür.

5 Form I kristal form, bir solvat olabilir.

Form I kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(x) Form J

10

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form J kristal formu açıklanır.

Form J kristal form, DMSO/THF içinde bir Form A’nın yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilebilir.

15

Form J’nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 92’de sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 4.86, 6.66, 7.08, 8.22, 9.65, 9.82, 11.70, 13.26, 13.48, 15.11, 16.39, 18.12, 20.06, 20.39, 20.51, 21.20, 22.15, 22.72, 23.45 ve 24.15 derece 2 θ . Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10’u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 15’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

20

25

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 4.86, 13.48 ve 20.06 derece 2 θ ’de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 20.39, 22.15 ve 23.45 derece 2 θ ’de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 4.86, 6.66, 7.08, 8.22, 9.65, 9.82, 11.70, 13.26, 13.48, 15.11, 16.39, 18.12, 20.06, 20.39, 20.51, 21.20, 22.15, 22.72, 23.45 ve 24.15 derece 2 θ ’de pikleri içerebilir.

30

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 92’de sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

5

Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun Form J kristal formunun temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 93 ve ŞEKİL 94’te gösterilir. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 93’te sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 70°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 106°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 127°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 251°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 70°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 106°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 127°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 251°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır.

10

15

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 93’te sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

Form J’nin temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi, ŞEKİL 94’te sağlanır, bu yaklaşık 25’ten 80°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %4.73’ü kadar bir ağırlık kaybı, yaklaşık 80’den yaklaşık 120°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %7.59’u kadar bir ağırlık kaybı ve 120’den yaklaşık 200°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %10.21’i kadar bir ağırlık kaybı gösterir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık %4.73 ağırlık kaybı, su veya solvent kaybına karşılık gelir, %7.59 ağırlık kaybı ve yaklaşık %10.21 ağırlık kaybı, ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 94’te sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

20

25

30

Form J kristal form, bir solvat olabilir.

Form J kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(xi) Form K

Burada Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun Form K kristal formu açıklanır.

- 5 Form K kristal form, yaklaşık %0 bağıl nemde Form F kurutularak elde edilebilir. Kurutma işlemi, yaklaşık 16 saat boyunca drierit içeren bir hazneye Form F yerleştirilerek gerçekleştirilebilir.

- Form K'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 95'te sağlanır. Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır: 7.09, 9.35, 14.03, 14.22, 14.76, 15.91, 19.17 ve 21.60 derece 2 θ . Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

- Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 7.09, 14.03 ve 14.22 derece 2 θ 'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.35 ve 21.60 derece 2 θ 'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 7.09, 9.35, 14.03, 14.22, 14.76, 15.91, 19.17 ve 21.60 derece 2 θ 'de pikleri içerir.

- Burada aynı zamanda Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 95'te sunulan XRPD kırınım deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

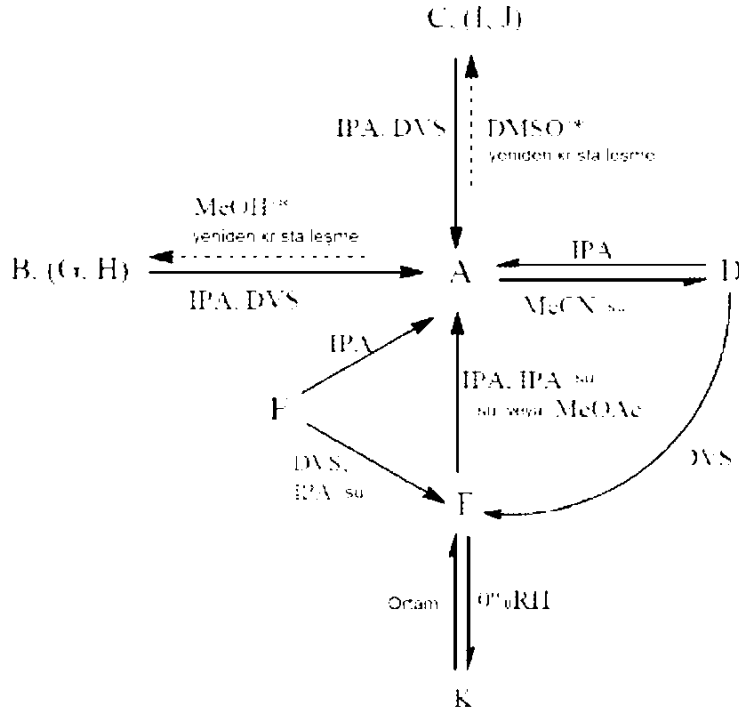
- Ortam koşullarına maruz kalmasından sonra Form K'nin temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 96'da sağlanır. Form K kristal, ortam koşuluna maruz kalmasından sonra Form F kristale dönüşür.

30

Form K kristal formun diğer özellikleri, Örnekler bölümünde sağlanır.

(xii) HCl formlarının ara-çevirimi

Form A-K'nin ara-çevirimi, aşağıdaki diyagramda gösterilir.



5

5.3 Rasemik Bileşiğin (I) tuzları ve katı formları ve bunun sentezi

Burada rasemik Bileşiğin (I) tuzları açıklanır. Rasemik Bileşik (I), H-X'in bir tuzu olabilir, burada X, F, Cl, Br, I, RSO₃ veya RCO₂'dir, burada R, alkil, aril, sübstitüe edilmiş alkil veya sübstitüe edilmiş arildir. Tuz, bir hidroklorik asit tuzu olabilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlı kalınmaksızın asitler, rasemik Bileşiğin (I) morfolin halkası üzerinde nitrojenin bazik nitrojeni ile ilişkilendirilir.

10

Aynı zamanda burada rasemik Bileşiğin (I) ve rasemik Bileşiğin (I) tuzlarının katı formları açıklanır. Katı form, bir anhidrat, hidrat veya solvat olabilir. Solvat, bir metanol solvat olabilir.

15

(i) Serbest baz anhidrat

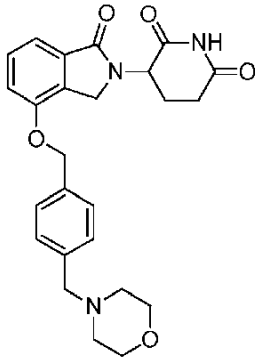
Burada rasemik Bileşiğin (I) bir anhidratı açıklanır. Anhidrat, rasemik Bileşiğin (I) ve asetonitrilin bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Anhidrat, rasemik Bileşiğin (I) ve

20

asetonitrilin bir karışımı yaklaşık 40°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilebilir. Anhidrat, rasemik Bileşiğin (I) ve asetonitrilin bir karışımı yaklaşık 40°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak ve filtrasyon ile anhidrat izole edilerek elde edilebilir.

5

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın anhidrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



10 Rasemik Bileşiğin (I) anhidratının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 97'de açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı form açıklanır: 4.95, 7.11, 8.96, 9.97, 12.67, 14.30, 14.83, 16.20, 19.26, 20.09, 20.61, 21.81, 22.82, 23.21, 23.58, 24.37, 26.57, 27.09 ve 32.16 derece 2θ. Katı form, piklerin 3'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7'si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 15'i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 4.95, 8.96 ve 14.83 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 12.67, 14.30, 20.09 ve 26.57 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form 4.95, 7.11, 8.96, 9.97, 12.67, 14.30, 14.83, 16.20, 19.26, 20.09, 20.61, 21.81, 22.82, 23.21, 23.58, 24.37, 26.57, 27.09 ve 32.16 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form,

ŞEKİL 97’de gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

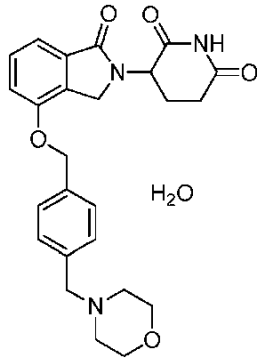
Anhidratın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 98A ve ŞEKİL 98B’de açıklanır.

- 5 Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 98A’da sunulur. Aynı zamanda burada DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 217°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 216°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı form sağlanır. Olay, erimeye karşılık gelir. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 10 98A’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

- Anhidratın temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 95B’de açıklanır, bu yaklaşık 25’ten yaklaşık 200°C’ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığında büyük oranda herhangi bir değişiklik göstermez. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) içeren bir katı 15 form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 98B’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

(ii) Serbest baz hidrat

- 20 Burada rasemik Bileşiğin (I) bir hidratı açıklanır. Hidrat, rasemik Bileşik (I), asetonitril ve suyun bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Hidrat, rasemik Bileşik (I), asetonitril ve suyun bir karışımı yaklaşık 40°C’ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilebilir. Hidrat, rasemik Bileşik (I), asetonitril ve suyun bir karışımı yaklaşık 40°C’ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak 25 ve filtrasyon ile hidrat izole edilerek elde edilebilir. Hidratın hazırlanışında kullanılan asetonitrilin suya hacim oranı yaklaşık 1:1 olabilir. Hidrat, yaklaşık olarak 2:1 ile 1:2 olmak üzere rasemik Bileşik (I) ile suyun molar oranına sahip olabilir. Hidrat, yaklaşık olarak 1:1 olmak üzere rasemik Bileşiğin (I) suya molar oranına sahip olabilir.
- 30 Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın hidrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



Rasemik Bileşiğın (I) hidratının temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 99’da açıklanır.

5

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen rasemik Bileşiği (I) ve suyu içeren bir katı form açıklanır: 8.34, 8.95, 11.79, 12.88, 14.01, 16.02, 17.01, 17.28, 18.00, 20.46, 23.05, 24.37, 25.71, 26.21, 26.38 ve 27.37 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10’u ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 13’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

10

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 14.01, 17.28 ve 26.21 derece 2θ’de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan rasemik Bileşiği (I) ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 8.34, 11.79 ve 17.01 derece 2θ’de pikleri içerebilir. Bazı düzenlemelerde katı form 8.34, 8.95, 11.79, 12.88, 14.01, 16.02, 17.01, 17.28, 18.00, 20.46, 23.05, 24.37, 25.71, 26.21, 26.38 ve 27.37 derece 2θ’de pikleri içerebilir.

20

Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 99’da gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

25

Hidratın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 100A ve ŞEKİL 100B’de sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 100A’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 94°C’lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 137°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 128°C’lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık

157°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 149°C'lik bir başlangıç sıcaklığı veya yaklaşık 218°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 215°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren rasemik Bileşik (I) ve su içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 94°C'lik bir pik sıcaklığı, yaklaşık 137°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 128°C'lik bir başlangıç sıcaklığı, yaklaşık 157°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 149°C'lik bir başlangıç sıcaklığı ve yaklaşık 218°C'lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 215°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren Bileşik (I) ve su içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 94°C'lik bir pik sıcaklığı olan olay erimeye karşılık gelir, yaklaşık 149°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan olay, yeniden kristalleşmeye karşılık gelir ve yaklaşık 215°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan olay, erimeye karşılık gelir. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 100A'da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

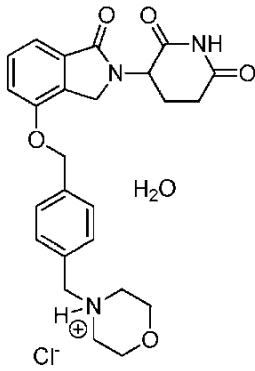
Hidratın temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 100B'de açıklanır, bu yaklaşık 25'ten yaklaşık 125°C'ye ısıtılması üzerine toplam numune ağırlığının yaklaşık %4.90'ı kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiği (I) ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 100B'de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

(iii) Hidroklorid hidratlar

Burada rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzunun hidratı açıklanır. Burada rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Katı form, rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzu, izopropanol ve suyun bir karışımı ısıtılarak elde edilebilir. Bazı düzenlemelerde katı form, rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzu, izopropanol ve suyun bir karışımı yaklaşık 50°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak elde edilir. Katı form, rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzu, izopropanol ve suyun bir karışımı yaklaşık 50°C'ye ısıtılarak ve akabinde karışım yaklaşık olarak oda sıcaklığına soğutularak ve katı form filtrasyon ile izole edilerek elde edilebilir. Katı formun hazırlanışında kullanılan izopropanolun suya hacim oranı yaklaşık 4:1 olabilir. Katı form, rasemik Bileşiğin (I) HCl'ya yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 molar orana sahip olabilir. Katı form, rasemik Bileşiğin (I) HCl'ya yaklaşık olarak 1:1

molar orana sahip olabilir. Katı form, yaklaşık olarak 2:1 ila 1:2 olmak üzere rasemik Bileşiğin (I) suya molar oranına sahip olabilir. Katı form, yaklaşık olarak 1:1 olmak üzere rasemik Bileşiğin (I) suya molar oranına sahip olabilir.

- 5 Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın hidroklorid tuz hidrat, aşağıdaki formüle sahiptir:



- 10 Rasemik Bileşiğin (I) bir hidrat HCl tuzunun temsili bir XRPD deseni, ŞEKİL 101’de açıklanır.

Burada aynı zamanda 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 veya aşağıdaki veya yaklaşık olarak aşağıdaki pozisyonların tamamına yerleştirilen XRPD pikleri ile karakterize edilen rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır: 5.17, 7.17, 9.84, 13.88, 14.30, 15.36, 16.42, 19.82, 20.48, 21.22, 25.74 ve 26.95 derece 2θ. Katı form, piklerin 3’ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 5’i ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 7’si ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10’ı ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

20

Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 13.88, 14.30 ve 15.36 derece 2θ’de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 9.84, 16.42 ve 19.82 derece 2θ’de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 5.17, 7.17, 9.84, 13.88, 14.30, 15.36, 16.42, 19.82, 20.48, 21.22, 25.74 ve 26.95 derece 2θ’de pikleri içerebilir.

25

Burada aynı zamanda rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form

açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 101’de gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

- 5 Hidratın temsili termal karakteristikleri, ŞEKİL 102A ve ŞEKİL 102B’de sağlanır. Temsili bir diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) termogram, ŞEKİL 102A’da sunulur. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 122°C’lik bir pik sıcaklığı veya yaklaşık 255°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 252°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan bir termal olayı gösteren rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Burada aynı zamanda DSC ile karakterize edildiği üzere yaklaşık 122°C’lik bir
- 10 pik sıcaklığı ve yaklaşık 255°C’lik bir pik sıcaklığı ve yaklaşık 252°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan termal olayları gösteren rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın yaklaşık 252°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan olay erimeye ve/veya ayrışmaya karşılık gelir. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form
- 15 açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 102A’da sunulan DSC termogramı ile eşleşen bir DSC termogramı ile karakterize edilir.

- Rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun hidratının temsili bir termal gravimetrik analiz eğrisi ŞEKİL 102B’de sağlanır, bu yaklaşık 25’ten yaklaşık 100°C’ye ısıtılması üzerine toplam
- 20 numune ağırlığının yaklaşık %4.27’si kadar ağırlık kaybı gösterir. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 102B’de sunulan TGA termogramı ile eşleşen bir TGA termogramı ile karakterize edilir.

- 25 Rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun temsili bir DVS izoterm grafiği, ŞEKİL 103’te sağlanır. Burada aynı zamanda rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve suyu içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 103’te sunulan DVS izoterm grafiği ile eşleşen bir DVS izoterm grafiği ile karakterize edilir.

30 (iv) Hidroklorid MeOH Solvat

Burada rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzunun bir MeOH solvatu açıklanır. Burada rasemik Bileşiğin (I) bir hidroklorid tuzunu ve MeOH içeren bir katı form açıklanır. Katı

karakterize edilebilir. Katı form, piklerin 10'u ile karakterize edilir. Katı form, piklerin 13'ü ile karakterize edilebilir. Katı form, piklerin tamamı ile karakterize edilebilir.

5 Burada aynı zamanda yaklaşık olarak 12.38, 14.54 ve 26.10 derece 2θ'de pikleri içeren bir XRPD desenine sahip olan rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve metanolü içeren bir katı form açıklanır. Katı form ayrıca yaklaşık olarak 15.06, 20.00 ve 26.86 derece 2θ'de pikleri içerebilir. Katı form yaklaşık olarak 7.73, 10.45, 12.38, 14.54, 15.06, 16.18, 18.95, 20.00, 21.26, 21.97, 22.24, 22.30, 22.61, 24.17, 26.10, 26.86 ve 30.13 derece 2θ'de pikleri içerebilir.

10 Burada aynı zamanda rasemik Bileşiğin (I) bir HCl tuzunu ve metanolü içeren bir katı form açıklanır, burada katı form, ŞEKİL 104'de gösterilen XRPD deseni ile eşleşen bir XRPD kırınım deseni ile karakterize edilir.

15 Rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir MeOH solvatu, ortam nemine maruz kalması üzerine rasemik Bileşiğin (I) HCl tuzunun bir hidratına dönüşür.

5.4 Tedavi, önleme ve yönetim yöntemleri

20 Burada Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri kullanılarak çeşitli hastalıkların veya bozuklukların tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

25 Hastalıklar veya bozuklukların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere kanser, anjiyojenez ile ilişkili bozukluklar, bunlarla sınırlı olmamak üzere Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ("CRPS"), Maküler Dejenerasyon ("MD") ve ilgili sendromlar dahil olmak üzere ağrı, cilt hastalıkları, immünyetmezlik bozuklukları, disfonksiyonel uyku ve ilgili bozukluklar, hemoglobinoz ve ilgili bozukluklar (örneğin, anemi), TNFα ile ilgili bozukluklar ve diğer çeşitli hastalıklar ve bozuklukları içerir.

30 Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "tedavi etmek", "tedavi etme" ve "tedavi" terimleri, bir hastalık veya bozukluğun veya hastalık veya bozukluk ile ilişkilendirilen semptomlardan bir veya daha fazlasının ortadan kaldırılması veya

hafifletilmesine refere eder. Bu terimler, bu tür bir hastalığı veya bozukluğu olan bir özneye bir veya daha fazla profilaktik veya terapötik ajanın uygulanmasından kaynaklanan hastalık veya bozukluğu yayılmasının veya kötüye gitmesinin minimuma indirilmesine refere eder.

5

Burada kullanıldığı haliyle, aksi belirtilmedikçe, "önlemek" terimi, özellikle burada açıklanan kanser ve/veya diğer bozukluklara yakalanma riski taşıyan hastalara semptomların başlangıcından önce başka bir ilave aktif bileşik ile birlikte veya bu olmadan burada sağlanan bir bileşik ile gerçekleştirilen tedaviyi veya bunun uygulanmasına refere eder. "Önleme" terimi, belirli hastalığın bir semptomunun inhibisyonunu veya azaltılmasını içerir. Belirli düzenlemelerde, özellikle bir hastalığın ailesel geçmişine sahip hastalar önleyici rejimler için adaydır. Bunların yanı sıra, geçmişinde nükseden semptomlar bulunan hastalar da önleme açısından potansiyel adaydır. Bu bağlamda "önleme" terimi ile "profilaktik tedavi" terimi birbirlerinin yerine kullanılabilir.

15

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, "yönetmek", "yönetme" ve "yönetim" terimleri, bir hastalığın veya bozukluğun veya bu hastalık veya bozukluğa ait bir veya daha fazla semptomun ilerlemesinin, yayılmasının veya kötüleşmesinin önlenmesi veya yavaşlatılmasına refere eder. Belirli durumlarda bir öznenin bir profilaktik veya terapötik ajandan elde ettiği faydalı etkiler hastalığın veya bozukluğun iyileşmesine yol açmaz.

20

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, bir bileşiğin "terapötik olarak etkili bir miktarı" terimi, bir hastalığın veya bozukluğun tedavisinde veya yönetiminde terapötik bir fayda sağlanması veya bu hastalık veya bozukluk ile ilişkilendirilen bir veya daha fazla semptomun geciktirilmesi veya minimize edilmesi bakımından yeterli bir miktarı ifade eder. Bir bileşiğin terapötik olarak etkili bir miktarı, terapötik ajanın, tek başına veya başka tedavilerle birlikte, ilgili hastalığın veya bozukluğun tedavisinde veya yönetiminde bir terapötik fayda sağlayan bir miktarını ifade eder. "Terapötik olarak etkili miktar" terimi, genel tedaviyi iyileştiren, ilgili hastalığın veya bozukluğun semptomlarını veya nedenlerini önleyen veya başka bir terapötik ajanın terapötik etkisini artıran bir miktarı kapsar.

25

30

Burada kullanıldığı haliyle ve aksi belirtilmedikçe, bir bileşiğin "profilaktik olarak etkili bir miktarı" terimi, bir hastalığın bir semptomunu inhibe etmek veya azaltmak üzere veya

bir hastalığın yeniden meydana gelmesini önlemek üzere yeterli olan bir miktardır. Bir bileşiğin profilaktik olarak etkili bir miktarı, bir hastalığın semptomunun veya bir hastalığın tekrarının inhibisyonunda veya azaltılmasında profilaktik bir fayda sağlayan, tek başına veya diğer ajanlar ile kombinasyon halinde olmak üzere terapötik ajanın bir miktarı anlamına gelir. "Profilaktik olarak etkili miktar" terimi, genel profilaksiyi iyileştiren veya başka bir profilaktik ajanın profilaktik etkisini artıran bir miktarı kapsar.

Burada Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoisomerinin bir hastaya uygulanmasını içeren, kanserin tedavi edilmesi ve önlenmesine yönelik bir yöntem açıklanır.

Burada Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoisomerinin bir hastaya uygulanmasını içeren, kanserin yönetilmesine yönelik yöntem açıklanır.

Burada aynı zamanda daha önce kanser için tedavi edilen ancak standart terapilere yanıt vermeyen hastaların ayrıca daha önceden tedavi edilmeyenlerin tedavi edilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Bazı hastalıklar ve bozuklukların belirli yaş gruplarında daha yaygın olmasına rağmen burada hastanın yaşına bakılmaksızın hastaların tedavi edilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Burada aynı zamanda ameliyat olmayanların yanı sıra söz konusu hastalık veya durumu tedavi etmek amacıyla ameliyat olmuş hastaların tedavi edilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Kanserli hastaların çok türlü klinik görünüme ve değişken klinik sonlanıma sahip olması nedeniyle bir hastaya verilen tedavi, kişinin prognozuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Teknikte uzman klinisyen, gereksiz deneyler olmadan kanserli bir hasta bireyi tedavi etmek üzere etkili bir şekilde kullanılabilen spesifik ikincil ajanları, ameliyat türlerini ve ilaç bazlı olmayan standart terapi türlerini kolay bir şekilde belirleyebilecektir.

Burada kullanıldığı üzere “kanser” terimi, bunlarla sınırlı olmamak üzere solid tümörleri ve kan yoluyla bulaşan tümörleri içerir. Kanserlin spesifik örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere cilt (örneğin melanom); lenf düğümü; meme; serviks; uterus; sindirim sistemi; akciğer; over; prostat; kolon; rektum; ağız; beyin; baş ve boyun; gırtlak; testis; böbrek; pankreas; kemik; dalak; karaciğer; mesane; larinks; nazal pasajlar ve AIDS ile

bağlantılı kanserleri içerir. Bileşikler, kan ve kemik iliği kanserlerinin, örneğin multipl miyelom ve akut ve kronik lösemilerin, örneğin lenfoblastik, miyelojenöz, lenfositik ve miyelositik lösemilerin tedavisi için de faydalıdır. Burada sağlanan bileşikler, primer veya metastatik tümörlerin tedavisi, önlenmesi veya yönetimi için kullanılabilir.

5

Diğer spesifik kanserler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, ileri evre malignite, amiloidoz, nöroblastom, menenjiyom, hemanjiyoperisitom, multipl beyin metastazı, glioblastoma multiformları, glioblastom, beyin sapı glioması, kötü prognoz malign beyin tümörü, malign glioma, reküran malign glioma, anaplastik astrositoma, anaplastik oligodendroglioma, nöroendokrin tümör, rektal adenokarsinoma, Dukes C & D kolorektal kanser, rezekte edilemez kolorektal karsinoma, metastatik hepatoselüler karsinoma, Kaposi sarkomu, karyotipik akut miyeloblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi (CLL), Hodgkin lenfoması, Hodgkin dışı lenfoma, kütanöz T Hücre lenfoması, kütanöz B Hücre lenfoması, diffüz büyük B Hücre lenfoması, düşük dereceli foliküler lenfoma, metastatik melanom (lokalize melanom, bununla sınırlı olmamak kaydıyla oküler melanom da dahil), malign mezotelyom, malign plevral efüzyon mezotelyom sendromu, peritoneal karsinom, papiller seröz karsinom, jinekolojik sarkom, yumuşak doku sarkomu, skleroderma, kütanöz vaskülit, Langerhans hücreli histiositoz, liyomiyosarkom, progresif fibrodisplazi ossifikans, hormon refrakter prostat kanseri, rezekte edilmiş yüksek riskli yumuşak doku sarkomu, rezekte edilemeyen hepatoselüler karsinom, Waldenstrom makroglobülinemisi, sessiz miyelom, indolent miyelom, yumurtalık tüpü kanseri, androjen bağımsız prostat kanseri, androjen bağımlı metastatik olmayan IV. evre prostat kanseri, hormona duyarsız prostat kanseri, kemoterapiye duyarsız prostat kanseri, papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu ve leyomiyomu içerir. Spesifik bir düzenlemede kanser metastatiktir. Başka bir düzenlemede kanser, kemoterapiye veya radyasyona karşı refrakter veya dirençlidir.

Kanser, kan ile bulaşan bir tümör olabilir. Kan ile bulaşan tümör, metastatik olabilir. Kan ile bulaşan tümör, ilaca dirençli olabilir. Kanser, miyelom, lösemi veya lenfoma olabilir.

30

Aynı zamanda burada 9 Şubat 2006 tarihinde yayınlanan U.S. yayın no. 2006/0030594'te tarif edildiği üzere, nükseden, refrakter veya dirençli lösemiler de dahil olmak üzere çeşitli lösemi formlarının, örneğin kronik lenfositik lösemi, kronik miyelositik lösemi, akut

lenfoblastik lösemi, akut miyelojenöz lösemi ve akut miyeloblastik löseminin tedavisi, önlenmesi veya yönetimine yönelik yöntemler sağlanır. Kanser, akut miyelojenöz lösemi veya akut miyeloid lösemi olabilir. Burada Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri kullanılarak

5 miyeloid proliferatif hastalıkların veya miyeloid displastik sendromun tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

"Lösemi" terimi kan yapıcı dokulardaki malign tümörleri ifade eder. Lösemi, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla kronik lenfositik lösemi, kronik miyelositik lösemi, akut

10 lenfoblastik lösemi, akut miyelojenöz lösemi ve akut miyeloblastik lösemiye içerir. Lösemi nüksedebilir ve konvansiyonel tedavilere karşı refrakter veya dirençli olabilir. "Nüksetmek" terimi, tedaviden sonra lösemiden kurtulmuş olan hastaların iliğinde lösemi hücrelerinin tekrar ortaya çıktığı ve normal kan hücrelerinin azaldığı bir durumu ifade eder. "Refrakter veya dirençli" terimi, yoğun bir tedaviden sonra bile hastaların iliğinde

15 kalan lösemi hücrelerinin mevcut olduğu bir durumu ifade eder.

Aynı zamanda burada Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) da dahil olmak üzere çeşitli lenfoma tiplerinin tedavisine, önlenmesine veya yönetimine yönelik yöntemler açıklanır. "Lenfoma" terimi, retiküloendotelyal ve lenfatik sistemlerde ortaya çıkan heterojen bir

20 tümörler grubunu ifade eder. "NHL" terimi, lenf düğümleri, kemik iliği, dalak, karaciğer ve sindirim sistemi de dahil olmak üzere, bağışıklık sistemine ait bölgelerdeki lenfoid hücrelerin malign monoklonal proliferasyonunu ifade eder. NHL örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, mantle hücreli lenfoma (MCL), orta dereceli diferansiye lenfositik lenfoma, orta dereceli lenfositik lenfoma (ILL), diffüz kötü diferansiye lenfositik lenfoma

25 (PDL), sentrositik lenfoma, diffüz küçük çentikli hücreli lenfoma (DSCCL), foliküler lenfoma ve mikroskop altında görülebilen mantle hücreli lenfoma tiplerini (nodüler, diffüz, blastik ve mantle zon lenfoması) kapsar. Kanser, diffüz büyük B-Hücreli lenfoma, folliküler lenfoma veya mantle hücreli lenfoma olabilir. Burada aynı zamanda prognostik faktörler kullanılarak, bunlarla sınırlı olmamak üzere diffüz büyük B-Hücreli lenfoma

30 (DLBCL) dahil olmak üzere Hodgkin dışı lenfomanın (NHL) tedavisi veya yönetimine yönelik yöntemler açıklanır.

Kanser, bir solid tümör olabilir. Solid tümör, metastatik olabilir. Solid tümör, ilaca dirençli

olabilir. Solid tümör, hepatosellüler karsinom, prostat kanseri, yumurtalık kanseri veya gliyoblastom olabilir.

İstenmeyen anjiyogenez ile ilişkilendirilen veya karakterize edilen hastalıklar ve bozukluklar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla enflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, viral hastalıklar, genetik hastalıklar, alerjik hastalıklar, bakteriyel hastalıklar, oküler neovasküler hastalıklar, koroidal neovasküler hastalıklar, retinal neovasküler hastalıklar ve rubeoz (angulus neovaskülerizasyonu) durumlarını içerir. İstenmeyen anjiyogenez ile ilişkilendirilen veya karakterize edilen hastalıkların ve bozuklukların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, artrit, endometriyoz, Crohn hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, endotoksemi, toksik şok sendromu, osteoartrit, retrovirüs replikasyonu, atrofi, menenjit, silika ile uyarılmış fibroz, asbest ile uyarılmış fibroz, veterinerlik bozukluğu, malignite ile ilişkilendirilen hiperkalsemi, inme, dolaşımşal şok, periodontit, gingivitis, makrositik anemi, refrakter anemi ve 5q delesyon sendromunu içerir.

Burada kullanılan "kompleks bölgesel ağrı sendromu", "CRPS" ve "CRPS ve ilgili sendromlar" terimleri, aşağıdaki durumlardan bir veya daha fazlası ile karakterize edilen bir kronik ağrı sendromunu ifade eder: allodini (genelde ağrılı olmayan bir uyarana karşı ağrılı yanıt) ve hiperaljezi (genelde sadece orta derecede ağrılı olan bir uyarana karşı abartılı yanıt) de dahil olmak üzere, spontane veya uyarılmış olup olmadığı dikkate alınmaksızın ağrı; uyarıcı durum ile orantısız ağrı (örneğin bir bilek burkulmasından sonra yollar boyunca süren ağır ağrı); tek bir periferik sinir dağılımı ile sınırlı olmayan bölgesel ağrı ve trofik cilt değişimleri (saç ve tırnak büyümesi anomalileri ve kütanöz ülserasyon) ile ilişkilendirilen otonomik disregülasyon (örneğin ödem, kan akışında değişim ve hiperhidroz).

MD ve bağlantılı sendromların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 13 Mayıs 2004'te yayınlanan U.S. patent yayın no. 2004/0091455'te tarif edilen durumları içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla atrofik (kuru) MD, eksüdatif (ıslak) MD, yaşa bağlı makulopati (ARM), koroidal neovaskülerizasyon (CNVM), retinal pigment epitelyum dekolmanı (PED) ve retinal pigment epitelyum (RPE) atrofisini kapsar.

Cilt hastalıklarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere keratoz ve ilgili sendromlar,

epidermisin fazla büyümesi, sklerodermi, kütanöz vaskülit, akne ve kırışıklıklar ile karakterize edilen cilt hastalıkları veya bozuklukları içerir.

İmmün yetmezlik bozukluklarına dair örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, buraya
5 bütünüyle referans olarak dahil edilen 30 Kasım 2005 tarihli U.S. başvuru no. 11/289,723'te tarif edilen durumları içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, adenoazin deaminaz eksikliği, normal veya yüksek Igs ile birlikte antikor eksikliği, ataksi telanjyektazi sendromu, çıplak lenfosit sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik, hiper-IgM ile birlikte Ig eksikliği, Ig ağır zincir delesyonları, IgA eksikliği,
10 timoma ile birlikte immün yetmezlik, retiküler disgenezi, Nezelof sendromu, selektif IgG alt sınıfı eksikliği, geçici çocukluk hipogamaglobulinemisi, Wiscott-Aldrich sendromu, X'e bağlı agammaglobulinemi, X'e bağlı ağır birleşik immün yetmezliği kapsar.

Uyku bozukluğu ve ilgili sendromların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 6
15 Ekim 2005 tarihinde yayınlanan U.S. yayın no. 2005/0222209A1'de tarif edilenleri içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla horlama, uyku apnesi, insomnia, narkolepsi, huzursuz bacak sendromu, karabasanlar, uyurgezerlik, uykuda yeme ve kronik nörolojik veya enflamatuar durumlar ile ilişkilendirilen uyku bozukluğunu kapsar. Kronik nörolojik veya enflamatuar durumlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, kompleks
20 bölgesel ağrı sendromu, kronik bel ağrısı, muskuloskeletal ağrı, artrit, radikülopati, kanser ile ilişkilendirilen ağrı, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, visceral ağrı, mesane ağrısı, kronik pankreatit, nöropatiler (diyabetik, post-herpetik, travmatik veya enflamatuar) ve nörodejeneratif bozukluklar, örneğin Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, Huntington hastalığı, bradikinezi; kas rijiditesi;
25 parkinson titremesi; parkinson yürüyüşü; donma; depresyon; defektif uzun süreli bellek, Rubinstein-Taybi sendromu (RTS); demans; postural instabilite; hipokinetik bozukluklar; sinüklein bozuklukları; multipl sistem atrofileri; striatonigral dejenerasyon; olivopontoserebellar atrofi; Shy-Drager sendromu; parkinson özellikleri gösteren motor nöron hastalığı; Lewy cismi demansı; Tau patoloji bozuklukları; progresif supranükleer
30 palsi; kortikobazal dejenerasyon; frontotemporal demans; amiloid patoloji bozuklukları; hafif bilişsel bozukluk; parkinsonizm sergileyen Alzheimer hastalığı; Wilson hastalığı; Hallervorden-Spatz hastalığı; Chediak-Hagashi hastalığı; SCA-3 spinoserebellar ataksi; X'e bağlı distoni parkinsonizmi; prion hastalığı; hiperkinetik bozukluklar; kore; ballismus;

distoni titremeleri; amiotrofik lateral skleroz (ALS); CNS travması ve miyoklonus durumlarını içerir.

Hemoglobinopati ve ilgili bozuklukların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 30
5 Haziran 2005 tarihli U.S. yayın no. 2005/0143420A1'de tarif edilen durumları içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla hemoglobinopati, orak hücreli anemi ve CD34+ hücrelerinin farklılaşmasın ile bağlantılı diğer bozuklukları kapsar.

TNF α bağlantılı bozuklukların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, WO 98/03502
10 ve WO 98/54170'te tarif edilenleri içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları kapsar: endotoksemi veya toksik şok sendromu; kaşeksi; yetişkinlerde respiratuar distres sendromu; kemik rezorpsiyonu hastalıkları, örneğin artrit; hiperkalsemi; Graft versus Host reaksiyonu; serebral malarya; enflamasyon; tümör büyümesi; kronik pulmoner enflamatuar hastalıklar; reperfüzyon hasarı; miyokardiyal enfarktüs; inme;
15 dolaşımsal şok; romatoid artrit; Crohn hastalığı; HIV enfeksiyonu ve AIDS; diğer bozukluklar, örneğin romatoid artrit, romatoid spondilit, osteoartrit, psoriyatik artrit ve diğer artritik durumlar, septik şok, septis, endotoksik şok, graft versus host hastalığı, atrofi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, multipl skleroz, sistemik lupus eritometazus, leproside ENL, HIV, AIDS ve AIDS durumunda görülen fırsatçı enfeksiyonlar; septik şok, sepsis,
20 endotoksik şok, hemodinamik şok ve sepsis sendromu gibi bozukluklar, post iskemik reperfüzyon hasarı, malarya, mikobakteriyel enfeksiyon, menenjit, psoriyazis, konjestif kalp hastalığı, fibrotik hastalık, kaşeksi, greft rejeksiyonu, onkogenik veya kanserli durumlar, astım, otoimmün hastalık, radyasyon hasarları ve hiperoksik alveolar hasar; viral enfeksiyonlar, örneğin herpes virüslerinden kaynaklananlar; viral konjunktivit veya atopik
25 dermatit.

Burada Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin terapötik olarak etkili bir miktarının uygulanmasını içeren, immün ile ilgili ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendirilen
30 hastalıkların, bozuklukların ve/veya durumların tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Hastalık, lupus, sklerodermi, Sjogren sendromu, ANCA-indüklü vaskülit, anti-fosforlipid sendrom ve miyastenya gravisten seçilebilir. Hastalık, sklerodermi veya lupus olabilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin terapötik olarak etkili bir miktarının sklerodermiye sahip olan bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermi veya

5 bunun bir semptomunun tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının

10 sklerodermiye sahip olma riski olan bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermi veya bunun bir semptomunun önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Sklerodermi, lokalize, sistemik, sınırlı veya diffüz sklerodermi olabilir.

15 Sistemik sklerodermi, CREST sendromunu (Kalsinozis, Raynaud sendromu, özofajiyal disfonksiyon veya hareket kaybı, sklerodaktili, telanjiektazi) içerebilir. Sklerodermi aynı zamanda sistemik skleroz veya ilerleyici sistemik skleroz olarak bilinir. Burada aynı zamanda Raynaud hastalığı veya sendromunun tedavi edilmesi veya önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır. Sistemik skleroz, skleroderma akciğer rahatsızlığı, skleroderma renal

20 kriz, kardiyak belirtileri, kas zayıflığı (yorgunluk veya sınırlı CREST dahil olmak üzere), gastrointestinal hareket kaybı ve spazm ve merkezi, periferik ve otonomik sinir sisteminde anormallikleri (karpal tünel sendromu akabinde trigeminal nevralji dahil olmak üzere) içerebilir. Bu aynı zamanda depresyon ve yaşam kalitesi üzerinde etki dahil olmak üzere genel işlev bozukluğunu içerir.

25 Sınırlı skleroderma, eller, yüz, boyun veya bunların kombinasyonları ile sınırlandırılabilir.

Diffüz skleroderma, cilt sıkılaştırmayı içerebilir ve aynı zamanda el bileğinin (veya dirsekler) üzerinde meydana gelir. Diffüz sistemik skleroz, iç organ fibrözünü içeren ancak

30 cilt sıkılaştırmayı içermeyen sinüs skleroderma; veya familial ilerleyici sistemik skleroz olabilir.

Skleroderma, hastalık ile ilgili zayıflık gibi zayıflık ile ilişkilendirilmez.

Burada aynı zamanda sklerodermanın aşağıdaki semptomlarından bir veya daha fazlasının azaltılması, inhibe edilmesi veya önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır: (i) cildin yavaşça sertleşmesi, kalınlaşması ve gerilmesi (örneğin eller, yüz ve ayaklar gibi 5 ekstremitelerde); (ii) cildin renk değiştirmesi; (iii) ekstremitelerde uyuşukluk; (iv) parlak cilt; (v) kireçli beyaz akışkana dönüşen cildin yüzeyinin altında küçük beyaz topaklar; (vi) Raynaud özofajiyal disfonksiyonu (soğuk veya duygusal strese maruziyet üzerine kan damarlarının spazmından kaynaklanan ellerde ağrı, uyuşukluk ve/veya renk değişiklikleri); (vii) telanjyektazi (örneğin eller, avuçlar, ön kollar, yüz ve dudakların üzerinde kırmızı 10 noktalar); (viii) eklemlerin ağrısı ve/veya tutulması; (ix) eller ve ayakların şişmesi; (x) cildin kaşınması; (xi) parmakların sertleşmesi ve bükülmesi; (xii) eklemler ve dirsekler gibi belirli eklemlerin dışında ülser (yaralar); (xiii) sindirim sorunları, örneğin mide yanması, yutmada zorluk, ishal, irritabl bağırsak ve kabızlık; (xiv) yorgunluk ve zayıflık; (xv) nefes darlığı; (xvi) artrit; (xvii) saç dökülmesi; (xviii) iç organ sorunları; (xix) parmak 15 ülseri; veya (xx) parmak oto-ampütasyonu, buna ihtiyacı olan bir hastaya Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin uygulanmasını içerir.

Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin 20 (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin Th1 immün yanıtını geliştirdiği ve ciltte anti-fibrotik etkilere neden olabilecek Th2 immün yanıtını baskıladığı düşünülür.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin 25 (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın cilt kalınlığının geliştirilmesine veya azaltılmasına yönelik yöntemler açıklanır. Cilt kalınlığı, yaklaşık %20, yaklaşık %25, yaklaşık %30, yaklaşık %40, yaklaşık %50, yaklaşık %60, yaklaşık %70, yaklaşık %80, yaklaşık %90 veya daha fazla azaltılabilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin 30 (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının

buna ihtiyacı olan bir hastaya uygulanmasını içeren, skleroderma ile ilişkilendirilen bir veya daha fazla klinik sonlanım noktasının elde edilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

5 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın toplam sağkalımının, objektif yanıt oranını, ilerleme süresi, ilerleme olmadan sağkalım ve/veya hastanın tedavi başarısızlığı süresinin arttırılmasına yönelik yöntemler açıklanır.

10 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın mortalitesinin, solunum mortalitesinin ve/veya solunumun hastanede tedavisinin azaltılmasına yönelik yöntemler açıklanır.

15 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın modifiye edilmiş Rodnan cilt skorunun geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Modifiye edilmiş Rodnan cilt skorundaki gelişme, 5, 10, 15 veya 20 puan veya daha fazla olabilir.

25 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın cilt kalınlığının geliştirilmesine veya azaltılmasına yönelik yöntemler açıklanır. Cilt kalınlığı, yaklaşık %20, yaklaşık %25, yaklaşık %30, yaklaşık %40, yaklaşık %50, yaklaşık %60, yaklaşık %70, yaklaşık %80, yaklaşık %90 veya daha fazla azaltılabilir.

30 Ayrıca Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın cilt sertleşmesinin geliştirilmesine veya azaltılmasına yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın yaşam indeksinin dermatoloji kalitesinin geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın pulmoner fonksiyonunun geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın karbon monoksit difüzyon kapasitesinin geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Bir hastanın karbon monoksit yayma kapasitesi, yaklaşık %10, yaklaşık %20, yaklaşık %25, yaklaşık %30, yaklaşık %40, yaklaşık %50, yaklaşık %60, yaklaşık %70, yaklaşık %80, yaklaşık %90 veya daha fazla karbon monoksit (D_{Lco}) yönelik akciğerin difüzyon kapasitesinde bir gelişme ile geliştirilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın Mahler Dispne indeksinin geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Mahler Dispne indeksindeki gelişme, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 puan veya daha fazla olabilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın Saint George Solunum Anketi skorunun geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Saint George Solunum Anketindeki gelişme, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 puan veya daha fazla olabilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın UCLA skleroderma klinik deney konsorsiyomu mide bağırsak yolu skorunun geliştirilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın veya hasta popölasyonunun parmak ülserinin tedavi edilmesi veya önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın akış aracılı dilatasyonunun geliştirilmesine yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, sklerodermaya sahip olan bir hastanın altı dakikalık yürüme mesafesinin geliştirilmesi veya arttırılmasına yönelik yöntemler açıklanır. Altı dakika yürüme mesafesindeki gelişme, yaklaşık 200 metre, yaklaşık 250 metre, yaklaşık 300 metre, yaklaşık 350 metre, yaklaşık 400 metre veya daha fazla olabilir.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin terapötik olarak etkili bir miktarının lupus eritematozusa sahip olan bir hastaya uygulanmasını içeren, lupus eritematozus veya bunun bir semptomunun tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda Bileşiğın (I) bir katı formunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının

lupus eritematozusa sahip olma riski olan bir hastaya uygulanmasını içeren, lupus eritematozus veya bunun bir semptomunun önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır.

Burada aynı zamanda sistemik lupus eritematozus (SLE), kütanöz lupus eritematozus (CLE), diskoid lupus eritematozus (DLE) veya ilaç indüklü lupusun tedavi edilmesi, önlenmesi ve/veya yönetilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

“Sistemik lupus eritematozus” ifadesi, burada SLE ve lupus ile değiştirilebilir olarak kullanılır ve teknikte bilindiği üzere (gerilemeler ve şiddetlenmeler dahil olmak üzere) hastalığın bütün belirtilerine refere eder. SLE, B lenfositlerinin anormal hiperaktivitesi ve immünoglobulin gamanın (IgG) büyük anormal üretiminde oto-antikorlar temel bir rol oynar. Bu patolojik proses, Ig-kaplı hücrelerin sekestrasyonuna ve yıkımına, komplement proteinlerin fiksasyonuna ve klevajına ve kemotoksinler, vazoaktif peptitler ve zararlı enzimlerin dokuya salımına neden olur (Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, editors. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (16th edition). New York (US): McGraw-Hill; 2005. pp.1960-1967).

SLE'nin semptomları, kişiden kişiye değişiklik gösterebilir ve gelip gidebilir. Çoğu hastada semptomlar, eklem ağrısını ve şişmeyi içerir. Sıklıkla etkilenen eklemler, parmaklar, eller, el bilekleri ve dizlerdir. Bazı hastalar artrit geliştirir. Diğer yaygın semptomlar aşağıdakileri içerir: derin nefes alırken göğüs ağrısı, yorgunluk, sebepsiz ateş, genel rahatsızlık, huzursuzluk veya hasta hissetme (kırgınlık), saç dökülmesi, ağız yaraları, şişmiş lenf düğümleri, güneş ışığına hassaslık, cilt döküntüsü yanaklarda “kelebek” şeklinde kızarıklık ve SLE'si olan hastaların yaklaşık olarak yarısını etkiler, bazı hastalarda kızarıklık güneş ışığında daha kötü olur ve kızarıklık aynı zamanda yayılabilir.

Diğer semptomlar, vücudun hangi kısmının etkilendiğine bağlıdır ve aşağıdakileri içerebilir:

Beyin ve sinir sistemi: baş ağrıları, uyuşukluk, karıncalanma, hastalık nöbetleri, görme sorunları, kişilik değişiklikleri,

Sindirim sistemi: karın ağrısı, bulantı ve kusma,

Kalp: anormal kalp ritmi (aritmi),

Akciğer: öksürükle kan gelmesi ve nefes alma zorluğu ve

Cilt: yamalı cilt rengi, üşüdüğünde renk değiştiren parmaklar (Raynaud fenomeni).

- 5 Bazı hastalar sadece cilt semptomlarına sahiptir. Bu, diskoid lupus olarak adlandırılır.

Burada aynı zamanda orta şiddetli, şiddetli veya çok şiddetli SLE'nin tedavi edilmesine yönelik yöntemler açıklanır. Burada kullanıldığı üzere “şiddetli SLE” ifadesi, hastanın bir veya daha fazla şiddetli veya yaşamı tehdit eden semptoma (örneğin hemolitik anemi, geniş kalp veya akciğer gelişimi, böbrek hastalığı veya merkezi sinir sistemi tutulumu) sahip olduğu bir SLE durumuna refere eder.

- 15 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının buna ihtiyacı olan bir hastaya uygulanmasını içeren, SLE ile ilişkilendirilen bir veya daha fazla klinik sonlanım noktasının elde edilmesine yönelik yöntemler açıklanır.

- 20 Burada aynı zamanda Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin etkili bir miktarının bir hastaya uygulanmasını içeren, SLE'ye sahip olan bir hastanın toplam sağkalımının, objektif yanıt oranını, ilerleme süresi, ilerleme olmadan sağkalım ve/veya hastanın tedavi başarısızlığı süresinin arttırılmasına yönelik yöntemler açıklanır.

- 25 Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, primer insan hafızası CD19+B-hücre farklılaşmasının plazmablast aşamasına bir inhibötörü olarak işlev görebilir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin bir erken aşamada hücreleri bloke ettiği böylece immünoglobulinin yüksek seviyelerini üretebilen plazmablastların sayısını azalttığı düşünülür. Bu etkinin fonksiyonel bir sonucu, bu farklılaşma kültürlerinde azalmış immünoglobulin G (IgG) ve immünoglobulin M (IgM) üretimidir.

Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu

veya bunun bir stereoizomeri, primer insan hafızası CD19+B-hücrelerinin plazmablast aşamasını farklılaştırma yeteneğini inhibe edebilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, kısa süreli kültürlerde olgun CD138+ plazma hücreleri üzerinde herhangi bir önemli etkiye sahip olmayabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, interferon regülatör faktörü 4 (IRF4), lenfosit indüklü matürasyon proteini (BLIMP), X-box-protein-1 (XBP-1) ve B hücreli lenfoma 6 (Bcl6) dahil olmak üzere B hücresi farklılaşma faktörlerini inhibe edebilir.

10 Burada ayrıca Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri kullanılarak diğer immün ile ilgili hastalıkların veya durumların tedavi edilmesi, yönetilmesi ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler açıklanır. Burada aynı zamanda bir hastalık veya bozukluğa sahip olan bir kişinin tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklanır, burada hastalık veya bozukluk, uygun olmayan veya istenmeyen bir immün yanıtta, *örneğin* Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin kişiye uygulanmasını içeren, immünosüpresyon ile faydalı bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalık, bozukluk veya durumdan kaynaklanır veya bunlar ile ilişkilendirilir.

20 Söz konusu immün ile ilgili hastalık, Sjögren sendromu, ANCA-indüklü vaskülit, anti-fosfolipit sendromu, miyastenya gravis, Addison hastalığı, saçkıran, ankilozan spondilit, antifosfolipit antikor sendromu, antifosfolipit sendromu (birincil veya ikincil), astım, otoimmün gastrit, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün hepatit, otoimmün iç kulak hastalığı, otoimmün lenfoproliferatif hastalık, otoimmün trombositopenik purpura, Balo hastalığı, Behçet hastalığı, büllöz pemfigoid, kardiyomiyopati, çölyak hastalığı, Chagas hastalığı, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, sikatrisyel pemfigoid (*örneğin*, mukoz membran pemfigoid), soğuk aglutinin hastalığı, degos hastalığı, dermatitis hepatiformis, esansiyel karma kriyoglobülinemi, Goodpasture sendromu, Graves hastalığı, Guillain-Barre sendromu, Hashimoto tiroiditi (Hashimoto hastalığı; otoimmün tiroidit), idiopatik pulmoner fibrozis, idiopatik trombositopenik purpura, IgA nefropati, juvenil artrit, liken planus, Ménière hastalığı, karışık bağ doku hastalığı, morfe, narkolepsi, nöromiyotoni, pediyatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDA'lar), pemfigus vulgaris, pernisyöz anemi, poliarteritis nodoza, polikondrit, polimiyaljiya romatika, primer

agamaglobülinemi, primer biliyer siroz, Raynaud hastalığı (Raynaud fenomeni), Reiter sendromu, tekrarlayan polikondrit, romatizmal ateş, Sjögren sendromu, katı kişi sendromu (Moersch-Woltmann sendromu), Takayasu arteriti, temporal arterit (giant cell arteritis), üveit, vaskülit (*örneğin*, lupus eritematosus ile ilişkili olmayan vaskülit), vitiligo ve/veya Wegener granülomatozdan seçilen biri veya daha fazlası olabilir.

Burada aynı zamanda *örneğin* aşı adjuvanı olarak bir aşı ile kombinasyon halinde çeşitli immünolojik uygulamalarda tuzlar veya katı formların kullanımı açıklanır. Bir aşı ile kombinasyon halinde burada sağlanan tuzlar veya katı formların kullanımına yönelik herhangi bir yöntem ve yolun burada tasarlanmasına rağmen bu tür kullanımların sınırlayıcı olmayan bir *örneğin*, 1 Eylül 2005 tarihinde başvurusu yapılan U.S. Provizyonel Başvuru No. 60/712,823 içinde açıklanan uygulama rejimlerine göre aşı adjuvanları olarak burada sağlanan tuzlar ve katı formların kullanılmasıdır. Bu örnekler aynı zamanda kanser veya bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek veya önlemek üzere aşılar ile kombinasyon halinde burada sağlanan tuzlar ve katı formların kullanımları ve bunlarla sınırlı olmamak üzere alerjik reaksiyonların azaltılması veya duyarsızlaştırılması gibi burada açıklanan bileşiklerin diğer çeşitli kullanımları ile ilgilidir.

Burada açıklanan tuzlar ve katı formların dozları, aşağıdakiler gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir: tedavi edilecek, önlenecek veya yönetilecek spesifik belirti; bir hastanın yaşı ve durumu; ve mevcut olması halinde ikinci aktif ajanın miktarı. Bileşiğin terapötik olarak veya profilaktik olarak etkili bir miktarı, gün başına yaklaşık 0.005 ila yaklaşık 1,000 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 500 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 250 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 1 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 1 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.02 ila yaklaşık 25 mg veya gün başına yaklaşık 0.05 ila yaklaşık 10 mg olabilir.

Terapötik olarak veya profilaktik olarak etkili bir miktar, gün başına yaklaşık 0.005 ila yaklaşık 1,000 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 500 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 250 mg per day, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 100 mg, gün başına

yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 1 ila yaklaşık 100 mg, gün başına yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 1 ila yaklaşık 50 mg, gün başına yaklaşık 0.02 ila yaklaşık 25 mg veya iki günde bir yaklaşık 0.05 ila yaklaşık 10 mg olabilir.

Terapötik olarak veya profilaktik olarak etkili bir miktar, gün başına yaklaşık 0.1, yaklaşık 0.2, yaklaşık 0.5, yaklaşık 1, yaklaşık 2, yaklaşık 5, yaklaşık 10, yaklaşık 15, yaklaşık 20, yaklaşık 25, yaklaşık 30, yaklaşık 40, yaklaşık 45, yaklaşık 50, yaklaşık 60, yaklaşık 70, yaklaşık 80, yaklaşık 90, yaklaşık 100 or yaklaşık 150 mg olabilir.

Burada açıklanan durumlara yönelik Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin tavsiye edilen günlük doz aralığı, tercihen günde bir kere tek bir doz olarak veya bir gün boyunca bölünmüş dozlar halinde olmak üzere gün başına yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 50 mg aralığında olabilir. Dozaj, gün başına yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 50 mg aralığında olabilir. Dozaj, gün başına yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 5 mg aralığında olabilir. Gün başına spesifik dozlar, gün başına 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 veya 50 mg'yi içerir.

Tavsiye edilen başlangıç dozajı, gün başına 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 veya 50 mg olabilir. Tavsiye edilen başlangıç dozajı, gün başına 0.5, 1, 2, 3, 4 veya 5 mg olabilir. Doz, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ve 50 mg/güne yükseltilebilir. Bileşik, NHL'si (örneğin, DLBCL) olan hastalara yaklaşık 25 mg/gün miktarında uygulanabilir. Bileşik, NHL'si (örneğin, DLBCL) olan hastalara yaklaşık 10 mg/gün miktarında uygulanabilir.

Terapötik olarak veya profilaktik olarak etkili bir miktar, yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 100 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 25 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 10 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 9 mg/kg/gün, 0.01 ila yaklaşık 8 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 7 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 6 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 5 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila

yaklaşık 4 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 3 mg/kg/gün, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 2 mg/kg/gün veya yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 1 mg/kg/gün olabilir.

Uygulanan doz aynı zamanda mg/kg/gün dışında birimler olarak ifade edilebilir. Örneğin parenteral uygulamaya yönelik dozlar, mg/m²/gün olarak ifade edilebilir. Teknikte uzman bir kişi, bir öznenin belirlenen boyu veya ağırlığına veya her ikisine göre dozları mg/kg/günden mg/m²/güne nasıl dönüştüreceğini kolay bir şekilde bilecektir (bakınız, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Örneğin 65 kg bir insana yönelik 1 mg/kg/gün doz, yaklaşık olarak 38 mg/m²/güne eşittir.

Uygulanan bileşiğin miktarı, yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 500 µM, yaklaşık 0.002 ila yaklaşık 200 µM, yaklaşık 0.005 ila yaklaşık 100 µM, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 µM, yaklaşık 1 ila yaklaşık 50 µM, yaklaşık 0.02 ila yaklaşık 25 µM, yaklaşık 0.05 ila yaklaşık 20 µM, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 20 µM, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 20 µM veya yaklaşık 1 ila yaklaşık 20 µM aralığında değişen, kararlı durumda bileşiğin bir plazma konsantrasyonunu sağlamak üzere yeterli olabilir.

Uygulanan bileşiğin miktarı, yaklaşık 5 ila yaklaşık 100 nM, yaklaşık 5 ila yaklaşık 50 nM, yaklaşık 10 ila yaklaşık 100 nM, yaklaşık 10 ila yaklaşık 50 nM veya yaklaşık 50 ila yaklaşık 100 nM aralığında değişen, kararlı durumda bileşiğin bir plazma konsantrasyonunu sağlamak üzere yeterli olabilir.

Burada kullanıldığı üzere “kararlı durumda plazma konsantrasyonu” ifadesi, Bileşiğin (I) katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin uygulanması periyodundan sonra elde edilen konsantrasyondur. Kararlı durum elde edildiğinde bileşiğin plazma konsantrasyonunun süreye bağlı eğrisi üzerinde minör pikler ve dipler mevcuttur.

Uygulanan bileşiğin miktarı, yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 500 µM, about 0.002 ila yaklaşık 200 µM, yaklaşık 0.005 ila yaklaşık 100 µM, about 0.01 ila yaklaşık 50 µM, yaklaşık 1 ila yaklaşık 50 µM, about 0.02 ila yaklaşık 25 µM, yaklaşık 0.05 ila yaklaşık 20 µM, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 20 µM, yaklaşık 0.5 ila yaklaşık 20 µM veya yaklaşık 1 ila yaklaşık 20 µM

aralığında değişen, bileşiğin bir maksimum plazma konsantrasyonunu (pik konsantrasyon) sağlamak üzere yeterli olabilir.

5 Uygulanan bileşiğin miktarı, yaklaşık 0.001 ila yaklaşık 500 μM , yaklaşık 0.002 ila yaklaşık 200 μM , yaklaşık 0.005 ila yaklaşık 100 μM , yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 50 μM , yaklaşık 1 ila yaklaşık 50 μM , yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 25 μM , yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 20 μM , yaklaşık 0.02 ila yaklaşık 20 μM , yaklaşık 0.02 ila yaklaşık 20 μM veya yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 20 μM aralığında değişen, bileşiğin bir minimum plazma konsantrasyonunu (dip konsantrasyon) sağlamak üzere yeterli olabilir.

10

Uygulanan bileşiğin miktarı, yaklaşık 100 ila yaklaşık 100,000 ng*saat/mL , yaklaşık 1,000 ila yaklaşık 50,000 ng*saat/mL , yaklaşık 5,000 ila yaklaşık 25,000 ng*saat/mL veya yaklaşık 5,000 ila yaklaşık 10,000 ng*saat/mL aralığında değişen, bileşiğin eğri altındaki alanını (AUC) sağlamak üzere yeterli olabilir.

15

Burada sağlanan yöntemlerden biri ile tedavi edilecek hasta, Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin uygulanmasından önce antikanser terapisi ile tedavi edilmemiş olabilir. Burada sağlanan yöntemlerden biri ile tedavi edilecek hasta, Bileşiğin (I) bir katı formunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formunun veya bunun bir stereoizomerinin uygulanmasından önce antikanser terapisi ile tedavi edilmiş olabilir. Burada sağlanan yöntemlerden biri ile tedavi edilecek hasta, antikanser terapisine karşı ilaç direnci geliştirmiş olabilir.

20

25

Bazı hastalıklar ve bozuklukların belirli yaş gruplarında daha yaygın olmasına rağmen burada açıklanan yöntemler, hastanın yaşından bağımsız olarak bir hastanın tedavi edilmesini kapsar. Burada aynı zamanda ameliyat olmayan birinin yanı sıra söz konusu hastalık veya durumu tedavi etmek amacıyla ameliyat olmuş bir hastanın tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklanır. Kanserli öznelerin çok türlü klinik görünümüne ve değişken klinik sonlanıma sahip olması nedeniyle belirli bir özneye verilen tedavi, kişinin prognozuna bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Teknikte uzman klinisyen, gereksiz deneyler olmadan kanserli bir özneyi tedavi etmek üzere etkili bir şekilde kullanılabilen

30

spesifik ikincil ajanları, ameliyat türlerini ve ilaç bazlı olmayan standart terapi türlerini kolay bir şekilde belirleyebilecektir.

5 Tedavi edilecek hastalığa ve öznenin durumuna bağlı olarak Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, oral, parenteral (*örneğin* intramüsküler, intraperitoneal, intravenöz, CIV, intrasisternal enjeksiyon veya infüzyon, subkütanöz enjeksiyon veya implant), inhalasyon, nazal, vajinal, rektal, sublingual veya topikal (*örneğin* transdermal veya lokal) uygulama yolları ile uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun 10 bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, her bir uygulama yoluna uygun olacak şekilde farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyenler, taşıyıcılar, adjuvanlar ve araçlar ile uygun bir dozaj biriminde, tek başına veya birlikte formüle edilebilir.

15 Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri oral olarak uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri parenteral olarak uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri intravenöz olarak uygulanabilir.

20

Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, *örneğin* tek bolus enjeksiyonu veya oral tabletler veya haplar gibi tek bir doz olarak; veya *örneğin* zamanla sürekli infüzyon veya zamanla bölünmüş bolus dozlar gibi zamanla dağıtılabilir. Bileşik, *örneğin* hasta stabil hastalık veya 25 gerileme yaşayana kadar veya hasta hastalığın ilerlemesi veya kabul edilmeyen toksisite yaşayana kadar gerekli olması halinde tekrarlı olarak uygulanabilir. *Örneğin* solid tümörlere yönelik stabil hastalık genel olarak ölçülebilir lezyonların dik çapının son ölçümden itibaren %25 veya daha fazla artmadığı anlamına gelir. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 30 92(3): 205-216 (2000). Stabil hastalık veya bunun eksikliği, hastanın semptomlarının değerlendirilmesi, fiziksel muayene, X-ışını, CAT, PET veya MRI taraması kullanılarak görüntülenen tümörün görselleştirilmesi ve yaygın olarak kabul edilen diğer değerlendirme yöntemleri gibi teknikte bilinen yöntemler ile belirlenir.

Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, günde bir kere (QD) uygulanabilir veya günde iki kere (BID), günde üç kere (TID) ve günde dört kere (QID) gibi günlük birkaç doza bölünebilir.

- 5 Ayrıca uygulama sürekli (*diğer bir ifadeyle*, birbirini izleyen günler veya her gün boyunca günlük), aralıklı, *örneğin* döngüler halinde (*diğer bir ifadeyle*, ilaçsız olarak günlük, haftalık veya aylık dinlenmeler dahil olarak) olabilir. Burada kullanıldığı üzere “günlük” ifadesinin bir terapötik bileşiğın örneğın bir zaman periyodu boyunca her gün bir kere veya bir kereden fazla uygulandığı anlamına gelmesi amaçlanır. “Sürekli” ifadesinin bir
- 10 terapötik bileşiğın en az 10 gün ila 52 haftalık kesintisiz bir periyot boyunca günlük olarak uygulanması anlamına gelmesi amaçlanır. Burada kullanıldığı üzere “aralıklı” veya “aralıklı olarak” ifadesinin düzenli veya düzensiz aralıklarda durma ve başlama anlamına gelmesi amaçlanır. Örneğın Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomerinin aralıklı uygulaması, hafta bir
- 15 ila altı gün boyunca uygulama, döngüler halinde uygulama (*örneğin*, birbirini izleyen iki ila sekiz hafta boyunca günlük uygulama, akabinde bir haftaya kadar sıfır uygulamanın olduğu bir dinlenme periyodu) veya alternatif günlerde uygulamadır. Burada kullanıldığı üzere “döngü” ifadesinin bir terapötik bileşiğın günlük olarak veya sürekli olarak ancak bir dinlenme periyodu ile birlikte uygulandığı anlamına gelmesi amaçlanır.

20

Uygulamanın sıklığı, yaklaşık günlük doz ile yaklaşık aylık doz aralığında olabilir. Uygulama, günde bir kere, günde iki kere, günde üç kere, günde dört kere, iki günde bir kere, bir haftada iki kere, haftada bir kere, iki haftada bir kere, üç haftada bir kere veya dört haftada bir kere olabilir. Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, günde bir kere uygulanabilir. Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri günde iki kere uygulanabilir. Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri günde üç kere uygulanabilir. Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, günde dört kere uygulanabilir.

25

30

Bileşiğın (I) bir katı formu, Bileşiğın (I) bir tuzu, Bileşiğın (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, bir gün ile altı ay, bir hafta ila üç ay, bir hafta ila dört hafta,

bir hafta ila üç hafta veya bir hafta ila iki hafta boyunca günde bir kere uygulanır. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, bir hafta, iki hafta, üç hafta veya dört hafta günde bir kere uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, bir hafta boyunca günde bir kere uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, iki hafta boyunca günde bir kere uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, üç hafta boyunca günde bir kere uygulanabilir. Bileşiğin (I) bir katı formu, Bileşiğin (I) bir tuzu, Bileşiğin (I) bir tuzunun bir katı formu veya bunun bir stereoizomeri, dört hafta boyunca günde bir kere uygulanabilir.

5.5 Kanser Onayına Yönelik Klinik Deneylerin Sonlanım Noktaları

“Toplam sağkalım”, randomizasyondan herhangi bir nedenden ölüme kadar olan süre olarak tanımlanır ve tedavi amaçlı popülasyonda ölçülür. Toplam sağkalımın randomize edilmiş kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi gerekir. Toplam sağkalımda istatistiksel olarak önemli bir gelişmenin gösterimi, toksisite profilinin kabul edilebilir olması ve genel olarak yeni ilaç onayını desteklemesi halinde klinik olarak önemli olarak düşünülebilir.

Birkaç sonlanım noktası, tümör değerlendirmelerine bağlıdır. Bu sonlanım noktaları, hastalıksız sağkalım (DFS), objektif yanıt oranı (ORR), ilerleme süresi (TTP), ilerlemesiz sağkalım (PFS) ve tedavi başarısızlığı süresini (TTF) içerir. Bu süreye bağlı sonlanım noktaları hakkında bilgilerin toplanması ve analizi, dolaylı değerlendirmeler, hesaplamalar ve tahminlere (örneğin, tümör ölçümleri) bağlıdır.

Genel olarak “hastalıksız sağkalım (DFS)”, randomizasyondan tümörün tekrarlaması veya herhangi bir nedenden ölüme kadar olan süre olarak tanımlanır. Toplam sağkalımın çoğu adjuvan ortamına yönelik geleneksel bir sonlanım noktası olmasına rağmen DFS, bir sağkalım sonlanım noktasını kullanışsız hale getirecek şekilde sağkalımın sürdürüldüğü durumlarda önemli bir sonlanım noktası olabilir. DFS, klinik faydaya yönelik bir vekil olabilir veya bu, klinik faydanın doğrudan kanıtını sağlayabilir. Bu belirleme, etkinin büyüklüğüne, bunun risk-fayda ilişkisine ve hastalık tablosuna bağlıdır. DFS’nin tanımı,

özellikle ölümler önceki tümörün ilerlemesi belgesi olmadan belirtildiğinde komplike olabilir. Bu olaylar, hastalık tekrarlamaları olarak veya sansürlü olaylar olarak puanlanabilir. Ölümlerin istatistiksel analizine yönelik bütün yöntemlerin bazı sınırlamalara sahip olmasına rağmen bütün ölümlerin (bütün nedenlerden kaynaklı ölümler) tekrarlamalar olarak düşünülmesi yanlılığı minimuma indirebilir. DFS, özellikle gözlemsiz uzun bir süreden sonra ölen hastalarda olmak üzere bu tanım kullanılarak abartılabilir. Yanlılık, uzun süreli izlem ziyaretlerinin sıklığının çalışma kolları arasında farklı olması halinde veya vazgeçmelerin toksisite nedeniyle rastgele olmaması halinde dahil edilebilir.

10

“Objektif yanıt oranı (ORR)”, önceden tanımlanan bir miktarda ve minimum bir zaman periyodu boyunca tümör boyutunda azalma olan hastaların oranı olarak tanımlanır. Yanıt süresi genel olarak başlangıç yanıt süresinden belgelenen tümör gelişimine kadar ölçülür. Genel olarak FDA, kısmi yanıtlar artı tam yanıtların toplamı olarak ORR’yi tanımlamıştır.

15

Bu şekilde tanımlandığında ORR, tek kollu bir çalışmada değerlendirilebilen ilaç antitümör aktivitesinin doğrudan ölçümüdür. Mevcut olması halinde standartlaştırılan kriterlerin yanıtı saptamak üzere kullanılması gerekir. Çeşitli yanıt kriterleri uygun olarak kabul edilmiştir (for example, RECIST criteria) (Therasse et al., (2000) J. Natl. Cancer Inst, 92: 205-16). ORR’nin önemi, bunun büyüklüğü ve süresi ve tam yanıtların yüzdesi (tümörün tespit edilebilir sıfır kanıtı) ile değerlendirilir.

20

“İlerleme süresi” (TTP) ve “ilerlemesiz sağkalım” (PFS), ilaç onayına yönelik birincil sonlanım noktaları olarak işlev görmüştür. TTP, randomizasyondan objektif tümör gelişimine kadar olan süre olarak tanımlanır; TTP, ölümleri içermez. PFS, randomizasyondan objektif tümör gelişimine veya ölüme kadar olan süre olarak tanımlanır. TTP ile karşılaştırıldığında PFS, tercih edilen regülatör sonlanım noktasıdır. PFS, ölümleri içerir ve bu nedenle toplam sağkalım ile daha iyi ilişkilendirilebilir. PFS, hasta ölümlerinin tümör gelişimi ile rastgele olarak ilişkilendirildiğini varsayar. Ancak ölümlerin çoğunun kanser ile ilgili olmadığı durumlarda TTP, kabul edilebilir bir sonlanım noktası olabilir.

25

30

İlaç onayını desteklemek üzere bir sonlanım noktası olarak PFS, tümör büyümesini yansıtabilir ve bir sağkalım faydasının belirlenmesinden önce değerlendirilebilir. Bunun belirlenmesi, sonraki terapi ile karıştırılmaz. Verilen bir numune boyutuna yönelik PFS

üzerindeki etkinin büyüklüğü, genel sağkalım üzerindeki etkiden daha büyük olabilir. Ancak mevcut olan birçok farklı maligniteye yönelik sağkalıma yönelik bir vekil olarak PFS'nin resmi geçerliliği zor olabilir. Veriler bazı durumlarda sağkalım ve PFS üzerindeki etkiler arasındaki ilişkinin sağlam bir değerlendirmesini sağlamak üzere yetersizdir. Kanser deneyleri genel olarak küçüktür ve mevcut olan ilaçların sağkalım faydaları genel olarak azdır. PFS'nin lisans onayını desteklemek üzere bir sonlanım noktası olarak rolü, farklı kanser tablolarında değişiklik gösterir. PFS'deki bir gelişmenin doğrudan bir klinik faydayı veya klinik faydaya yönelik bir vekili temsil edip etmemesi, etkinin büyüklüğüne ve mevcut terapiler ile karşılaştırıldığında yeni tedavinin risk-faydasına bağlıdır.

“Tedavi başarısızlığı süresi” (TTF), hastalığın ilerlemesi, tedavi toksitesi ve ölüm dahil olmak üzere randomizasyondan herhangi bir nedenden dolayı tedavinin devam etmemesine kadar olan süreyi ölçen bir kompozit sonlanım noktası olarak tanımlanır. TTF, ilaç onayına yönelik bir regülatör sonlanım noktası olarak tavsiye edilmez. TTF, etkinliği bu ilave değişkenlerden doğru bir şekilde ayırt etmez. Bir regülatör sonlanım noktasının ilacın etkinliğini toksisiteden, hasta veya doktorun vazgeçmesi veya hasta intoleransını açık bir şekilde ayırt etmesi gerekir.

5.6 İkinci aktif ajanlar

Burada sağlanan bir tuz veya katı form, burada sağlanan yöntemlerde ve bileşimlerde farmakolojik olarak aktif olan diğer bileşikler ("ikinci aktif ajanlar") ile kombine edilebilir. Belirli kombinasyonlar, spesifik hastalık veya bozukluk türlerinin ve bu tip hastalık veya bozukluklar ile ilişkilendirilen durumların ve semptomların tedavisinde sinerjistik olarak işlev görebilir. Tuz veya katı form aynı zamanda belirli ikinci aktif ajanlar ile ilişkili olumsuz etkileri hafifletecek şekilde veya tam tersi şekilde işlev görebilir.

Burada sağlanan yöntemlerde ve bileşimlerde bir veya daha fazla ikinci aktif ajan kullanılabilir. İkinci etken maddeler büyük moleküller (*örneğin* proteinler) veya küçük moleküller (*örneğin* sentetik inorganik, organometalik veya organik moleküller) olabilir.

Büyük moleküllü etken maddelere dair örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla hematopoietik büyüme faktörlerini, sitokinleri ve monoklonal ve poliklonal antikorları

içerir. Etken maddelerin spesifik örnekleri şunlardır: monoklonal anti-CD40 antikorları (örneğin SGN-40); histon deasetilaz inhibitörleri (örneğin SAHA ve LAQ 824); ısı şok proteini-90 inhibitörleri (örneğin 17-AAG); insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptör kinaz inhibitörleri; vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör kinaz inhibitörleri (örneğin PTK787); insülin büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri; lizofosfatidik asit asiltransferaz inhibitörleri; IκB kinaz inhibitörleri; p38MAPK inhibitörleri; EGFR inhibitörleri (örneğin gefitinib ve erlotinib HCL); HER-2 antikorları (örneğin trastuzumab (Herceptin®) ve pertuzumab (Omnitarg™)); VEGFR antikorları (örneğin bevasizumab (Avastin™)); VEGFR inhibitörleri (örneğin flk-1'e spesifik kinaz inhibitörleri, SU5416 ve ptk787/zk222584); PI3K inhibitörleri (örneğin vortmannin gibi); C-Met inhibitörleri (örneğin PHA-665752); monoklonal antikorlar (örneğin rituksimab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrekolomab (Panorex®) ve G250 gibi); ve anti-TNF-α antikorları. Küçük molekülü etken maddelerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, antikanser ajanları ve antibiyotikleri (örneğin klaritromisin) içerir.

15

Büyük molekülü aktif ajanlar, doğal olarak meydana gelen veya yapay olarak yapılan proteinler gibi biyolojik moleküller olabilir. Bu tarifnamede özellikle faydalı olan proteinler, hematopoietik prekürsör hücrelerin ve in vitro veya in vivo olarak immünolojik olarak aktif poietik hücrelerin sağkalımını ve/veya proliferasyonunu stimüle eden proteinleri içerir. Diğerleri, in vitro veya in vivo hücrelerde işlenen eritroid progenitörlerin bölünmesi ve farklılaştırılmasını stimüle eder. Belirli proteinler, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir: interleokinler, örneğin IL-2 (rekombinant IL-II ("rIL2" dahil olmak üzere) ve kanaripoks IL-2), IL-10, IL-12 ve IL-18; interferonlar, örneğin interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-nl, interferon alfa-n3, interferon beta-I a ve interferon gama-I b; GM-CSF ve GM-CSF; GC-CSF, BCG, kanser antikorları ve EPO.

25

Tarifnamenin yöntemlerinde ve bileşimlerinde kullanılabilen belirli proteinler, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir: NEUPOGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA) ticari adı altında Birleşik Devletlerde satılan filgrastim; LEUKINE® (Immunex, Seattle, WA) ticari adı altında Birleşik Devletlerde satılan sargramostim; ve EPGEN® (Amgen, Thousand Oaks, CA) ticari adı altında Birleşik Devletlerde satılan rekombinant EPO.

30

ActRII reseptörlerinin inhibitörleri veya aktivin-ActRII inhibitörleri, burada sağlanan

yöntemler ve bileşimlerde kullanılabilir. ActRII reseptörlerinin inhibitörleri, ActRIIA inhibitörlerini ve ActRIIB inhibitörlerini içerir. ActRII reseptörlerinin inhibitörleri, ActRII'nin aktivin bağlama domenlerini içeren polipeptitler olabilir. Polipeptitleri içeren aktivin bağlama domeni, bir antikorun bir Fc kısmına bağlanabilir (*diğer bir ifadeyle*, bir ActRII reseptörünün polipeptidini içeren bir aktivin bağlama domenini ve bir antikorun Fc kısmını içeren bir konjüгат oluşturulur). Aktivin bağlama domeni, bir bağlayıcı, *örneğin* bir peptit bağlayıcı aracılığıyla bir antikorun bir Fc kısmına bağlanabilir. Aktivin veya ve ActRIIA bağlamaya yönelik seçilen bu tür antikor olmayan proteinlerin ve bunun tasarımı ve seçimine yönelik yöntemlerin örnekleri, WO/2002/088171, WO/2006/055689, WO/2002/032925, WO/2005/037989, US 2003/0133939 ve US 2005/0238646 içinde bulunur. ActRII reseptörlerinin inhibitörü, ACE-11 olabilir. ActRII reseptörlerinin inhibitörü, ACE-536 olabilir.

GM-CSF'nin rekombinant ve mutasyona uğramış formları, U.S. Patent No'ları 5,391,485; 5,393,870; ve 5,229,496'da açıklandığı gibi hazırlanabilir. G-CSF'nin rekombinant ve mutasyona uğramış formları, U.S. Patent Nos. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; ve 5,580,755 içinde açıklandığı gibi hazırlanabilir.

Bu tarifname, natif, doğal olarak meydana gelen ve rekombinant proteinlerin kullanımını kapsar. Tarifname ayrıca in vivo olarak bunların bağlı olduğu proteinlerin farmakolojik aktivitesinin en azından bazılarını gösteren doğal olarak meydana gelen proteinlerin mutantlarını ve türevlerini (*örneğin*, modifiye edilmiş formlar) kapsar. Mutantların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere proteinlerin doğal olarak meydana gelen formlarında karşılık gelen kalıntılardan farklı olan bir veya daha fazla amino asit kalıntısına sahip olan proteinleri içerir. Aynı zamanda "mutantlar" ifadesi, doğal olarak meydana gelen formlarında (*örneğin*, glikosillenmemiş formlar) normal olarak mevcut olan karbohidrat parçalarından yoksun olan proteinleri kapsar. Türevlerin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere pegile türevleri ve füzyon preteinleri, *örneğin* IgG1 veya IgG3'ün protein veya söz konusu proteinin aktif kısmı ile kaynaşık hale getirilmesiyle oluşturulan proteinleri içerir. *Bakınız, örneğin*, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

Burada sağlanan bileşikler ile kombinasyon halinde kullanılabilen antikorlar, monoklonal

ve poliklonal antikorları içerir. Antikorların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere trastuzumab (HERCEPTIN®), rituksimab (RITUXAN®), bevacizumab (AVASTIN™), pertuzumab (OMNITARG™), tositumomab (BEXXAR®), edrekolomab (PANOREX®), panitumumab ve G250 içerir. Burada sağlanan bileşikler aynı zamanda anti-TNF- α antikorları ile kombine edilebilir veya bunlar ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

Büyük molekülü aktif ajanlar, anti-kanser aşıları formunda uygulanabilir. Örneğin IL-2, SCF, CXCL4 (platelet katörü 4), G-CSF ve GM-CSF gibi sitokinleri salgılayan veya bunların salgılanmasına neden olan aşılar, tarifnamenin yöntemleri, farmasötik bileşimleri ve kitlerinde kullanılabilir. *Bakınız, örneğin*, Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

Küçük moleküller olan ikinci aktif ajanlar aynı zamanda burada sağlanan bileşiklerin uygulanması ile ilişkilendirilen olumsuz etkileri hafifletmek üzere kullanılabilir. Ancak bazı büyük moleküller gibi birçoğunun burada sağlanan bileşikler ile (*örneğin*, önce, sonra veya eş zamanlı olarak) uygulandığında sinerjistik bir etki sağlayabildiği düşünülür. Küçük molekülü ikinci aktif ajanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere anti-kanser ajanlarını, antibiyotikleri, immünosupresif ajanları ve steroidleri içerir.

Burada sağlanan bileşikler ile kombine edilebilen spesifik ikinci aktif bileşikler, tedavi edilecek, önlenecek veya kontrol altında alınacak spesifik belirtiyeye bağlı olarak değişir.

Örneğin kanserin tedavisi, önlenmesi veya kontrol altına alınmasına yönelik ikinci aktif ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir: semaksanib; siklosporin; etanersept; doksisiklin; bortezomib; lapatinib (Tykerb®); abraxsan; ace-11; akivisin; aklarubisin; akodazol hidroklorid; akronin; adozelesin; aldeslöklin; altretamin; ambomisin; ametantron asetat; amrubisin; amsakrin; anastrozol; antramisin; asparaginaz; asperlin; azasitidin; azetepa; azotomisin; batimastat; benzodepa; bikalutamid; bisantren hidroklorid; bisnafid dimesilat; bizelesin; bleomisin sülfat; brekinar sodyum; bropirimin; busulfan; kaktinomisin; kalusteron; karasemid; karbetimer; karboplatin; karmustin; karubisin hidroklorid; karzelesin; sedefingol; selekoksib; (COX-2 inhibitörü); klorambusil; siroleminisin; sisplatin; kladribin; krisnatol mesilat; siklofosamid; sitarabin; dakarbazin; daktinomisin; daunorubisin hidroklorid; desitabin; deksornaplatin; dezaguanin;

dezaguanin mesilat; diazikon; dosetaksel; doksorubisin; doksorubisin hidroklorid; droloksifen; droloksifen sitrat; dromostanolon propionat; duazomisin; edatreksat; eflomitin hidroklorid; elsamitrusin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubisin hidroklorid; erbulozol; esorubisin hidroklorid; estramustin; estramustin fosfat sodyum; etanidazol; 5 etoposid; etoposid fosfat; etoprin; fadrozol hidroklorid; fazarabin; fenretinid; floksuridin; fludarabin fosfat; florourasil; flurositabin; foskidon; fostriesin sodyum; gemitabin; gemitabin hidroklorid; herseptin; hidroksiüre; idarubisin hidroklorid; ifosfamid; ilmofozin; iproplatin; irinotesan; irinotesan hidroklorid; lanreotid asetat; lapatinib; letrozol; leprolid asetat; liarozol hidroklorid; lometreksol sodyum; lomustin; losoksantron 10 hidroklorid; masoprokol; maytansin; mekloreタミン hidroklorid; megestrol asetat; melengestrol asetat; melfalan; menogaril; merkaptopurin; metotreksat; metotreksat sodyum; metoprin; meturedip; mitindomid; mitokarsin; mitokromin; mitogillin; mitomalsin; mitomisin; mitosper; mitotan; mitoksantron hidroklorid; mikofenolik asit; nokodazol; nogalamisin; ormaplatin; oksisuran; paklitaksel; pegaspargaz; peliomisin; 15 pentamustin; peplomisin sülfat; perfosfamid; pipobroman; piposulfan; piroksantron hidroklorid; plikamisin; plomestan; porfimer sodyum; porfiromisin; prednimustin; prokarbazin hidroklorid; puromisin; puromisin hidroklorid; pirazofurin; riboprin; romidepsin; safingol; safingol hidroklorid; semustin; simtrazen; sparfosat sodyum; sparsomisin; spirogermanium hidroklorid; spiromustin; spiroplatin; kök hücre tedavileri, 20 örneğin PDA-001; streptonigrin; streptozosin; sulofenur; talisomisin; tekogalan sodyum; taksoter; tegafur; teloksantron hidroklorid; temoporfin; teniposid; teroksiron; testolakton; tiamiprin; tioguanin; tiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifen sitrat; trestolon asetat; trisiribin fosfat; trimetreksat; trimetreksat glukuronat; triptorelin; tubulozol hidroklorid; urasil mustard; uredepa; vaporetid; verteporfin; vinblastin sülfat; vinkristin sülfat; 25 vindesin; vindesin sülfat; vinepidin sülfat; vinglisinat sülfat; vinlörösin sülfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin sülfat; vinzolidin sülfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin ve zorubisin hidroklorid.

Diğer ikinci ajan örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları içerir: 20-epi-1,25 30 dihidroksivitamin D3; 5-etinilurasil; abirateron; aklarubisin; asilfulven; adesipenol; adozelesin; aldeslökin; ALL-TK antagonistleri; altretamin; ambamustin; amidoks; amifostin; aminolevulinik asit; amrubisin; amsakrin; anagrelid; anastrozol; andrografolid; anjiyogenez inhibitörleri; antagonist D; antagonist G; antarelik; anti-dorsalizan

morfogenetik protein-1; antiandrojen, prostatik karsinoma; antiöstrojen; antineoplaston; antisens oligonükleotitler; afidisolin glisinat; apoptozis gen modülatörleri; apoptozis regülatörleri; apuritik asit; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaz; asulakrin; atamestan; atrimustin; aksinastatin 1; aksinastatin 2; aksinastatin 3; azasetron; azatoksin; azatirosin; 5 bakkatin III türevleri; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistleri; benzoklorinler; benzoylstauosporin; beta laktam türevleri; beta-aletin; betaklamisin B; betulinik asit; bFGF inhibitörü; bikalutamid; bisantren; bisaziridinilpermin; bisnafid; bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; butionin sülfoksimin; kalsipotriol; kalfostin C; kamptotesin türevleri; kapesitabin; karboksamid-amino-triazol; karboksiamidotriazol; 10 CaRest M3; CARN 700; kıkırdaktan türetilen inhibitör; karzelesin; kazein kinaz inhibitörleri (ICOS); kastanospermin; sekropin B; setroreliks; klorinler; klorokinoksalin sülfonamid; sikaprost; cis-porfirin; kladribin; klomifen analogları; klotrimazol; kollismisin A; kollismisin B; kombretastatin A4; kombretastatin analogu; konagenin; krambessidin 816; krisnatol; kriptofisin 8; kriptofisin A türevleri; kurasin A; siklopentantrakinonlar; 15 sikloplatam; sipemisin; sitarabin okfosfat; sitolitik faktör; sitostatin; dakliksimab; desitabin; dehidrodidemnin B; deslorelin; deksametazon; deksifosfamid; deksrazoksan; deksverapamil; diazikon; didemnin B; didoks; dietilnorspermin; dihidro-5-azasitidin; dihidrotaksol, 9-; dioksamisin; difenil spiromustin; dosetaksel; dokosanol; dolasetron; doksifluridin; doksorubisin; droloksifen; dronabinol; duokarmisin SA; ebselen; ekomustin; 20 edelfosin; edrekolomab; eflornitin; elemen; emitefur; epirubisin; epristerid; estramustin analogu; östrojen agonistleri; östrojen antagonistleri; etanidazol; etoposid fosfat; eksemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinid; filgrastim; finasterid; flavopiridol; flezelastin; fluasteron; fludarabin; fluorodaunorunisin hidroklorid; forfenimeks; formestan; fostriesin; fotemustin; gadolinium teksafirin; galyum nitrat; galositabin; ganireliks; jelatinaz 25 inhibitörleri; gemsitabin; glutation inhibitörleri; hepsülfam; heregulin; heksametilen bisasetamid; hiperisin; ibandronik asit; idarubisin; idoksifen; idramanton; ilmofosin; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imikimod; immün stimulan peptidler; insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptör inhibitörü; interferon agonistleri; interferonlar; interlökinler; iobenguan; iododoksorubisin; ipomeanol, 4-; iroplakt; irsogladin; izobengazol; 30 izohomohalikondrin B; itasetron; jasplakinolid; kahalalid F; lamellarin-N triasetat; lanreotid; leinamisin; lenograstim; lentinan sülfat; leptolstatin; letrozol; lösemi inhibisyon faktörü; lökosit alfa interferon; löprolid+östrojen+progesteron; löprorelin; levamisol; liarozol; lineer poliamin analogu; lipofilik disakkarid peptid; lipofilik platin bileşikleri;

lissoklinamid 7; lobaplatin; lombrisin; lometreksol; lonidamin; losoksantron; loksoribin; lurtotekan; lutetium teksafirin; lizofillin; litik peptidler; maitansin; mannostatin A; marimastat; masoprokol; maspin; matrilizin inhibitörleri; matriks metalloproteinaz inhibitörleri; menogaril; merbaron; meterelin; metioninaz; metoklopramid; MIF inhibitörü; 5 mifepriston; miltefosin; mirimostim; mitoguazon; mitolaktol; mitomisin analogları; mitonafid; mitotoksin fibroblast büyüme faktörü-saporin; mitoksantron; mofaroten; molgramostim; Erbituks; insan korionik gonadotrofin; monofosforil lipid A+myobacterium hücre duvarı sk; mopidamol; mustard antikanser ajanı; mikaperoksit B; mikobakterial hücre duvarı ekstraktı; myriaporon; N-asetildinalin; N-substitüe benzamidler; nafarelin; 10 nagrestip; nalokson+pentazosin; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubisin; neridronik asit; nilutamid; nisamisin; nitrik oksit modülatörleri; nitroksit antioksidan; nitrullin; oblimersan (Genasense®); O6-benzilguanin; oktreotid; okisenon; oligonükleotitler; onapriston; ondansetron; ondansetron; orasin; oral sitokin uyarıcı; ormaplatin; osateron; oksaliplatin; oksaunomisin; paklitaksel; paklitaksel analogları; 15 paklitaksel türevleri; palauamin; palmitoilrizoksin; pamidronik asit; panaksitriol; panomifen; parabaktin; pazelliptin; pegaspargaz; peldesin; pentosan polisülfat sodyum; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamid; perillil alkol; fenazinomisin; fenilasetat; fosfataz inhibitörleri; pikibanil; pilokarpin hidroklorid; pirarubisin; piritreksim; plasetin A; plasetin B; plazminojen aktivatör inhibitörü; platin kompleksi; platin bileşikleri; platin- 20 triamin kompleksi; porfimer sodyum; porfiromisin; prednison; propil bis-akridon; prostaglandin J2; proteazom inhibitörleri; protein A tabanlı immün modülatör; protein kinaz C inhibitörü; protein kinaz C inhibitörleri, mikroalgal; protein tirozin fosfataz inhibitörleri; purin nükleosid fosforilaz inhibitörleri; purpurinler; pirazoloakridin; piridoksilated hemoglobin polioksietilerie konjüгатı; raf antagonistleri; raltitreksed; 25 ramosetron; ras farnesil protein transferaz inhibitörleri; ras inhibitörleri; ras-GAP inhibitörü; demetile retelliptin; renyum Re 186 etidronat; rizoksin; ribozimler; RII retinamid; rohitukin; romurtid; rokinimeks; rubiginon B1; ruboksil; safingol; saintopin; SarCNU; sarkofitol A; sargramostim; Sdi 1 mimetikleri; semustin; senesens türevli inhibitör 1; sens oligonükleotitleri; sinyal iletim inhibitörleri; sizofiran; sobuzoksan; 30 sodyum borokaptat; sodyum fenilasetat; solverol; somatomedin bağlayıcı protein; sonermin; sparfosik asit; spisamisin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; skalamin; stipiamid; stromelisin inhibitörleri; sülfinozin; süperaktif vazoaktif intestinal peptid antagonisti; suradista; suramin; swainsonin; tallimustin; tamoksifen metiyodür;

tauromustin; tazaroten; tekogalan sodyum; tegafur; tellurapirilium; telomeraz inhibitörleri; temoporfin; temozolomid; teniposid; tetraklorodekaoksit; tetrazomin; taliblastin; tiokoralin; trombopoietin; trombopoietin mimetik; timalfasin; timopoietin reseptör agonisti; timotrinan; tiroit uyarıcı hormon; kalay etil etiopurpurin; tirapazamin; titanosen biklorid; topsentin; toremifen; translasyon inhibitörleri; tretinoin; triasetiluridin; trisiribin; trimetreksat; triptorelin; tropisetron; turosterid; tirosin kinaz inhibitörleri; tirfostinler; UBC inhibitörleri; ubenimeks; ürogenital sinüsten türetilen büyüme inhibitör faktörü; ürokinaz reseptör antagonistleri; vapreotid; variolin B; velaresol; veramin; verdinler; verteporfin; vinorelbin; vinksaltin; vitaksin; vorozol; zanoteran; zeniplatin; zilaskorb ve zinostatin stimalamer.

İkinci aktif ajan, proteazom inhibitörü olabilir. Proteazom inhibitörü, bortezomib, disülfiram, epigallokateşin -3-gallat, salinosporamid A, karfilzomib, ONX 0912, CEP-18770 veya MLN9708 olabilir.

İkinci aktif ajan, HDAC inhibitörü olabilir. HDAC inhibitörü, vorinostat, romidepsin, panobinostat, valproik asit, belinostat, mocetinostat, abeksinostat, entinostat, SB939, resminostat, givinostat, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215, sülforafan, kevetrin veya trikostatin A olabilir.

İkinci aktif ajan, mitotik inhibitör olabilir. Mitotik inhibitör, taksanlar, vinka alkaloidler veya kolsişinler olabilir. Taksan, paklitaksel (Abraxane) veya doketaksel olabilir. Vinka alkaloid, vinblastin, vinkristin, vindesin veya vinorelbin olabilir.

Spesifik ikinci aktif ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 2-metoksiestradiol, telomestatin, multipl miyeloma hücrelerinde apoptoz uyarıcılar (örneğin TRAIL), statinler, semaksanib, siklosporin, etanersept, doksisiklin, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remikad, dosaetaksel, selekoksib, melfalan, deksametazon (Decadron®), steroidler, gempitabin, sisplatin, temozolomid, etoposid, siklofosfamid, temodar, karboplatin, prokarbazin, gliadel, tamoksifen, topotekan, metotreksat, Arisa®, taksol, taksoter, flurourasil, leukovorin, irinotekan, kseloda, CPT-11, interferon alfa, pegile interferon alfa (örneğin PEG INTRON-A), kapesitabin, sisplatin, tiotepa, fludarabin, karboplatin, lipozomal daunorubisin, sitarabin, doksetaksel, pasilitaksel, vinblastin, IL-2, GM-CSF,

dakarbazin, vinorelbin, zoledronik asit, palmitronat, biaksin, busülfan, prednizon, bisfosfonat, arsenik trioksit, vinkristin, doksorubisin (Doxil®), paklitaksel, gansiklovir, adriamisin, estramustin sodyum fosfat (Emcyt®), sulindak ve etoposid maddelerini içerir.

- 5 Tedavi edilecek, önlenemez veya kontrol altında alınacak belirtilere özgü ikinci ajanların örnekleri aşağıdaki referanslarda bulunabilir: U.S. patent no'ları 6,281,230 ve 5,635,517; U.S. yayın no'ları 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, and 2005/0143344;
- 10 ve U.S. provizyonel başvuru no. 60/631,870.

- Ağrının tedavisinde, önlenmesinde ve/veya yönetiminde kullanılabilecek ikinci aktif ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, ağrının tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan konvansiyonel terapötik ajanlar, örneğin antidepresanlar, antikonvülsanlar,
- 15 antihipertansiler, anksiyolitikler, kalsiyum kanal blokerleri, kas gevşeticiler, narkotik olmayan analjezikler, opioid analjezikler, antienflamatuarlar, coks-2 inhibitörleri, immün modulator ajanlar, alfa- adrenerjik reseptör agonistleri veya antagonistleri, immün baskılayıcı ajanlar, kortikosteroidler, hiperbarik oksijen, ketamin, diğer anestetik ajanlar, NMDA antagonistleri ve örneğin " Physician's Desk Reference 2003" referanslı yayında
- 20 bulunan diğer terapötik ajanları kapsar. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, salisilik asit asetat (Aspirin®), selekoksib (Celebrex®, Enbrel®), ketamin, gabapentin (Neurontin®), fenitoin (Dilantin®), karbamazepin (Tegretol®), okskarbazepin (Trileptal®), valproik asit (Depakene®), morfin sülfat, hidromorfon, prednizon, griseofulvin, pentonyum, alendronat, difenhidramid, guanetidin, ketorolak (Acular®),
- 25 tirokalsitonin, dimetilsülfoksit (DMSO), klonidin (Catapress®), bretilyum, ketanserlin, reserpin, droperidol, atropin; fentolamin, bupivakain, lidokain, asetaminofen, nortriptilin (Pamelor®), amitriptilin (Elavil®), imipramin (Tofranil®), doksepin (Sinequan®), klomipramin (Anafranil®), fluoksetin (Prozac®), sertralin (Zoloft®), naproksen, nefazodon (Serzone®), venlafaksin (Effexor®), trazodon (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®),
- 30 meksiletin, nifedipin, propranolol, tramadol, lamotrigin, vioxx, zikonotid, ketamin, dekstrometorfan, benzodiazepinler, baklofen, tizanidin ve fenoksibenzamini kapsar.

Makula dejenerasyonu ve bağlantılı sendromların tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetiminde kullanılabilecek ikinci aktif ajanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, bir steroid, bir ışık duyarlaştırıcı, bir integrin, bir antioksidan, bir interferon, bir ksantin türevi, bir büyüme hormonu, bir nörotropik faktör, bir neovaskülarizasyon regülatörü, bir anti-VEGF antikoru, bir prostaglandin, bir antibiyotik, bir fitoöstrojen, bir anti-enflamatuar bileşik veya bir anti-anjiyogenez bileşiği veya bunların bir kombinasyonunu içerir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, verteporfin, purlitin, bir anjiyostatik steroid, rhuFab, interferon-2 α , pentoksifillin, kalay etiopurpurin, moteksafin, lusentis, lutetyum, 9-floro-11,21-dihidroksi-16, 17-1-metiletilidinbis(oksi)pregna-1,4-dien-3,20-dion, latanoprost (bakınız U.S. Patent No. 6,225,348), tetrasiklin ve türevleri, rifamisin ve türevleri, makrolitler, metronidazol (bakınız U.S. Patent No. 6,218,369 ve 6,015,803), genistein, genistin, 6'-O-Mal genistin, 6'-O-Ac genistin, daidzein, daidzin, 6'-O-Mal daidzin, 6'-O-Ac daidzin, glisitein, glisitin, 6'-O-Mal glisitin, biokanin A, formononetin (bakınız U.S. Patent No. 6,001,368), triamsinolon asetomid, deksametazon (bakınız U.S. Patent No. 5,770,589), talidomid, glutation (bakınız U.S. Patent No. 5,632,984), basık fibroblast büyüme faktörü (bFGF), dönüştürücü büyüme faktörü b (TGF-b), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), plazminojen aktivatör faktör tip 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant ve RETISERT implantını (Bausch & Lomb) kapsar.

Cilt hastalıklarının tedavisi, önlenmesi ve/veya yönetiminde kullanılabilecek ikinci aktif ajan örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, keratolitikler, retinoitler, α -hidroksi asitler, antibiyotikler, kollagen, botulinum toksin, interferon, steroidler ve immün modülatör ajanları kapsar. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, 5-florourasil, mazoprokol, trikloroasetik asit, salisilik asit, laktik asit, amonyum laktat, üre, tretinoin, izotretinoin, antibiyotikler, kollagen, botulinum toksin, interferon, kortikosteroid, transretinoik asit ve kollagenler, örneğin insan kökenli plasental kollagen, hayvan kökenli plasental kollagen, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast ve Isolagen'i içerir.

İmmün yetmezlik bozukluklarının tedavisi, önlenmesi veya yönetiminde kullanılabilecek ikinci aktif ajanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları kapsar: antibiyotikler (terapötik veya profilaktik), örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla

ampisilin, tetrasiklin, penisilin, sefalosporinler, streptomisin, kanamisin ve eritromisin; antiviral ajanlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla amantadin, rimantadin, asiklovir ve ribavirin; immunoglobulin; plazma; bağışıklığı artırıcı ilaçlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla levamizol ve izoprinozin; biyolojik maddeler, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla gamaglobulin, transfer faktörü, interlökinler ve interferonlar; hormonlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla timik ve diğer immünolojik ajanlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla B hücre stimülatörleri (örneğin BAFF/BlyS), sitokinler (örneğin IL-2, IL-4 ve IL-5), büyüme faktörleri (örneğin TGF- α), antikorlar (örneğin anti-CD40 ve IgM), metillenmemiş CpG motifleri içeren oligonükleotitler ve aşılar (örneğin viral ve tümör peptid aşıları).

Uyku bozukluğu ve bağlantılı sendromların tedavisi, önlenmesi veya yönetimine yönelik kullanılabilecek ikinci aktif ajanların örnekleri bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla bir trisiklik antidepresan ajan, bir selektif serotonin geri alımı inhibitörü, bir antiepileptik ajan (gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, levitirasetam, topiramet), bir antiaritmik ajan, bir sodyum kanal blokeri, bir selektif enflamatuar medyatör inhibitörü, bir opioid ajan, bir ikinci immün modülatör bileşik, bir kombinasyon ajanı ve uyku bozukluğunda kullanılan diğer bilinen veya konvansiyonel ajanlar. Spesifik bileşikler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şu örnekleri içerir: nörintin, oksikontin, morfin, topiramet, amitriptilin, nortriptilin, karbamazepin, Levodopa, L-DOPA, kokain, α -metil-tirozin, rezerpin, tetrabenazin, benzotropin, pargilin, fenodolpam mesilat, kabergolin, pramipeksol dihidroklorid, ropinorol, amantadin hidroklorid, selegilin hidroklorid, karbidopa, pergolid mesilat, Sinemet CR ve Simmetrel, iproniazid, klogilin, fenelzin, izokarboksazid, tolkapon, entakapon, fisostigmin salisilat, fisostigmin sülfat, fisostigmin bromür, meostigmin bromür, neostigmin metilsülfat, ambenonim klorid, edrofonyum klorid, takrin, pralidoksim klorid, obidoksim klorid, trimedoksim bromür, diasetil monoksim, endrofonyum, piridostigmin, demekaryum, naproksen sodyum, diklofenak sodyum, diklofenak potasyum, selekoksib, sulindak, oksaprozin, diflunisal, etodolak, meloksisam, ibuprofen, ketoprofen, nabumeton, refekoksib, metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, altın tuzları, Rho-D immün globulin, mikofenilat mofetil, siklosporin, azatioprin, takrolimus, basiliksimab, daklizumab, salisilik asit, asetilsalisilik asit, metil salisilat, diflunisal, salsalat, oisalazin, sülfasalazin, asetaminofen, indometasin, sulindak, mefenamik asit, meklofenamat sodyum, tolmetin, ketorolak, diklofenak, flurbinprofen,

oksaprozin, piroksikam, meloksikam, ampiroksikam, droksikam, pivoksikam, tenoksikam, fenilbütazon, oksifenbütazon, antipirin, aminopirin, apazon, zileuton, aurotioglikoz, altın sodyum tiomalat, auranofin, metotreksat, kolkisin, allopurinol, probenesid, sülfipirazon, benzbromaron, betametazon ve diğer glikokortikoidler, metoklopromid, domperidon, 5 proklorperazin, prometazin, klorpromazin, trimetobenzamid, ondansetron, granisetron, hidroksizin, asetillösün monoetanolamin, alizaprid, azasetron, benzkinamid, bietanautin, bromoprid, bukizin, kleboprid, siklizin, dimenhidrinat, difenidol, dolasetron, meklizin, metallatal, metopimazin, nabilon, oksiperndil, pipamazin, skopolamin, sulpirid, tetrahidrokannabinol, tietilperazin, tioproperazin, tropisetron ve bunların bir karışımını 10 içerir.

Hemaglobinopati ve bağlantılı bozuklukların tedavisi, önlenmesi veya yönetiminde kullanılabilecek ikinci aktif ajanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla interlökinler, örneğin IL-2 (rekombinant IL-II ("rIL2") ve kanaripoks IL-2 de dahil), IL-10, 15 IL-12 ve IL-18; interferonlar, örneğin interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-I a ve interferon gama-Ib; ve G-CSF; hidroksiüre; bütiratlar veya bütirat türevleri; azot oksit; hidroksi üre; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; bakınız U.S. Patent No. 5,800,819); Gardos kanalı antagonsitleri, örneğin klotrimazol ve triaril metan türevleri; deferoksamin; protein C; ve kan veya bir kan muadilinin 20 transfüzyonları, örneğin Hemospan™ veya Hemospan™ PS (Sangart) içerir..

Burada sağlanan bir tuz veya katı formun ve ikinci aktif ajanların bir hastaya uygulanması aynı veya farklı uygulama yollarıyla eşzamanlı veya sıralı olarak meydana gelebilir. Belirli bir aktif ajana yönelik kullanılan belirli bir ilaç verme yolunun uygunluğu, aktif ajanın 25 kendisine (örneğin oral yolla ve kan akışına girmeden önce bozulmayacağı şekilde verilip verilemeyeceğine) ve tedavi edilen hastalığa bağlı olacaktır. Burada sağlanan bileşiklere yönelik uygulama yollarından biri oral uygulamadır. İkinci etken maddelerin verilmesine yönelik tercihli yollar ilgili alanın uzmanlarınca bilinir. *Bakınız örneğin Physicians' Desk Reference* (60th ed., 2006).

30 İkinci aktif ajan, günde bir veya iki kez intravenöz veya subkütanöz olarak yaklaşık 1 ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 5 ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 10 ila yaklaşık 350 mg veya yaklaşık 50 ila yaklaşık 200 mg'lık bir miktarda uygulanabilir. İkinci etken maddenin

spesifik miktarı, kullanılan spesifik ajana, tedavi edilen veya yönetilen hastalığın türüne, hastalığın ağırlığına veya evresine ve burada sağlanan bileşiklerin miktarına/miktarlarına ve isteğe göre hastaya eşzamanlı olarak verilen ilave etken maddelere bağlı olacaktır.

- 5 Burada diğer yerlerde ele alındığı üzere aynı zamanda bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi, hormon tedavisi, biyolojik tedavi ve immün terapi de dahil olmak üzere konvansiyonel tedavi ile bağlantılı olumsuz veya istenmeyen etkilerin azaltılması, tedavi edilmesi ve/veya önlenmesine yönelik bir yöntem açıklanır. Burada sağlanan tuzlar ve katı formlar ve diğer aktif içerik maddeleri, bir hastaya, konvansiyonel
- 10 tedavi ile ilişkilendirilen olumsuz etki ortaya çıkmadan önce, ortaya çıktığında veya ortaya çıktıktan sonra verilebilir.

5.7 Periyodik tedavi

- 15 Burada sağlanan profilaktik veya terapötik ajanlar bir hastaya periyodik şekilde verilebilir. Periyodik tedavi, bir etken maddenin bir süre boyunca verilmesini, akabinde bir süreliğine dinlenilmesini (*diğer bir ifadeyle*, tedaviye ara verilmesini) ve bu ardışık uygulamanın tekrar edilmesini gerektirir. Periyodik tedavi, tedavilerden bir veya daha fazlasına karşı
- 20 direnç gelişimini azaltabilir, tedavilerden birinin yan etkilerini önleyebilir ve/veya tedavinin etkinliğini iyileştirebilir.

- Sonuç olarak, burada sağlanan bir tuz veya katı form, günlük olarak tek veya bölünmüş dozlar halinde dört ila altı haftalık bir periyotta yaklaşık iki veya üç haftalık bir dinlenme periyodu ile birlikte verilir. Periyodik tedavi, doz uygulama periyotlarının sıklığı, sayısı ve
- 25 uzunluğunun artırılmasına da imkan tanır. Dolayısıyla burada aynı zamanda burada sağlanan bir bileşiğin tek başına uygulandığı tipik durumlara kıyasla daha fazla periyotta uygulanması açıklanır. Burada sağlanan bir tuz veya katı form, kendisine ikinci bir etken maddenin verilmediği bir hastada normalde doz sınırlandırıcı toksisiteye sebep olabilecek
- 30 daha çok sayıdaki periyotlarda uygulanabilir.

Burada sağlanan bir tuz veya katı form, yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 500 mg/gün'lük bir dozda günlük ve sürekli olarak üç veya dört hafta boyunca uygulanabilir, bu periyodu bir veya iki haftalık bir mola takip eder. Doz, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 300 mg, yaklaşık 0.1

mg ila yaklaşık 150 mg, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 200 mg, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 100 mg, yaklaşık 0.1 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 20 mg ila yaklaşık 30 mg veya yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 20 mg olabilir ve akabinde tedaviye ara verilir.

5

Burada sağlanan bir tuz veya katı form ve ikinci bir aktif içerik maddesi, oral yoldan uygulanabilir ve burada sağlanan bileşik, dört ila altı haftalık bir periyot süresince, ikinci aktif ajandan 30 ila 60 dakika önce uygulanır. Burada sağlanan bir bileşik ve ikinci bir aktif içerik maddesinin kombinasyonu, her tedavi periyodunda yaklaşık 90 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanabilir.

10

Kombinasyon tedavisinin bir hastaya uygulandığı periyotların sayısı tipik olarak yaklaşık bir ila yaklaşık 24 periyot, yaklaşık iki ila yaklaşık 16 periyot veya yaklaşık dört ila yaklaşık üç periyot aralığında olacaktır.

15

5.8 Farmasötik bileşimler ve dozaj formları

Farmasötik bileşimler, ayrı, tek birim dozaj formlarının hazırlanışında kullanılabilir. Burada sağlanan farmasötik bileşimler ve dozaj formları, burada sağlanan bir tuz veya katı formu içerebilir. Farmasötik bileşimler ve dozaj formları ayrıca bir veya daha fazla ekspiyanı içerebilir.

20

Açıklanan farmasötik bileşimler ve dozaj formları aynı zamanda bir veya daha fazla ilave aktif içerik maddesini içerebilir. İsteğe bağlı ikinci veya ilave aktif içerik maddelerinin örnekleri yukarıda açıklanır.

25

Açıklanan tekli birim dozaj formları bir hastaya oral, mukozal (*örneğin* nazal, sublingual, vajinal, bukkal veya rektal), parenteral (*örneğin* subkütanöz, intravenöz, bolus enjeksiyon, intramusküler veya intraarteriyel), topikal (*örneğin*, göz damlaları veya diğer oftalmik preparatlar), transdermal veya transkütanöz uygulamaya yönelik uygundur. Dozaj formlarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içerir: tabletler; kapletler; kapsüller, *örneğin* yumuşak elastik jelatin kapsüller; kaşetler; troşeler; pastiller; dispersiyonlar; fitiller; tozlar; aerosoller (*örneğin* burun spreyleri veya inhalerler); jeller;

30

bir hastaya oral veya mukozal yoldan uygulamaya elverişli sıvı dozaj formları, örneğin süspansiyonlar (örneğin aköz veya aköz olmayan sıvı süspansiyonlar, suda yağ emülsiyonları veya yağda su emülsiyonları), solüsyonlar ve eliksirler; hastalara parenteral uygulamaya yönelik uygun sıvı dozaj formları; göz damlaları veya topikal uygulamaya yönelik uygun olarak diğer oftalmik preparatlar; ve hastalara parenteral yoldan uygulanmaya yönelik uygun sıvı dozaj formları sağlamak üzere bir sıvıyla karıştırılan steril katılar (örneğin kristalin veya amorf katılar).

Dozaj formlarının bileşimi, şekli ve tipi genellikle kullanımlarına bağlı olarak değişecektir.

Örneğin, bir hastalığın akut tedavisinde kullanılan bir dozaj formu, aynı hastalığın kronik tedavisinde kullanılan dozaj formuna göre bir veya daha fazla sayıdaki aktif içerik maddesinin daha büyük miktarlarını içerebilir. Benzer olarak bir parenteral dozaj formu, bir veya daha fazla sayıdaki aktif içerik maddesini, aynı hastalığı tedavi etmek için kullanılan bir oral dozaj formunda içerdiğinden daha az miktarlarda içerebilir. Spesifik dozaj formlarının kullanıldığı bu ve diğer yolların değişkenlik gösterdiği teknikte uzman kişiler tarafından kolay bir şekilde anlaşılacaktır. *Bakınız örneğin Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).*

Farmasötik bileşimler ve dozaj formları bir veya daha fazla eksipiyen içerebilir. Uygun eksipiyenler eczacılık tekniğinde uzman olan kişiler tarafından iyi bilinir ve uygun eksipiyenlerin sınırlandırıcı olmayan örnekleri bu tarifnamede verilir. Belirli bir eksipiyenin, bir farmasötik bileşime veya dozaj formuna dahil edilmek yönünden uygun olup olmaması, ilgili alanda iyi bilinen ve bununla sınırlı olmamak kaydıyla dozaj formunun bir hastaya nasıl uygulanacağını da kapsayan çeşitli faktörlere bağlıdır. Örneğin tabletler ve benzeri oral dozaj formları, parenteral dozaj formlarında kullanılmaya elverişli olmayan eksipiyenleri içerebilir. Belirli bir eksipiyenin uygunluğu, dozaj formundaki spesifik aktif içerik maddesine de bağlı olabilir. Örneğin bazı aktif içerik maddelerinin ayrışması, laktoz gibi bazı eksipiyenler ile veya suya maruz kaldığında hızlandırılabilir. Birincil veya ikincil aminleri içeren aktif içerik maddeleri özellikle bu tür hızlandırılan ayrışmaya duyarlıdır. Sonuç olarak mevcut olması halinde az miktarda laktoz, diğer mono veya di-sakaritleri içeren farmasötik bileşimler ve dozaj formları açıklanır. Burada kullanıldığı üzere “laktoz içermeyen” ifadesi, mevcut olması halinde mevcut olan laktoz

miktarının bir aktif içerik maddesinin degradasyon oranını büyük oranda arttırmak üzere yetersiz olduğu anlamına gelir.

Laktozsuz bileşimler, teknikte iyi bilinen ve örneğin U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002) içinde listelenen eksipiyenleri içerebilir. Genel itibarıyla laktozsuz bileşimler, farmasötik olarak uyumlu ve farmasötik olarak kabul edilebilir miktarlarda olmak üzere bir veya daha fazla aktif içerik maddesi, bir bağlayıcı/dolgu maddesi ve bir kaydırıcı madde içerebilir. Laktozsuz dozaj formlarının içinde aktif içerik maddelerini, mikrokristalin selüloz, önceden jelatinleştirilmiş nişasta ve magnezyum stearat içerebilir.

Aynı zamanda aktif içerik maddelerini içeren anhidröz farmasötik bileşimleri ve dozaj formları açıklanır, bunun nedeni suyun bazı bileşiklerin bozunumunu kolaylaştırabilmesidir. Örneğin su ilavesi (örneğin %5 oranında) farmasötik tekniğinde formülasyonların raf ömrü veya zaman içerisindeki stabilitesi gibi karakteristiklerini belirlemek amacıyla, uzun süreli saklama koşullarını simüle etmenin bir aracı olarak yaygın şekilde kabul görmektedir. *Bakınız örneğin* Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Aslında su ve ısı birtakım bileşiklerin ayrışmasını hızlandırır. Dolayısıyla suyun bir formülasyon üzerindeki etkisi büyük önem taşıyabilir, çünkü formülasyonların üretimi, muamelesi, paketlenmesi, saklanması, sevkiyatı ve kullanımı esnasında nem ve/veya rutubet ile sıklıkla karşılaşılır.

Anhidröz farmasötik bileşimler ve dozaj formları, anhidröz veya az nemli içerik maddeleri ve az nemli veya az rutubetli şartlar altında hazırlanabilir. Laktoz içeren farmasötik bileşimler ve dozaj formları ve bir primer veya sekonder amini içeren en az bir aktif içerik maddesi, üretim, paketlenme ve/veya depolama sırasında nem ve/veya rutubet ile büyük oranda temasın beklenmesi halinde anhidrözdür.

Bir anhidröz farmasötik bileşim, anhidröz yapısını koruyabilecek şekilde hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Dolayısıyla anhidröz bileşimler suya maruz kalmalarını önleyecek materyaller ile ambalajlanır ve böylece uygun formülasyon kitlerine dahil edilmeleri sağlanır. Uygun ambalaj tiplerine dair örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere hava

geçirmez şekilde kapatılan folyoları, plastikleri, birim doz haznelerini (örneğin flakonları), blister paketleri ve şerit paketleri içerir.

- 5 Aynı zamanda içerik maddesinin bozunum hızını düşüren bir veya daha fazla bileşik içeren farmasötik bileşimler ve dozaj formları açıklanır. Burada "stabilizör" olarak anılan bu tip bileşikler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla antioksidanları, örneğin askorbik asit, pH tamponları veya tuz tamponlarını içerir.

- 10 Bir dozaj formunda bulunan ekşiyanların miktarları ve çeşitleri gibi, aktif içerik maddelerin miktarları ve spesifik tipleri de bunlarla sınırlı olmamak üzere hastalara uygulandıkları yol gibi faktörlere bağlı olarak değişebilecektir. Dozaj formları, yaklaşık 0.10 ila yaklaşık 500 mg miktarında burada sağlanan bir bileşiği içerebilir. Dozaj formları, yaklaşık 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 veya 500 mg miktarında burada sağlanan bir bileşiği içerebilir.

- 15 Dozaj formları, 1 ila yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 5 ila yaklaşık 500 mg, yaklaşık 10 ila yaklaşık 350 mg or yaklaşık 50 ila yaklaşık 200 mg miktarında ikinci aktif içerik maddesini içerebilir. Elbette ikinci aktif ajanın spesifik miktarı, kullanılan spesifik ajana, tedavi edilen veya yönetilen hastalıklar veya bozukluklar ve burada sağlanan bir bileşiğin ve hastaya eş zamanlı olarak uygulanan herhangi bir ilave isteğe bağlı aktif ajanın miktarına bağlı olacaktır.

5.8.1 Oral dozaj formları

- 25 Oral uygulama için uygun olan farmasötik bileşimler ayrı dozaj formlarında, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla tabletler (örneğin çiğnenebilir tabletler), kapletler, kapsüller ve sıvılar (örneğin aromalı şuruplar) halinde sağlanabilir. Bu tip dozaj formları etken maddeyi önceden belirlenmiş miktarlarda içerir ve ilgili tekniğin uzmanlarınca iyi bilinen eczacılık yöntemlerine göre hazırlanabilir. Bakınız genel olarak Remington's
30 Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Burada açıklanan oral dozaj formları, konvansiyonel farmasötik terkip yöntemlerine göre, aktif içerik maddelerin en az bir ekşiyan ile iyice karıştırılması yoluyla hazırlanır.

Eksipiyanlar, verilmek istenen preparat şekline bağlı olarak çeşitli formlarda bulunabilir. Örneğin oral sıvı veya aerosol formlarında kullanımı uygun eksipiyanlar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla su, glikoller, yağlar, alkoller, aroma katıcı maddeler, koruyucu maddeler ve renklendirici maddeleri içerir. Katı oral dozaj formlarında (örneğin tozlar, tabletler, kapsüller ve kapletlerde) kullanılmaya yönelik uygun eksipiyanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, nişastalar, şekerler, mikrokristalin selüloz, seyrelticiler, granül yapıcı ajanlar, kaydırıcılar, bağlayıcılar ve dağıtıcıları içerir.

Oral dozaj formları, katı eksipiyanların kullanılması durumunda tabletler veya kapsüller olabilir. Tabletler, standart aköz veya aköz olmayan teknikler vasıtasıyla kaplanabilir. Bu tip dozaj formları bilinen eczacılık yöntemlerine göre hazırlanabilir. Farmasötik bileşimler ve dozaj formları genel olarak etken maddelerin sıvı taşıyıcılar, ince şekilde bölünmüş katı taşıyıcılar veya her ikisi ile birlikte homojen ve sıkı bir şekilde karıştırılması ve akabinde, gerektiği takdirde, elde edilen ürüne istenen sunum şeklinin verilmesi yoluyla hazırlanır.

Örneğin bir tablet, sıkıştırma veya kalıplama yoluyla hazırlanabilir. Sıkıştırılmış tabletler, etken maddelerin uygun bir makinede, isteğe göre bir eksipiyan ile karıştırılmış halde, toz veya granül gibi serbest şekilde akan bir formda sıkıştırılması suretiyle hazırlanabilir. Döküm tabletler, toz halindeki bileşiği bir etkisiz sıvı seyreltici ile nemlendirilmiş halde içeren bir karışımın uygun bir makinede kalıba dökülmesi yoluyla hazırlanabilir.

Burada açıklanan oral dozaj formlarında kullanılabilecek eksipiyanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla bağlayıcıları, dağıtıcıları ve kaydırıcıları kapsar. Farmasötik bileşimlerde ve dozaj formlarında kullanılmaya elverişli bağlayıcıların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, mısır nişastası, patates nişastası veya diğer nişastalar, jelatin, doğal ve sentetik zamlar, örneğin akasya, sodyum aljinat, aljinik asit, diğer aljinatlar, toz haline getirilmiş kitre, guar zambkı, selüloz ve türevleri (örneğin etil selüloz, selüloz asetat, karboksimetil selüloz kalsiyum, sodyum karboksimetil selüloz), polivinil pirrolidon, metil selüloz, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, hidroksipropil metil selüloz (örneğin No'lar 2208, 2906, 2910), mikrokristalin selüloz ve bunların karışımlarını içerir.

Mikrokristalin selülozun uygun formları, bunlarla sınırlı olmamak üzere AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 olarak satılan materyalleri (FMC

Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA tarafından temin edilen) ve bunların karışımlarını içerir. Spesifik bir bağlayıcı, AVICEL RC-581 olarak satılan bir mikrokristalin selüloz ve sodyum karboksimetil selüloz karışımıdır. Uygun anhidröz veya düşük nemli eksipiyanlar veya katkı maddeleri, AVICEL-PH-103™ ve Starch 1500 LM içerir.

Burada açıklanan farmasötik bileşimler ve dozaj formlarında kullanılmaya elverişli dolgu maddelerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, talk, kalsiyum karbonat (örneğin granül veya toz), mikrokristalin selüloz, toz selüloz, dekstratlar, kaolin, mannitol, silisik asit, sorbitol, nişasta, önceden jelatinleştirilmiş nişasta ve bunların karışımlarını içerir. Bir düzenlemede farmasötik bileşimlerde bağlayıcı veya dolgu maddesi, farmasötik bileşimin veya dozaj formunun ağırlığı esasında yaklaşık yüzde 50 ila yaklaşık 99 oranında bulunur.

Dağıtıcılar, aköz ortama maruz kaldıkları zaman dağılan tabletler sağlamak üzere bileşimlerde kullanılabilir. Çok fazla miktarda dağıtıcı içeren tabletler saklama sürecinde dağılabilir, çok az miktarda dağıtıcı içeren tabletler ise istenen hızda veya istenen şartlar altında dağılmayabilir. Dolayısıyla, katı oral dozaj formlarını oluşturmak için, etken maddelerin salımını zararlı şekilde değiştirmemek üzere, ne çok az, ne de çok fazla, ancak yeterli miktarda dağıtıcı madde kullanılabilir. Kullanılan dağıtıcının miktarı formülasyonun tipine göre değişir ve ilgili alanın uzmanlarınca kolaylıkla tespit edilebilir. Farmasötik bileşimler ağırlıkça yaklaşık ağırlık yüzdesi olarak 0.5 ila yaklaşık 15, ağırlık yüzdesi olarak yaklaşık 1 ila 5 dağıtıcı içerebilir.

Farmasötik bileşimlerde ve dozaj formlarında kullanılabilecek dağıtıcılar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, agar-agar, aljinik asit, kalsiyum karbonat, mikrokristalin selüloz, kroscarmeloz sodyum, krospovidon, polakrilin potasyum, sodyum nişasta glikolat, patates veya tapyoka nişastası, diğer nişastalar, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, diğer nişastalar, killer, diğer aljinler, diğer selülozlar, sakızlar veya bunların karışımlarını kapsar.

Farmasötik bileşimlerde ve dozaj formlarında kullanılabilecek kaydırıcılar, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, kalsiyum stearat, magnezyum stearat, mineral yağ, hafif mineral yağ, gliserin, sorbitol, mannitol, polietilen glikol, diğer glikollar, stearik asit, sodyum lauril

sülfat, talk, hidrojene bitkisel yağ (örneğin yerfıstığı yağı, pamuk tohumu yağı, ayçiçeği yağı, susam yağı, zeytinyağı, mısır yağı ve soya fasulyesi yağı), çinko stearat, etil oleat, etil laurat, agar ve bunların karışımlarını içerir. Diğer kaydırıcılar, örneğin bir siloit silika jel (AEROSIL 200, W.R. Grace Co.; Baltimore, MD), bir koagüle sentetik silika aerosolu (Degussa Co.; Plano, TX), CAB-O-SIL™ (bir pirojenik silikon dioksit ürünü, Cabot Co.; Boston, MA) ve bunların karışımlarını içerir. Kullanıldığı takdirde kaydırıcılar, içerisine katıldıkları farmasötik bileşimler veya dozaj formlarının ağırlıkça yaklaşık yüzde 1'ine karşılık gelen bir miktarda kullanılabilir.

- 10 Bir katı oral dozaj formu, burada sağlanan bir tuz veya katı formu, anhidroz laktozu, mikrokristalin selülozu, polivinilpirrolidon, stearik asit, koloidal anhidroz silika ve jelatini içerebilir.

5.8.2 Kontrollü Salımlı Dozaj Formları

15

Burada sağlanan bileşikler, tuzlar ve katı formlar gibi aktif içerik maddeleri, teknikta uzman kişiler tarafından iyi bilinen kontrollü salımlı araçları veya dağıtım cihazları tarafından uygulanabilir. Örnekler, bunlarla sınırlı olmak kaydıyla, U.S. Patent No'ları 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,699,500'de açıklananları içerir. Bu tip dozaj formları, istenen salım profilini değişik oranlarda sağlamak amacıyla örneğin hidropropilmetil selüloz, diğer polimer matrisler, jeller, geçirgen membranlar, ozmotik sistemler, çok katmanlı kaplamalar, mikro partiküller, lipozomlar, mikro kürecikler kullanılarak bir veya daha fazla etken maddenin yavaş veya kontrollü salımını sağlayacak şekilde kullanılabilir. Burada tarif edilenler de dahil olmak üzere, ilgili tekniğin uzmanlarınca iyi bilinen uygun kontrollü salımlı formülasyonlar, burada sağlanan aktif içerik maddeleri ile birlikte kullanılmak üzere kolaylıkla seçilebilir. Dolayısıyla açıklanan bileşimler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, oral uygulamaya yönelik olarak kontrollü salım için uyarlanmış durumdaki tabletler, kapsüller, jelkaplar ve kapletler gibi tekli birim dozaj formlarını kapsar.

30

Tüm kontrollü salımlı farmasötik ürünlerin ortak amacı, ilaç tedavisini, kontrolsüz salımlı muadillerine kıyasla iyileştirmektir. İdeal olarak, optimal düzeyde tasarlanmış bir kontrollü salımlı preparatın tıbbi tedavide kullanımı, bir durumu minimum sürede tedavi veya kontrol etmek için kullanılan bir ilaç maddesinin minimum miktarı ile karakterize edilir.

- 5 Kontrollü salımlı formülasyonların avantajları, uzatılmış ilaç aktivitesi, azaltılmış dozaj sıklığı ve artmış özne uyumudur. Diğer taraftan kontrollü salımlı formülasyonlar, etki başlangıcının başlama zamanını veya ilacın kan düzeyleri gibi diğer karakteristiklerini etkilemek için kullanılabilir ve dolayısıyla yan (örneğin olumsuz) etkilerin ortaya çıkışını etkileyebilir.

10

Kontrollü salımlı formülasyonların çoğu başlangıçta istenen terapötik etkiyi hızla üretecek ilaç (aktif içerik maddesi) miktarını salacak ve ilacın diğer miktarlarının, bu terapötik veya profilaktik etkinin uzun bir süre boyunca idame ettirilmesi amacıyla, kademeli veya sürekli olarak salınmasını sağlayacak şekilde tasarlanır. İlacın bedendeki bu sabit düzeyini idame ettirmek için, ilacın dozaj formundan, metabolize edilerek bedenden atılan ilaç miktarını telafi edecek bir hızda salınması gerekir. Bir etken maddenin kontrollü salımı, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla pH, sıcaklık, enzimler, su veya diğer fizyolojik şartlar veya bileşikler gibi çeşitli şartlar üzerinden uyarılabilir.

15

- 20 İlaç, intravenöz infüzyon, implante edilebilir bir ozmotik pompa, bir transdermal yama, lipozomlar veya diğer uygulama yolları kullanılarak uygulanabilir. Bir pompa kullanılabilir (*bakınız*, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). Polimerik materyaller kullanılabilir. Kontrollü salım sistemi, teknikte uzman bir pratisyen tarafından belirlenen uygun bir alanda bir özneye yerleştirilebilir, diğer bir ifadeyle bu nedenle sistemik dozun bir fraksiyonunu gerektirir (*bakınız örneğin*, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Diğer kontrollü salım sistemleri, Langer'e ait değerlendirilmede açıklanır (Science 249:1527-1533 (1990)). Aktif içerik maddesi, bir katı iç matriks, örneğin polimetilmetakrilat, polibütülmetakrilat, plastikleştirilmiş veya
- 25 plastikleştirilmemiş polivinilklorid, plastikleştirilmiş naylon, plastikleştirilmiş polietilentereftalat, natural kauçuk, poliizopren, poliizobütülen, polibütadien, polietilen, etilen-vinilasetat kopolimerler, silikon kauçuklar, polidimetilsiloksanlar, silikon karbonat kopolimerler, hidrofilik polimerler, örneğin akrilik ve metakrilik asidin esterlerinin
- 30

hidrojelleri, kollajen, çapraz bağlanmış polivinilalkol ve bir dış polimerik membran ile çevrilen çapraz bağlanmış kısmi olarak hidrolize edilmiş polivinil asetat, örneğin, polietilen, polipropilen, etilen/propilen kopolimerler, etilen/etil akrilat kopolimerler, etilen/vinilasetat kopolimerler, silikon kauçuklar, polidimetil siloksanlar, neopren kauçuk, 5 klorlu polietilen, polivinilklorid, vinil asetat ile vinilklorid kopolimerler, viniliden klorid, etilen ve propilen, iyonomer polietilen tereftalat, btil kauçuk epiklorohidrin kauçuklar, etilen/vinil alkol kopolimer, etilen/vinil asetat/vinil alkol terpolimer ve vücut sıvıları içinde çözünmeyen etilen/viniloksietanol kopolimer içinde dağıtılabilir. Aktif içerik maddesi akabinde bir salım hızı kontrolü adımında dış polimerik membran aracılığıyla yayılır. Bu 10 tür parenteral bileşimlerde bulunan aktif içerik maddesinin yüzdesi, yüksek oranda öznenin ihtiyaçlarının yanı sıra bunun spesifik yapısına bağlıdır.

5.8.3 Parenteral dozaj formları

- 15 Parenteral dozaj formları hastalara subkütanöz, intravenöz (bolus enjeksiyon dahil), intramusküler ve intraarteriyel de dahil olmak üzere çeşitli yollardan verilebilir. Bir parenteral dozaj formunun uygulanması, hastaların kontaminantlara karşı doğal savunmalarını baypas edebilir ve böylece bu düzenlemelerde parenteral dozaj formları sterilidir veya bir hastaya uygulanmadan önce sterilize edilebilir. Parenteral dozaj 20 formlarının örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, enjeksiyona hazır solüsyonlar, enjeksiyona yönelik farmasötik olarak kabul edilebilir bir araç içinde zlmeye veya süspansiyon haline getirilmeye hazır kuru ürünler, enjeksiyona hazır süspansiyonlar ve emülsiyonları kapsar.
- 25 Parenteral dozaj formlarını temin etmek üzere kullanılabilecek uygun araçlar ilgili alanın uzmanlarınca iyi bilinir. Örnekler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları içerir: enjeksiyonluk su (USP); aköz araçlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla sodyum klorid enjeksiyonu, Ringer enjeksiyonu, dekstrozu enjeksiyonu, dekstrozu ve sodyum klorid enjeksiyonu ve laktatlı Ringer enjeksiyonu; suyla karıştırılabilir araçlar, örneğin etil alkol, 30 polietilen glikol ve polipropilen glikol; ve aköz olmayan araçlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla mısıra yağı, pamuk tohumu yağı, yerfıştığı yağı, susam yağı, etil oleat, izopropil miristat ve benzil benzoat.

Burada açıklanan aktif içerik maddelerinin bir veya daha fazlasının çözünürlüğünü arttıran tuzlar ve katı formlar aynı zamanda parenteral dozaj formlarına dahil edilebilir. Örneğin siklodekstrin ve bunun türevleri, burada sağlanan bir bileşiğin çözünürlüğünü arttırmak üzere kullanılabilir. *Bakınız örneğin*, U.S. Patent No. 5,134,127.

5.8.4 Topikal ve mukosal dozaj formları

Burada açıklanan topikal ve mukozal dozaj formları, bunlarla sınırlı olmamak üzere spreyler, aerosoller, solüsyonlar, emülsiyonlar, süspansiyonlar, göz damlaları veya diğer oftalmik preparatlar veya teknikte uzman kişi tarafından bilinen diğer formları içerir. *Bakınız örneğin*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 and 2000); and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Oral kavite içinde mukozal dokuların tedavi edilmesine yönelik uygun olan dozaj formları, ağız gargaraları olarak veya oral jeller olarak formüle edilebilir.

Burada açıklanan topikal ve mukozal dozaj formlarını temin etmek üzere kullanılabilecek uygun eksipiyenler (*örneğin* taşıyıcılar ve seyrelticiler) ve diğer materyaller eczacılık tekniğinde uzman olan kişiler tarafından iyi bilinir ve belirli bir farmasötik bileşim veya dozaj formunun uygulanacağı spesifik dokuya göre değişir. Eksipiyenler, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla su, aseton, etanol, etilen glikol, propilen glikol, bütan-1,3-diol, izopropil miristat, izopropil palmitat, mineral yağ ve bunların toksik olmayan ve farmasötik olarak kabul edilebilir solüsyonları, emülsiyonları veya jelleri oluşturmak üzere karışımlarını içerir. Farmasötik bileşimlere ve dozaj formlarına nemlendiriciler veya nem tutucular ilave edilebilir. İlave içerik maddelerinin örnekleri ilgili teknikte iyi bilinir. *Bakınız örneğin* Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th, 18th and 20th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 and 2000).

Bir farmasötik bileşimin veya dozaj formunun pH'si, bir veya daha fazla aktif içerik maddesinin dağıtımını geliştirmek üzere ayarlanabilir. Aynı zamanda bir solvent taşıyıcısının polaritesi, bunun iyonik gücü veya tonisitesi, dağıtımını geliştirmek üzere ayarlanabilir. Stearatlar gibi bileşikler aynı zamanda dağıtımını geliştirmek amacıyla bir

veya daha fazla aktif içerik maddesinin hidrofilisitesini veya lipofilisitesini değiştirmek üzere farmasötik bileşimlere veya dozaj formlarına eklenebilir. Stearatlar, formülasyona yönelik bir lipid araç olarak, bir emülsiyonlaştırıcı ajan veya sürfaktan olarak veya dağıtım geliştirici veya penetrasyon geliştirici ajan olarak işlev görebilir. Aktif içerik maddesinin tuzları, solvatları, ön ilaçları, klatratları veya stereoizomerleri, ortaya çıkan bileşimin özelliklerini ayarlamak üzere kullanılabilir.

5.9 Kitler

- 10 Burada sağlanana aktif içerik maddeleri, bir hastaya aynı sürede veya aynı uygulama yolu ile uygulanmayabilir. Aynı zamanda aktif içerik maddelerinin uygun miktarlarının uygulanmasını kolaylaştırabilen kitler açıklanır.

- 15 Bir kit, burada sağlanan bir bileşiğin bir dozaj formunu içerebilir. Kitler ayrıca ilave aktif içerik maddelerini, örneğin oblimersen (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotekan, dakarbazin, irinotekan, taksoter, IFN, COX-2 inhibitör, pentoksifillin, siprofloksazin, deksametazon, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbin, izotretinoin, 13 cis-retinoik asit veya farmakolojik olarak aktif bir mutan veya bunun türevini veya bunların bir kombinasyonunu içerebilir. İlave aktif içerik maddelerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere burada açıklananları içerir.

- 20 Kitler ayrıca aktif içerik maddelerini uygulamak üzere kullanılan cihazları içerebilir. Bu tür cihazların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere şırıngalar, damlatma poşetleri, yamalar ve inhalerleri içerir.

25

- Kitler ayrıca bir veya daha fazla aktif içerik maddesini uygulamak üzere kullanılabilecek farmasötik olarak kabul edilebilir araçların yanı sıra organ nakline yönelik hücreleri ve kanı içerebilir. Örneğin bir aktif içerik maddesinin, parenteral şekilde uygulanmasından önce sıvıyla karıştırılarak kullanıma hazır hale getirilen bir katı formunda temin edildiği durumlarda, söz konusu kit, aktif içerik maddesinin içerisinde çözülerek, parenteral uygulama için uygun, partikülsüz steril bir solüsyon oluşturulabildiği uygun bir aracı, kapalı bir kap içerisinde içerebilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir araçların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri kapsar: enjeksiyonluk su (USP); aköz

araçlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla sodyum klorid enjeksiyonu, Ringer enjeksiyonu, dekstroze enjeksiyonu, dekstroze ve sodyum klorid enjeksiyonu ve laktatlı Ringer enjeksiyonu; suyla karıştırılabilir araçlar, örneğin etil alkol, polietilen glikol ve polipropilen glikol; ve aköz olmayan araçlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla mısır yağı, pamuk tohumu yağı, yerfıstığı yağı, susam yağı, etil oleat, izopropil miristat ve benzil benzoat.

6. ÖRNEKLER

6.1 BİLEŞİĞİN (I-S) TUZLARI VE SOLVATLARI

6.1.1 Bileşiğin (I-S) Sentezi

Bileşiğin (I-S) besilatı (75 g, IX) ve sodyum bikarbonat (11.4 g, 0.15X), yukarıdan karıştırılan ve nitrojen örtüsü olan 3 litrelik ceketli tabanı açılabilir bir haznenin içinde metil asetat (1350 mL, 18X) ve suya (300 mL, 4X) eklenmiştir. Karışım, katı çözünene kadar 15 ila 25°C'de çalkalanmıştır. Karışım çökeltiştir ve bölünmüştür. Su (75 mL, IX), organik faza eklenmiştir, 5 dakika boyunca 15 ila 25°C'de çalkalanmıştır, çökeltiştir ve bölünmüştür. Organik katman, Bileşiği (I-S) sağlamak üzere kurutulmuştur.

6.1.2 Serbest baz anhidrat (Referans Örnek)

Bir viyal içinde ~ 50 mg Bileşik (I-S) ve ~250 µL asetonitril, -40°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, Bileşik (I-S) serbest baz anhidrat katılar sağlayacak şekilde filtrelendirilmiştir.

6.1.3 Serbest baz hidratı (Referans Örnek)

Bir viyal içinde ~ 150 mg Bileşik (I-S) ve ~1.5 mL su, 50°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, Bileşik (I-S) serbest baz hidrat katılar sağlayacak şekilde filtrelendirilmiştir.

6.1.4 Serbest baz THF solvat (Referans Örnek)

Bir viyal içinde -50 mg Bileşik (I-S) ve ~250 µL THF, 40 °C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, Bileşiğin (I-S) bir THF solvatını sağlayacak şekilde filtrelenmiştir.

6.1.5 Besilat (Referans Örnek)

Bileşik (II) (175 g, IX) ve benzensülfonik asit (68.7 g 0.39X), asetonitrile (1400 mL, 8X) yüklenmiştir.



Karışım, 4 saat boyunca saat başına asetonitrilin 1 ila 3X hacmi oranında 90°C'ye damıtılmıştır. Çekirdekler (1.75 g, 0.01X, 17.5 mL asetonitril içinde bir sulu karışım olarak) eklenmiştir. Karışım, ilave 4 ila 5 saat (toplamda 8 ila 9 saat) boyunca saat başına asetonitrilin 1 ila 3X hacmi oranında sürekli olarak damıtılmıştır. Karışım, yaklaşık 1 ila 4 saat boyunca 15 ila 25°C'ye soğutulmuştur ve en az 1 saat boyunca 15 ila 25°C'de çalkalanmıştır. Katı filtrelenmiştir, asetonitril (350 mL), 2X) ile yıkanmıştır ve Bileşiğin (I-S) besilat tuzunu sağlamak üzere nitrojen boşaltımı ile 35 ila 50°C'de düşük basınç altında kurutulmuştur.

6.1.6 Besilat DMSO solvatu (Referans Örnek)

Bileşiğin (I-S) 5 g besilat tuzu, 10 mL dimetilsülfoksit ve 10 mL etil asetat içinde çözünür. 50 mL etil asetat, oda sıcaklığında yaklaşık 5 saat üzerinde eklenmiştir ve karışım, oda

sıcaklığında yaklaşık 15 saat boyunca çalkalanmıştır. Reaksiyon karışımı, 10 mL etil asetat ile yıkanan solvatu elde etmek üzere filtrelendir.

6.1.7 D-tartrat (Referans Örnek)

5

250 mg Bileşik (I-S), 5 mL asetonitrile yüklenmiştir. 83 mg (1 molar eşdeğeri) D-tartarik asit yüklenmiştir. Reaksiyon karışımı, 70°C'ye ısıtılmıştır, 2 saat boyunca bu sıcaklıkta akabinde 14 saat boyunca 50°C'de muhafaza edilmiştir, akabinde 20°C'ye soğutulmuştur. D-tartrat filtrelendirilmiştir ve vakum ile kurutulmuştur.

10

6.1.8 Yarı D-tartrat (Referans Örnek)

2 g Bileşik (I-S) ve 0.71 g D-tartarik asit, 30 mL asetonitrile eklenmiştir. Karışım, 1 saat boyunca 60°C'ye ve akabinde 1 saat boyunca 75°C'ye ısıtılmıştır. Karışım akabinde 20°C'ye soğutulmuştur ve yarı D-tartrat toplanmıştır.

15

6.1.9 L Tartrat (Referans Örnek)

Bir viyale 100 mg Bileşik (I-S), 120 mg L-(+) tartarik asit solüsyonu (su içinde %25 w/w) ve 2 mL 2-propanol eklenmiştir. Sulu karışım akabinde 50°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Sulu karışım akabinde tartrat verecek şekilde filtrelendirilmiştir ve kurutulmuştur.

20

6.1.10 Tosilat (Referans Örnek)

250 mg Bileşik (I-S), asetonitrile yüklenmiştir. 106 mg (1 eşdeğeri) p-toluensülfonik asit hidrat, karışıma yüklenmiştir. Karışım, 70°C'de 1.5 saat boyunca, 50°C'de 5 saat boyunca ve 20°C'de 15 saat boyunca çalkalanmıştır. Katılar akabinde tosilat elde etmek üzere filtrelendirilmiştir.

25

30

6.1.11 (+) kamforsülfonik asit tuzu (Referans Örnek)

2 g Bileşik (II) (3.82 mmol), 1.15 g (4.97 mmol) (+) kamforsülfonat, 20 mL etil asetata yüklenmiştir.



Karışım, 28 saat boyunca reflükse ısıtılmıştır ve su, Dean Stark aparatı ile uzaklaştırılmıştır. Karışım akabinde soğutulmuştur ve (+) kamforsülfonik asit tuzu sağlamak üzere filtrelenmiştir.

6.2 BİLEŞİĞİN (I-S) HCL TUZUNUN POLİMORF TARAMASI

Bileşiğin (I-S) HCl (hidroklorid) tuzunun bir polimorf taraması, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun farklı katı formlarının farklı solventler, sıcaklık ve nem değişiklikleri gibi çeşitli koşullar altında oluşturulup oluşturulamadığını araştırmak üzere gerçekleştirilmiştir.

Toplamda on bir benzersiz kristalin formu, bu polimorfizm çalışmasında HCl tuzuna yönelik bulunmuştur. Form A sadece bu çalışmada bulunan anhidrat formu olmuştur. Diğer bütün formların hidrat veya solvat olduğu bulunmuştur.

Bir polimorf taraması, mümkün olduğu kadar çok katı formu oluşturmak amacıyla başlatılmıştır. Tarama sırasında üretilen kristal formların karakterizasyonu, X-ışınları toz kırınımı (XRPD), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), termogravimetrik analiz (TGA), Minyatür Tarayıcı Elektron Mikroskopisi (Mini SEM) ve dinamik buhar sorpsiyonu (DVS) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Aköz ve çeşitli yaygın organik solventler içinde çözünürlük ile ilgili bilgi elde edilmiştir. Taramada kullanılan deney prosedürlerinin bir tarifnamesi aşağıda açıklanır.

6.2.1 Yaklaşık Çözünürlük

Polimorf taramasında kullanılan solventler, aseton, asetonitril (MeCN), MeCN/su (1:1), n-bütanol (n-BuOH), mutlak etanol (EtOH), ethanol/su 1:1), metanol (MeOH), 2-propanol (IPA), etil asetat (EtOAc), diklorometan (DCM), metil etil keton (MEK), metil t-bütil eter (MTBE), heptan, toluen, metil asetat (MeOAc), tetrahidrofuran (THF), THF/su (1:1) ve su dahil olmak üzere HPLC veya reaktif derecesi olmuştur. Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun (yaklaşık 100 mg (tartılan bir numunesi, bir test solventinin bilinen bir hacmi ile muamale edilmiştir. Ortaya çıkan karışım en az 24 saat oda sıcaklığında çalkalanmıştır. Katıların tamamının görsel inceleme ile görünmesi halinde tahmin edilen çözünürlük, tam bir solüsyon vermek üzere kullanılan solventin toplam hacmine bağlı olarak hesaplanmıştır. Katıların mevcut olması halinde filtratın bilinen bir hacmi kuruyana kadar buharlaştırılmıştır ve kalıntının ağırlığı, çözünürlüğü tahmin etmek üzere ölçülmüştür.

6.2.2 Denge/Sulu Karışım ve Buharlaştırma

Denge ve buharlaştırma deneyleri, 2 mL test solventine fazla HCl tuzu eklenerek gerçekleştirilmiştir. Ortaya çıkan karışım en az 24 saat boyunca ayrı olarak oda sıcaklığında ve 50°C'de çalkalanmıştır. Dengenin elde edilmesi üzerine doymuş süpernatant solüsyon uzaklaştırılmıştır, 0.45 µm PTFE filtreleri kullanılarak filtrelenmiştir ve sırasıyla oda sıcaklığında ve 50°C'de nitrojen altında açık bir viyalin içinde buharlaştırılmıştır. Dengelemeden ortaya çıkan katı izole edilmiştir ve analizden önce hava ile kurutulmuştur.

6.2.3 Yeniden kristalleşme

Yeniden kristalleşmenin soğutulmasına yönelik seçilen solvent (MeOH), 60°C'de HCl tuzu ile doyurulmuştur. Solüsyon, 10 dakika boyunca 60°C'de karıştırılmıştır, 0.45 µm PTFE şırınga filtre kullanılarak filtrelenmiştir ve akabinde 20°C/dakikada oda sıcaklığına soğutulmuştur ve bir gece boyunca bekletilmiştir. Solüsyon, 5 gün boyunca bir dondurucuya yerleştirilmiştir. Yeniden kristalleşmeden ortaya çıkan katı izole edilmiştir ve analizden önce hava ile kurutulmuştur.

Anti-solventin yeniden kristalleşmesine yönelik seçilen solventler (DMSO ve MeOH), 60°C’de HCl tuzu ile doyurulmuştur. Katı tamamen çözündüğünde solüsyonun bir kısmı, bir anti-solvent (Aseton, MeCN, BuOAc, n-BuOH, MTBE, toluen veya THF) içinde
5 filtrelenmiştir. DMSO/MTBE ve DMSO/THF karışımı, bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Solüsyonların kalanı, 5 gün boyunca bir dondurucuya yerleştirilmiştir. Yeniden kristalleşmeden ortaya çıkan katı izole edilmiştir ve analizden önce hava ile kurutulmuştur.

10 6.2.4 Karakterizasyon

(A) X-ışını Toz Kırınımı (XRPD)

Polimorf taramasında oluşturulan katı numunelerin tamamı, XRPD ile analiz edilmiştir.
15 XRPD analizi, 1.54 Å’da Cu $K\alpha$ radyasyonu kullanılarak bir PANalytical Empyrean veya bir Thermo ARL X'TRA X-ışını toz kırınım ölçer üzerinde gerçekleştirilmiştir.

PANalytical Empyrean aleti, ince odaklı bir X-ışını tüpü ile donatılmıştır. X-ışını jeneratörünün voltajı ve amperajı, sırasıyla 45 kV ve 40 mA’ya ayarlanmıştır. Ayrılma
20 yarıkları, 1/16° ve 1/8°’de ayarlanmıştır ve alıcı yarıklar, 1/16°’de ayarlanmıştır. Kırınımlı radyasyon, bir Pixel 2D dedektörü kullanılarak ölçülmüştür. 3° ila 40° 2 θ olan bir teta-iki teta sürekli taraması, 4’te numune döndürme hızı ile kademe boyutu 0.013 veya 0.026’da ayarlanmıştır. Sinterlenmiş bir alümin standardı, pik pozisyonlarını kontrol etmek üzere kullanılmıştır.

25

Thermo ARL X'TRA aleti, ince odaklı bir X-ışını tüpü ile donatılmıştır. X-ışını jeneratörünün voltajı ve amperajı, sırasıyla 45 kV ve 40 mA’ya ayarlanmıştır. Ayrılma yarıkları, 4 mm ve 2 mm’de ayarlanmıştır ve ölçme yarıkları, 0.5 mm ve 0.2 mm’de ayarlanmıştır. Kırınımlı radyasyon, Peltier ile soğutulan Si (Li) katı durum dedektörü
30 kullanılarak ölçülmüştür. 2.40°/dakikada (0.5 saniye/0.02° kademe) 1.5° ila 40° 2 θ olan bir teta-iki teta sürekli tarama kullanılmıştır. Sinterlenmiş bir alümin standardı, pik pozisyonlarını kontrol etmek üzere kullanılmıştır.

(B) Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)

DSC analizleri, bir TA Instrument Q2000 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre üzerinde gerçekleştirilmiştir. İndiyum, kalibrasyon standardı olarak kullanılmıştır. Yaklaşık olarak 5 2-5 mg numune, bir DSC tavaasına yerleştirilmiştir. Numune, nitrojen altında 10°C/dakika hızda 300°C'lik nihai sıcaklığa ısıtılmıştır. Erime noktaları, tahmin edilen başlangıç sıcaklıkları olarak rapor edilmiştir.

(C) Termogravimetrik Analiz (TGA)

10 TGA analizleri, bir TA instrument Q5000 Termogravimetrik Analizör üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kalsiyum oksalat, bir performans kontrolüne yönelik kullanılmıştır. Doğru bir şekilde tartılan numunenin yaklaşık olarak 2-10 mg'si, bir tavaya yerleştirilmiştir ve TGA fırınına yüklenmiştir. Numune, 300 derece C'lik nihai bir 15 sıcaklığa kadar 10 derece C/dakika hızında nitrojen içinde ısıtılmıştır.

(D) Minyatür Tarayıcı Elektron Mikroskobu (Mini SEM)

Numunelerin morfoloji analizi, bir Even Mini SEM üzerinde gerçekleştirilmiştir. 20 Numunelerin küçük miktarları, bir numune tutucu üzerinde dağıtılmıştır ve akabinde altın ile kaplama, 200x ve 1000x büyütme ile görüntülenmiştir.

(E) Dinamik Buhar Sorpsiyonu (DVS)

25 Higroskopisite, bir Yüzey Ölçüm Sistemleri DVS üzerinde belirlenmiştir. Tipik olarak 5-30 mg bir numune boyutu, DVS aleti numune tavaasına yüklenmiştir ve numune, oda sıcaklığında DVS otomatik sorpsiyon analizörü üzerinde analiz edilmiştir. Bağıl nem, %10 bağıl nem kademesi ile %0'dan 90 bağıl neme, akabinde %95 bağıl neme arttırılmıştır. Bağıl nem akabinde tam bir absorpsiyon/desorpsiyon döngüsünü tamamlamak üzere 30 benzer bir şekilde azaltılmıştır. Hidratlı formlara yönelik analiz, %50 bağıl nemde başlamıştır ve %10 bağıl nem kademe ile %90 bağıl neme arttırılmıştır. Bağıl nem akabinde %0 bağıl neme benzer bir şekilde azaltılmıştır akabinde %50 bağıl neme arttırılmıştır.

(F) Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

¹H NMR spektrumları, bir Bruker 300 MHz NMR spektrometre üzerinde elde edilmiştir.

- 5 Numuneler, DMSO-d₆ içinde çözünmüştür ve 64 ila 128 tarama ile analiz edilmiştir. Form C numunesi, MeOD içinde çözünmüştür.

6.2.5 Sonuçlar

- 10 HCl tuzu Form A'nın yaklaşık çözünürlüğü, çeşitli solventlerde ambiyant sıcaklıkta açıklandığı gibi tahmin edilmiştir. Sonuçlar Tablo 1'de kısaca açıklanır.

Tablo 1. Oda Sıcaklığından Seçilen Solventlerde HCl Tuzu Form A'nın Yaklaşık Çözünürlüğü

Solvent	Yaklaşık Çözünürlük (mg/mL)
Aseton	< 1
CH ₃ CN	< 1
n-BuOH	< 1
EtOH	~ 1
MeOH	~ 10
IPA	~ 1
EtOAc	< 1
MEK	< 1
CH ₂ Cl ₂	< 1
MTBE	< 1
Heptan	< 1
Toluen	< 1
MeOAc	<1
THF	< 1

Solvent	Yaklaşık Çözünürlük (mg/mL)
H ₂ O	> 50
CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	> 50
EtOH/H ₂ O (1:1)	> 50
THF/H ₂ O (1:1)	> 50
DMSO	> 50

HCl tuzunun MeCN/su (1:1), EtOH/su (1:1), THF/su (1:1) ve su içinde en fazla çözünür (50 mg/mL'den fazla) olduğu bulunmuştur. HCl tuzu, MeOH içinde orta derecede çözünürlük göstermiştir. HCl tuzu, aseton, MeCN, n-BuOH, EtOH, IPA, EtOAc, MEK, DCM, MTBE, heptan, MeOAc, toluen ve THF içinde düşük veya çok düşük çözünürlük (yaklaşık 1 mg/mL veya bundan az) göstermiştir.

Polimorf taramasında numuneler oluşturmak üzere kullanılan HCl tuzu etkin maddesinin XRPD deseni, ŞEKİL 94 ve ŞEKİL 35'te gösterilir. Kristalin deseni, Form A olarak gösterilmiştir.

Denge deneyleri, başlangıç materyali olarak HCl tuzu Form A kullanılarak oda sıcaklığında ve 50°C'de gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 2'de kısaca açıklanır.

Tablo 2. Oda Sıcaklığında ve 50°C'de Form A'nın Dengelenmesi

Solvent	XRPD tarafından Form	
	Oda Sıcaklığı	50°C
Aseton	A	A
CH ₃ CN	A	A
n-BuOH	A	A
EtOH	A	A
MeOH	A	A

XRPD tarafından Form		
Solvent	Oda Sıcaklığı	50°C
IPA	A	A
EtOAc	A	A
MEK	A	A
CH ₂ Cl ₂	A	n/a
MTBE	A	A
Heptan	A	A
Toluen	A	A
MeOAc	A	A
THF	A	A
H ₂ O	n/a	n/a
CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	n/a	n/a
EtOH/H ₂ O (1:1)	n/a	n/a
THF/H ₂ O (1:1)	n/a	n/a
Aseton/H ₂ O (95:5)	A	n/a
MeCN/H ₂ O (95:5)	D	n/a
EtOH/H ₂ O (95:5)	A	n/a
IPA/H ₂ O (95:5)	A	n/a
MeOAc/H ₂ O (95:5)	A	n/a
THF/H ₂ O (95:5)	A	n/a

n/a: bütün katılar solüsyona girmiştir veya deney gerçekleştirilmemiştir.

Sulu karışımın 24 saatinden sonra aköz olmayan solventlerden izole edilen katılarının tamamının Form A olduğu XRPD tarafında onaylanmıştır. Aköz/organik solvent

5 karışımlarının aköz veya 50/50 karışımlarındaki bütün katıların solüsyona girmesi

nedeniyle ilave denge deneyleri, aseton/su, MeCN/su, EtOH/su, IPA/su, MeOAc/su ve THF/su dahil olmak üzere oda sıcaklığında %5 su içeren organik/su karışımlarında gerçekleştirilmiştir. MeCN/sudan katıları haricinde izole edilen bütün katıların Form A olduğu XRPD tarafından doğrulanmıştır. Bu durumdan elde edilen benzersiz XRPD deseni, Form D olarak tasarlanmıştır.

Buharlaştırma deneyleri, oda sıcaklığında ve 50°C’de gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Tablo 3’te kısaca açıklanır.

10 **Tablo 3. Oda Sıcaklığında ve 50°C’de Form A’nın Buharlaştırılması**

Solvent	XRPD tarafından Form	
	Oda Sıcaklığı	50°C
Aseton	-	-
CH ₃ CN	-	-
n-BuOH	-	-
EtOH	-	-
MeOH	-	A
IPA	-	-
EtOAc	-	-
MEK	-	-
CH ₂ Cl ₂	-	-
MTBE	-	-
Heptan	-	-
Toluen	-	-
MeOAc	-	A
THF	-	-
H ₂ O	Amorf	Amorf
CH ₃ CN/H ₂ O	Amorf	Amorf

XRPD tarafından Form		
Solvent	Oda Sıcaklığı	50°C
EtOH/H ₂ O	Amorf	Amorf
THF/H ₂ O	Amorf	Amorf
- Analiz edilemez		

HCl tuzunun çözünürlüğünün çoğu organik test solventinde düşük olması nedeniyle bu solventlerden elde edilen kalıntı katılar, herhangi bir analize yönelik yeterli olmamıştır.

- 5 MeOH ve MeOAc'den buharlaştırma, XRPD tarafından Form A olduğu doğrulanan katıları sağlamıştır. Oda sıcaklığında ve 50°C'de su veya su/organik karışımların buharlaştırılmasından izole edilen katıların tamamı amorf XRPD deseni göstermiştir.

- 10 Soğutarak yeniden kristalleşme ve anti-solventler ile yeniden kristalleşmeler gerçekleştirilmiştir. MeOH, soğutarak yeniden kristalleşmeye yönelik tek solvent olarak kullanılmıştır. Anti-solvent yeniden kristalleşmesine yönelik DMSO veya MeOH, birincil solvent olarak kullanılmıştır ve aseton, MeCN, MTBE, BuOAc, n-BuOH, toluen veya THF, anti-solvent olarak kullanılmıştır. Sonuçlar Tablo 4'te kısaca açıklanır.

15 **Tablo 4. Yeniden Kristalleşme Deneylerinin Kısa Açıklaması.**

Birincil solvent	Anti-Solvent	Solvent oranı	XRPD tarafından Form
MeOH	n/a	n/a	B
MeOH	CH ₃ CN	1:3	n/a
MeOH	BuOAc	1:3	n/a
MeOH	MTBE	1:3	G
MeOH	Toluen	1:3	H
MeOH	THF	1:3	n/a
DMSO	CH ₃ CN	1:10	I
DMSO	BuOAc	1:10	C + pikler*

Birincil solvent	Anti-Solvent	Solvent oranı	XRPD tarafından Form
DMSO	n-BuOH	1:10	c
DMSO	MTBE	1:10	C + pikler*
DMSO	Aseton	1:10	I
DMSO	THF	1:10	J
n/a:		analiz	edilemez.

* : gözlemlenen ancak tam olarak tanımlanamayan ilave kırınım pikleri.

MeOH'den katı, Form B olarak gösterilen benzersiz XRPD desenini göstermiştir. MeOH/MTBE ve MeOH/toluenden katılara yönelik XRPD desenleri, benzer kırınım pikleri göstermiştir ancak daha sonra sırasıyla Form G ve Form H olarak gösterilen farklı katı formlar olarak tanımlanmıştır. DMSO/n-BuOH, DMSO/MTBE ve DMSO/BuOAc'den katı, Form C olarak gösterilen benzersiz XRPD deseni göstermiştir. DMSO/Aseton veya DMSO/MeCN'den katı, Form I olarak gösterilen benzersiz XRPD desenini göstermiştir. Ve DMSO/THF'den katıya yönelik desen, Form J olarak gösterilmiştir.

Diğer form dönüşüm deneyleri, katı formlar arasındaki ara çevirimi belirlemek üzere gerçekleştirilmiştir. Form dönüşümü aynı zamanda katı formların diğer karakterizasyonu sırasında gözlemlenmiştir. Sonuçlar Tablo 5'te kısaca açıklanır.

Tablo 5. HCl tuzunun Stabilitesi ve Form Transfer Deneyleri

Başlangıç Formu	Solvent/Durum	Oda sıcaklığında süre	XRPD Sonucu
Form B	Ortam havasına maruz kalmış	1 hafta	Form A
Form C	MeOAc	1 gün	Form A
Form D	MeCN/su (95:5)	10 gün	Form D
Form B	DVS sonrası	-	Form A

Başlangıç Formu	Solvent/Durum	Oda sıcaklığında süre	XRPD Sonucu
Form C	DVS sonrası	-	Form A
Form D	DVS sonrası	-	Form F
Form B	IPA	24 saat	Form A
Form C	IPA	24 saat	Form A
Form D	IPA	24 saat	Form A
Form E	IPA	24h	Form A
Form F	IPA	10 gün	Form A
Form I	MeOAc	1 dakika	Form A

Rekabetçi sulu karışım deneyleri, Formlar E ve F'den gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 6'da kısaca açıklanır.

5

Tablo 6. HCl Tuzu Form E ve Form F Dönüşümünün Kısa Açıklaması.

Başlangıç Formu	Solvent/Durum	Oda sıcaklığında süre	XRPD Sonucu
Form E	IPA/su (40/60)	Spontane	Form F
Form E	IPA/su (60/40)	Spontane	Form F
Form E	IPA/su (80/20)	Spontane	Form F
Form E	IPA/su (90/10)	Spontane	Form F
Form E	IPA/su (95/5)	Spontane	Form F
Form A + F	IPA/su (50/50)	3 gün	Form A
Form A + F	IPA/su (65/35)	3 gün	Form A
Form A + F	IPA/su (80/20)	6 gün	Form A
Form A + F	IPA/su (95/5)	6 gün	Form A

Başlangıç Formu	Solvent/Durum	Oda sıcaklığında süre	XRPD Sonucu
Form A + F	Su	3 gün	Form A
Form A + F	Su ile doymuş MeOAc	3 gün	Form A

6.2.6 Poliformik Formların Karakterizasyonu

5 HCl tuzunun toplamda on bir kristalin formu, bu polimorf taraması çalışması sırasında bulunmuştur. Bu formlara yönelik XRPD desenlerinin küme grafiği, ŞEKİL 105'te gösterilir ve fiziksel karakteristikler, Tablo 7'de kısaca açıklanır.

Tablo 7. HCl Tuzu Kristalin Formlarının Fiziksel Karakterizasyonunun Kısa Açıklaması

Form	Açıklama	Temsili durumlar	DSC başlangıcı veya piki (°C)	TGA (ağırlıkça %)	DVS diğer yorumlar veya
A	Anhidrat	IP A/su/MeOAc içinde oluşumu	256 tuz (başlangıç)	~ 0.16	%0 ila 90 bağıl nemde ağırlıkça %1.8 su alımı
B	Hidrat/solvat	MeOH yeniden kristalleşme	- (geniş), 174 (endo), - 250 (pik)	80 7.6	Ortama maruziyet sırasında Form A'ya dönüşür
C	Solvat/hidrat	DMSO/(n-BuOH, MTBE veya BuOAc) yeniden	~50 (geniş), 142 (endo), 146 (endo),	1.6, 15.1	Yüksek nemde Form A'ya dönüşür

Form	Açıklama	Temsili durumlar	DSC başlangıcı veya (°C)	TGA (ağırlıkça piki %)	DVS veya diğer yorumlar
		kristalleşmesi	~250 (başlangıç)		
D	Hidrat	MeCN/su karışımı	~60 (geniş), 169 (endo), ~250 (başlangıç)	9.2	DVS deneyi sırasında yüksek nemde Form F'ye dönüşür
E	Hidrat	MeCN/su içinde su oluşumu	111 (geniş), 185 (endo), ~250 (başlangıç)	4.5	DVS deneyi sırasında F'ye dönüşür
F	Hidrat	IPA/su içinde tuz oluşumu	83 (geniş), 217 (endo), ~250 (başlangıç)	5.0	%10 ila 90 bağıl nemde ağırlıkça %5.3~ 6.3 su; %10 ila 0 bağıl nemde ağırlıkça %5.3 kütle değişikliği
G	Solvat/hidrat	MeOH/MTBE yeniden kristalleşme	199 (endo), 248 (pik)	1.9, 12.3	DVS deneyi sırasında kısmi olarak Form A'ya dönüşmüştür
H	Solvat/	MeOH/Toluen	187(endo),	0.3, 15.3	n/a

Form	Açıklama	Temsili durumlar	DSC başlangıcı veya piki (°C)	TGA (ağırlıkça %)	DVS diğer yorumlar veya
	hidrat	yeniden kristalleşme	255 (pik)		
I	Solvat/hidrat	DMSO/(MeCN, aseton) yeniden kristalleşme	n/a	n/a	Ortama nemine maruziyet üzerine Form A'ya dönüşür
J	Solvat/hidrat	DMSO/THF yeniden kristalleşme	~ 70 (geniş), 106 (endo), 127 (endo), 251 (başlangıç)	4.7, 7.6, 10.2	n/a
K	Dehidrat	Form F'den dehidre edilmiştir	n/a	n/a	Ortama nemine maruziyet üzerine Form F'ye dönüşür

n/a: mevcut değil.

(A) Form A

Bir viyale Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun 100 mg bir hidratı ve 2 mL 2-propanol eklenmiştir. Sulu karışım, 75°C'ye ısıtılmıştır. İlave bir 2 mL 2-propanol, ortaya çıkan sulu karışımı inceltmek üzere eklenmiştir. Parti akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur ve sulu karışım, Form A'yı, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir anhidratını sağlayacak şekilde filtrelenmiştir ve kurutulmuştur. Form A aynı zamanda bu çalışmada gerçekleştirilen çoğu denge ve buharlaştırma deneyinden bulunmuştur. Form A, ŞEKİL 36'da gösterildiği

üzere bir kristalin XRPD desenine ve ŞEKİL 37’de gösterildiği üzere düzensiz bir çubuk şeklindeki kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form A’nın DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 38 ve ŞEKİL 39’da gösterilir. DSC termogramı, erimeye/ayrışmaya karşılık gelen, 256°C’lik bir başlangıç sıcaklığı olan sadece bir ana olay göstermiştir. 5 ~120°C’ye kadar %0.16’lık bir TGA ağırlık kaybı gözlemlenmiştir. Form A’nın ¹H-NMR spektrumu, kalıntı solventin (ŞEKİL 40) az bir miktarı ile Bileşik (I-S) yapısı ile tutarlıdır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın bu verilere bağlı olarak Form A, bir anhidrattır.

10 Form A’nın nem sorpsiyonu/desorpsiyonu, DVS tarafından belirlenmiştir ve sonuçlar, ŞEKİL 41’de kısaca açıklanır. Toplamda %1.8’lik bir kütle değişikliği, Form A’nın az miktarda higroskopik olduğunu önerecek şekilde %0 bağıl nem ile %95 bağıl nem arasında gözlemlenmiştir. Adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine tabi tutulduktan sonra numunenin XRPD kırınım görüntüsü herhangi bir değişiklik göstermemiştir (ŞEKİL 42).

15

Form A’nın stabilitesi ayrıca sıkıştırma testi ve form transfer deneyleri ile karakterize edilmiştir. Yaklaşık 1 dakika boyunca 2000-psi basınç uygulanması üzerine materyal, Form A olarak kalmıştır (ŞEKİL 43). Form transfer deneylerinden sonuçlar (Tablolar 5 ve 6), bütün hidrat ve solvat formunun, IPA sulu karışımı içinde Form A’ya dönüşeceğini 20 göstermiştir. Ayrıca Form A aynı zamanda üzerinde çalışma yapılan su ve aköz/organik karışımlarda hidrat formlara göre daha stabildir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın bu sonuçlar, Form A’nın HCl tuzunun stabil bir anhidrat formu olduğunu önermiştir.

25 (B) Form B (Referans Örnek)

Form B, MeOH içinde Form A’nın yeniden kristalleşmesinden elde edilmiştir. Form B, ŞEKİL 44’te gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine ve ŞEKİL 45’de gösterildiği üzere düzensiz bir çubuk şeklindeki kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form B’nin DSC ve 30 TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 46 ve ŞEKİL 47’de gösterilir. Yaklaşık 80°C’de geniş DSC geniş pikine karşılık gelen ağırlıkça %7.6’lık TGA ağırlık kaybı, Form B’deki su/solvent kaybına dayandırılabilir. DSC termogramı aynı zamanda sırasıyla 174 ve 250°C’de endotermik pikler göstermiştir. ¹H-NMR spektrumları, Form B’ye yönelik elde

edilmiştir ve önemli degradasyon veya kalıntı solvent göstermemiştir (ŞEKİL 48). Form B numunesinin ortam depolaması üzerine Form A'ya dönüştüğü bulunmuştur (ŞEKİL 49). Herhangi bir teori ile sınırlandırılmaksızın, mevcut karakterizasyon verilerine bağlı olarak Form B, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir hidratıdır.

5

(C) Form C (Referans Örnek)

Form C, DMSO/n-BuOH, DMSO/MTBE veya DMSO/BuOAc içinde anti-solvent yeniden kristalleşmesinden elde edilmiştir. Form C, ŞEKİL 50'de gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine ve ŞEKİL 51'de gösterildiği üzere düzensiz kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form C'nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 52 ve ŞEKİL 53'te gösterilir. Ağırlıkça %1.6 ve 15.1'lik TGA ağırlık kaybı, sırasıyla yaklaşık 50°C'de geniş DSC endotermine ve yaklaşık 142-146°C'de endotermilere karşılık gelmiştir ve Form C'nin solvent/su kaybına dayandırılabilir. 251.8°C'lik bir başlangıç sıcaklığı olan DSC termogramı, nihai erime/ayırışmadan kaynaklanmıştır. Gözlemlenen çözünme olayını doğrulamak üzere bir Form C numunesi, 165°C'ye ısıtılmıştır ve XRPD'ye yönelik test edilmiştir. Isıtılan numunenin XRPD deseni, Form A ile tutarlı olmuştur (ŞEKİL 54). Form C'nin ¹H-NMR spektrumu, DMSO solventin (ŞEKİL 55) yaklaşık olarak bir molar eşdeğeri (veya ağırlıkça ~%13.9) ile Bileşik I yapısı ile tutarlıdır. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Form C, bir DMSO solvatıdır.

Form C numunesinin, DVS aletinde (ŞEKİL 56) yüksek neme (%70 bağıl nemden yüksek) maruz kalması üzere Form A'ya dönüştüğü bulunmuştur. Form C'nin aynı zamanda IPA sulu karışımı (Tablo 5) içinde Form A'ya dönüştüğü bulunmuştur.

25

(D) Form D (Referans Örnek)

Form D, MeCN/su (95:5) içinde Form A'nın dengelenmesi ile elde edilmiştir. Form D, ŞEKİL 57'de gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine ve ŞEKİL 58'de gösterildiği üzere düzensiz kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form D'nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 59 ve ŞEKİL 60'ta gösterilir. Ağırlıkça %9.2'lik TGA ağırlık kaybı, yaklaşık 60°C'de geniş DSC endotermine karşılık gelmiştir. DSC termogramı aynı zamanda 169 ve 250°C'de endotermik pikler göstermiştir. Form D'nin

¹H-NMR spektrumu, önemli derecede degradasyon veya kalıntı solvent olmadan Bileşik (I-S) yapısı ile tutarlı olmuştur (ŞEKİL 61). Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Form D, bir hidrattır.

- 5 Form D'nin nem sorpsiyonu/desorpsiyonu, DVS tarafından belirlenmiştir ve sonuçlar, ŞEKİL 62'de kısaca açıklanır. Form D'nin higroskopik materyal olduğunu önerecek şekilde bağıl nem %50'den 80 bağıl neme arttırıldığında Form D, kuru kütleye göre ~ %11'lik bir kütle değişikliği göstermiştir. ~%12'lik ani bir kütle değişikliği, yüksek ihtimalle katı formun dönüşümü nedeniyle adsorpsiyon sırasında %80-90 arasında bağıl
- 10 nemde gözlemlenmiştir. Adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra numunenin XRPD kırınım görüntüsü, materyalin başlangıç Form D'den Form F'ye değiştiğini göstermiştir (ŞEKİL 63). Bu sonuç, Form D'ye yönelik elde edilen desorpsiyon eğrisi ve ikinci adsorpsiyon eğrisinin Form F'ninkiler ile benzer olduğunu açıklamıştır. Bu gözlemler, Form D'nin Form F'ye göre daha az stabil olan bir hidrat olduğunu önermiştir.

15

(E) Form E (Referans Örnek)

- Bir balona 1 g Bileşik (I-S), 19 mL asetonitril ve 1 mL su eklenmiştir ve katıyı çözmek üzere 45°C'ye ısıtılmıştır. Akabinde yaklaşık olarak 0.4 mL 6 M HCl eklenmiştir ve parti,
- 20 oda sıcaklığına soğutulmuştur. Parti, çökelti meydana gelene kadar oda sıcaklığında tutulmuştur, bunun üzerine parti yeniden 45°C'ye ısıtılmıştır. Akabinde parti, Form E, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir hidratını sağlayacak şekilde oda sıcaklığına soğutulmuştur, filtrelenmiştir ve kurutulmuştur.
- Form E, ŞEKİL 64'te gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine ve ŞEKİL 65'te
- 25 gösterildiği üzere düzensiz kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form E'nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 66 ve ŞEKİL 67'de gösterilir. Ağırlıkça %4.5'lik TGA ağırlık kaybı, yaklaşık 100°C'de geniş DSC endotermine karşılık gelmiştir ve aynı zamanda ağırlıkça %4.2 suyu gösteren Karl Fischer sonucuna karşılık gelmiştir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Form E, bir hidrattır. DSC termogramı, yaklaşık
- 30 185°C'de bir endoterm ve yaklaşık 250°C'de nihai erime/ayrışma göstermiştir. Form E'nin ¹H-NMR spektrumu, önemli derecede degradasyon veya kalıntı solvent olmadan Bileşik (I-S) yapısı ile tutarlı olmuştur (ŞEKİL 68).

Form E'nin nem sorpsiyonu/desorpsiyonu, DVS tarafından belirlenmiştir ve sonuçlar, ŞEKİL 69'da kısaca açıklanır. Form E'nin higroskopik olduğunu önerecek şekilde bağıl nem %50'den 80 bağıl neme arttırıldığında Form E, kuru kütleye göre ~%14'lük bir kütle değişikliği göstermiştir. Ani bir kütle değişikliği, yüksek ihtimalle katı formun dönüşümü nedeniyle adsorpsiyon sırasında %80-90 arasında bağıl nemde gözlemlenmiştir. Adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra numunenin XRPD kırınım görüntüsü, materyalin kısmi olarak Form F'ye dönüştüğünü göstermiştir (ŞEKİL 70).

- 10 Form E numunesi, 120°C'ye ısıtılmıştır ve XRPD'ye yönelik analiz edilmiştir. Ortaya çıkan XRPD deseni, Form E örgüsünün orta derecede ısıtma üzerinde stabil olduğunu önerecek şekilde Form E ile tutarlıdır. Ayrıca Form E numunesi, 190°C'ye ısıtılmıştır ve 185°C'de endotermik olayın Form E'de kristal örgülerinin erimesine veya çökmesine karşılık geldiğini doğrulayacak şekilde amorf bir desen ortaya çıkarmıştır. Veriler, ŞEKİL 15 71 ve 82'de sağlanır.

Form transfer deneyleri, Form E'nin IPA sulu karışımı içinde Form A'ya dönüştüğünü göstermiştir (Tablo 5). Form E'nin aynı zamanda çeşitli IPA/ karışım karışımları (Tablo 6) içinde Form F'ye dönüştüğü bulunmuştur.

20

(F) Form F (Referans Örnek)

- Bir balona 2.5 g Bileşik (I-S), 5 mL 2-propanol ve 7.5 mL su eklenmiştir. Yaklaşık olarak 0.5 mL konsantre edilmiş HCl akabinde eklenmiştir. Parti, 40°C'ye ısıtılmıştır ve akabinde 25°C'ye soğutulmuştur. Yaklaşık olarak 50 mL 2-propanol, kristalleşmeye neden olacak şekilde damlatılarak eklenmiştir. Sulu karışım, Bileşiğin (I-S) bir HCl tuzunun bir hidratını sağlayacak şekilde filtrelenmiştir ve kurutulmuştur. Form E IPA/su solvent karışımlarının içinde sulu karışım haline getirildiğinde Form F aynı zamanda spontane olarak oluşturulmuştur. Form F, ŞEKİL 73'te gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine ve 25 ŞEKİL 74'te gösterildiği üzere düzensiz bir çubuk şeklindeki kristal habitüsüne sahip olmuştur. Form F'nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 75 ve ŞEKİL 76'da gösterilir. Ağırlıkça %5.0'lik TGA ağırlık kaybı, yaklaşık 83 °C'de geniş DSC endotermine karşılık gelmiştir ve aynı zamanda ağırlıkça %5.3 suyu gösteren Karl Fischer

sonucuna karşılık gelmiştir. Herhangi bir belirli teori ile sınırlandırılmaksızın Form F, bir hidrattır. Ölçülen su içeriği, HCI Bileşik (IS) tuzunun bir seskui-hidratının teorik su içeriği ile denktir. DSC termogramı aynı zamanda yaklaşık 217°C’de bir endoterm ve yaklaşık 250°C’de nihai ayrışma göstermiştir. Form F’nin ¹H-NMR spektrumu, önemli derecede degradasyon veya kalıntı solvent olmadan Bileşik (I-S) yapısı ile tutarlı olmuştur (ŞEKİL 77).

Form F’nin nem sorpsiyonu/desorpsiyonu, DVS tarafından belirlenmiştir ve sonuçlar, ŞEKİL 78’de kısaca açıklanır. Bağlı nem %0’dan 90 bağli neme arttırıldığında Form F, kuru kütleye göre %6.3’lük bir toplam kütle değışikliğı göstermiştir. Su içeriğı, suyun yaklaşık olarak 1.5~1.8 molar eşdeğeri karşılık gelecek şekilde, %10 ila 90 bağli nemde ağırlıkça %5.2 ila 6.3 arasında stabilize edilmiştir. Ağırlıkça %5.2’lik ani bir kütle değışikliğı, desorpsiyon sırasında %10-0 arasında bağli nemde gözlemlenmiştir. Adsorpsiyon/desorpsiyon döngülerine maruz kaldıktan sonra numunenin XRPD kırınım görüntüsü, materyalin başlangıçtaki Form F’den değışmediğini göstermiştir (ŞEKİL 79).

Form transfer deneyleri, Form F’nin IPA sulu karışımı içinde olduğunda Form A’ya dönüştüğünü göstermiştir (Tablo 5). Tablo 6’da listelenen rekabetçi sulu karışım deneyleri aynı zamanda Form F’nin çeşitli aköz/IPA karışımları içinde Form A’dan daha az stabil olduğunu göstermiştir. Form F’nin stabilitesini incelemek üzere bir Form F numunesi 120°C’ye ısıtılmıştır ve XRPD’ye yönelik analiz edilmiştir. Ortaya çıkan XRPD deseni, Form F ile tutarlıdır (ŞEKİL 80). Isıtılan numunenin TGA grafiğı, ağırlıkça %4.9 ağırlık kaybı göstermiştir (ŞEKİL 81), bu Form F’de beklenen su içeriğı ile tutarlıdır. Ayrıca bir Form F numunesi, 16 saat boyunca drierit içeren bir hazneye yerleştirilmiştir, ortaya çıkan katı, Form K olarak gösterilen benzersiz bir XRPD deseni sağlamıştır.

(G) Form G (Referans Örnek)

Form G, MeOH(MTBE içinde Form A’nın yeniden kristalleşmesinden elde edilmiştir. Form G, ŞEKİL 82’de gösterildiğı üzere bir kristalin XRPD desenine sahiptir. Desen, Form B ve Form H’ninkiler ile bazı benzerlikler göstermiştir ancak farklı bir solvat formu olduğü bulunmuştur. Form G’nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 83 ve ŞEKİL 84’te gösterilir. Başlangıçtaki ağırlıkça %1.9 TGA ağırlık kaybı, yaklaşık 60°C’de

geniş DSC geniş pike karşılık gelmiştir ve Form G’de yüzey suyu/solvent kaybına dayandırılmıştır. Ağırlıkça %12.3’lük ana TGA ağırlık kaybı, 199°C’de DSC endotermik pikine karşılık gelmiştir. ¹H-NMR spektrumu, Form G numunesine yönelik elde edilmiştir ve MTBE’nin yaklaşık olarak 0.5 molar eşdeğerini (veya ağırlıkça ~ %8.3) göstermiştir (ŞEKİL 85). Herhangi bir teori ile sınırlandırılmaksızın, Form G, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir MTBE solvatıdır.

(H) Form H (Referans Örnek)

Form H, MeOH/toluen içinde Form A’nın yeniden kristalleşmesinden elde edilmiştir. Form H, ŞEKİL 86’da gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine sahiptir. Desen, Form B ile bazı benzerlikler göstermiştir ve Form G ile neredeyse özdeştir ancak farklı bir solvat formu olduğu bulunmuştur. Form H’nin DSC ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 87 ve ŞEKİL 88’de gösterilir. Ağırlıkça %15.3’lük ana TGA ağırlık kaybı, 187°C’de DSC endotermik pike karşılık gelmiştir. ¹H-NMR spektrumu, Form H numunesine yönelik elde edilmiştir ve tolueinin (ŞEKİL 89) yaklaşık olarak 0.8 molar eşdeğerini (veya ağırlıkça ~%13.2) göstermiştir. Herhangi bir teori ile sınırlandırılmaksızın, Form H, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir toluen solvatıdır.

(I) Form I (Referans Örnek)

Form I, DMSO/MeCN veya DMSO/aseton içinde bir Form A’nın yeniden kristalleştirilmesi ile elde edilmiştir. Form I, ŞEKİL 90’da gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine sahiptir. Form I’nın Form A’ya dönüştüğü bulunmuştur. Kristalleşme deneyleri sırasında bazı Form I katıları, kalan DMSO’yu uzaklaştırmak amacıyla MeOAc ile yıkanmıştır. Ortaya çıkan katının XRPD deseni, Form A ile tutarlı olmuştur (ŞEKİL 91). Herhangi bir teori ile sınırlandırılmaksızın Form I, Bileşiğin (I-S) HCl tuzunun bir solvatıdır.

(J) Form J (Referans Örnek)

Form J, DMSO/THF içinde Form A’nın yeniden kristalleşmesinden elde edilmiştir. Form J, ŞEKİL 92’de gösterildiği üzere bir kristalin XRPD desenine sahiptir. Form J’nin DSC

ve TGA termogramları, sırasıyla ŞEKİL 93 ve 94'te gösterilir. Ağırlıkça %4.7'lik başlangıç TGA ağırlık kaybı, yaklaşık 70°C'de geniş DSC geniş pikine karşılık gelmiştir ve Form J'deki yüzey su/solvent kaybına dayandırılmıştır. Ağırlıkça %7.6 ve 10.3'lük TGA ağırlık kayıpları, sırasıyla 106 ve 127°C'de DSC endotermik piklere karşılık gelmiştir. Herhangi bir teori ile sınırlandırılmaksızın Form J, HCl tuzunun bir solvattır.

(K) Form K (Referans Örnek)

Form K, %0'a yakın bağıl nem koşulunda Form F'nin kurutulmasından elde edilmiştir. Detaylı olarak Form F numunesi, 16 saat boyunca drierit içeren bir hazneye yerleştirilmiştir. Ortaya çıkan katı, ŞEKİL 95'te gösterildiği üzere benzersiz bir XRPD deseni sağlamıştır. Formun ortam koşuluna maruz kaldıktan sonra Form F'ye dönüştüğünün gözlemlenmesi nedeniyle Form K mevcut değildir (ŞEKİL 96).

6.3 RASEMİK BİLEŞİĞİN (I) TUZLARI VE SOLVATLARI (Referans Örnek)

6.3.1 Serbest baz anhidrat

Bir viyal içinde ~ 50 mg rasemik Bileşik (I) ve ~250 µL asetonitril, 40°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, rasemik Bileşik (I) serbest baz anhidrat katılar sağlayacak şekilde filtrelenmiştir.

6.3.2 Serbest baz hidrat

Bir viyal içinde ~50 mg rasemik Bileşik (I) ve ~ 250 µL 1/1 asetonitril/su, 40°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, rasemik Bileşik (I) serbest baz hidrat katılar sağlayacak şekilde filtrelenmiştir.

6.3.3 Hidroklorid hidrat

Bir viyal içinde ~ 750 mg rasemik Bileşik (I) hidrokloridi ve ~15 mL 80/20 izopropanol/su, 50°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan

sulu karışım, rasemik Bileşik (I) hidroklorid hidrat katılar sağlayacak şekilde filtrelenmiştir.

6.3.4 Hidroklorid metanol solvat

5

Bir viyal içinde ~70 mg rasemik Bileşik (I) hidrokloridi ve 3-A moleküler elek üzerinde kurutulan 1 mL metanol eklenmiştir. Süspansiyon, 50°C'ye ısıtılmıştır, akabinde oda sıcaklığına soğutulmuştur. Ortaya çıkan sulu karışım, rasemik Bileşik (I) hidroklorid metanol solvatin yaş katılarını sağlayacak şekilde filtrelenmiştir. Ürün, ortam nemine maruziyet üzerine rasemik Bileşik (I) hidroklorid hidrata dönüştürülmüştür.

10

6.4 ANALİZLER

6.4.1 hPMBC içinde TNF α İnhibisyon Analizi

15

Normal donörlerden tek çekirdekli insan periferik kan hücreleri (hPBMC), Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, ABD) yoğunluk santrifüjlemesi ile elde edilir. Hücreler, %10'luk AB + insan serumu (Gemini Bio-products, Woodland, CA, ABD), 2 mM L-glutamin, 100 U/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin (Life Technologies) ile takviye edilmiş RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, ABD) içinde kültürlenir.

20

PBMC (2×10^5 hücre), 96 gözlü yassı tabanlı Costar doku kültürü plaklarına (Corning, NY, ABD) üç kopya halinde ekilmiştir. Hücreler, bileşiklerin varlığında veya yokluğunda 1 ng/ml oranında LPS (Salmonella abortus equi kökenli, Sigma Kat. No. L-1887, St. Louis, MO, ABD) ile uyarılır. Burada sağlanan bileşikler DMSO (Sigma) içinde çözülmüş ve diğer seyreltiler kullanımdan hemen önce kültür ortamında hazırlanır. Tüm analizlerdeki nihai DMSO konsantrasyonu yaklaşık %0.25'tir. Bileşikler hücrelere LPS uyarımından 1 saat önce eklenir. Hücreler 37°C sıcaklıkta %5'lik CO₂ altında 18-20 saat inkübe edilir ve akabinde süpernatantlar toplanır, kültür ortamı ile seyreltilir ve TNF- α düzeyleri için ELISA (Endogen, Boston, MA, ABD) ile analiz edilir. IC₅₀ değerleri, değişken eğim (GraphPad Prism v3.02) sağlayan non-lineer regresyon, sigmoidal doz-yanıtı (tavanı %100'e ve tabanı %0'a dayanır) kullanılarak hesaplanır.

30

6.4.2 T Hücreleri tarafından IL-2 ve MIP-3 α Üretimi

PBMC bir inkübatörde 37°C'de %5 CO₂ altında her 10 cm'lik doku kültürü plağı için 1 x 10⁸ PBMC, 10 ml komplet ortam (%10'luk ısıyla etkisizleştirilmiş fetal bovin serumu, 2 mM L-glutamin, 100 U/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin ile takviye edilmiş RPMI 1640) içerisine yerleştirilerek 30-60 dakikada bağlı monositlerden arındırılır. Kap, bağlı olmayan tüm PBMC'yi uzaklaştırmak üzere ortam ile yıkanır. T hücreleri, her 1 x 10⁸ bağlanmamış PBMC için aşağıdaki antikor (Pharmingen) ve Dynabead (Dyna) karışımı kullanılarak negatif seleksiyon ile saflaştırılır: 0.3 ml Sheep anti-mouse IgG kürecik, 15 µl anti-CD16, 15 µl anti-CD33, 15 µl anti-CD56, 0.23 ml anti-CD19 kürecik, 0.23 ml anti-HLA sınıf II kürecik ve 56 µl anti-CD14 kürecik. Hücreler ve kürecik/antikor karışımı 4°C'de 30-60 dakika boyunca baş aşağı döndürülür. Saflaştırılan T hücreleri bir Dynal mıknatısı kullanılarak küreciklerden uzaklaştırılır. Tipik verim, akım sitometrisine göre yaklaşık %50 T hücresi, %87-95 CD3⁺ olmaktadır.

96 gözlü yassı tabanlı doku kültürü plakları, PBS içinde 5 µg/ml'lik anti-CD3 antikorunu OKT3 ile 100 µl/göz oranında kaplanır, 37°C'de 3-6 saat inkübe edilir, akabinde T hücreleri eklenmeden hemen önce komplet ortam ile 100 µl/göz oranında yıkanır. Bileşikler 96 gözlü yuvarlak tabanlı bir doku kültürü plağında nihai olarak 20 kere seyreltilir. Son konsantrasyonlar yaklaşık 10 µM ila yaklaşık 0.00064 µM'dır. Burada sağlanan 10 mM'lık bir bileşikler stoku, %2 DMSO içinde 200 µM'lık ilk x20'lik seyrelti için 1:50 oranında tamamen seyreltilir ve %2 DMSO içinde 1:5 oranında seri şekilde seyreltilir. Bileşiğin her 200 µL kültür için 10 µL miktarında eklenmesi sonucunda %0.1'lik bir nihai DMSO konsantrasyonu elde edilir. Kültürler 37°C'de %5 CO₂ altında 2-3 gün inkübe edilir ve süpernatantlar IL-2 ve MIP-3 α için ELISA (R&D Systems) ile analiz edilir. IL-2 ve MIP-3 α düzeyleri, burada sağlanan bir bileşiğin bir miktarının varlığında üretilen miktara göre normalize edilir ve EC₅₀ değerleri, değişken eğim (GraphPad Prism v3.02) sağlayan non-lineer regresyon, sigmoidal doz-yanıtı (tavanı %100'e ve tabanı %0'a dayanır) kullanılarak hesaplanır.

6.4.3 Hücre Proliferasyon Analizi

Hücre hatları (*örneğin*, Namalwa, MUTZ-5, UT-7 ve çeşitli NHL hücre hatları), Deutsche

Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Almanya) firmasından temin edilir. KG-1 hücre hattı, American Type Culture Collection (Manassas, VA, ABD) kurumundan sağlanır. ³H-timidin katılımıyla gösterilen hücre proliferasyonu tüm hücre hatlarında şu şekilde ölçülür.

5

Hücreler 96 gözlü plaklara ortam içerisinde 6000 hücre/göz oranında ekilir. Hücreler bir nemlendirilmiş inkübatörde %5'lik CO₂ altında 37°C'de üç kopya halinde %0.25'lik nihai DMSO konsantrasyonu sağlayacak şekilde bileşiklerle 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 ve 0 µM oranında 72 saatlik ön muameleye tabi tutulur. Akabinde her bir göze bir mikroküri ³H-timidin (Amersham) ilave edilir ve hücreler yeniden nemlendirilmiş bir inkübatörde 37°C'de %5 CO₂ altında 6 saat inkübe edilir. Hücreler bir hücre toplayıcı (Tomtec) kullanılarak UniFilter GF/C filtre plaklarının (Perkin Elmer) üzerinde toplanır ve plaklar gece boyunca kurumaya bırakılır. Microscint 20 (Packard) (25 µl/göz) eklenir ve plaklar TopCount NXT (Packard) içerisinde analiz edilir. Her bir göz bir dakika sayılır.

10

15

Hücre proliferasyonu inhibisyon yüzdesi, tüm üç kopyanın ortalaması alınıp DMSO kontrolüne (%0 inhibisyon) göre normalize edilmesi yoluyla hesaplanır. Her bir hücre hattındaki her bir bileşik üç ayrı deneyde test edilir. Nihai IC₅₀ değerleri, değişken eğim sağlayan (GraphPad Prism v3.02) non-lineer regresyon, sigmoidal doz-yanıtı (tavanı %100'e ve tabanı %0'a dayanır) kullanılarak hesaplanır.

20

6.4.4 İmmünopresipitasyon ve İmmünoblot

Hücreler (örneğin, çeşitli NHL hücre hatları), DMSO ile veya burada sağlanan bir bileşiğin bir miktarı ile 1 saat muamele edilir, akabinde 10 U/ml Epo (R&D Systems) ile 30 dakika uyarılır. Hücre lizatları hazırlanır veya Epo reseptörü Ab ile immün presipitasyona tabi tutulur veya SDS-PAGE ile hemen ayrılır. İmmün blotlar ise Akt, fosfo-Akt (Ser473 veya Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, aktin ve IRF-1 Abs ile problanır ve ImageQuant yazılımı (Molecular Dynamics) kullanılarak bir Storm 860 Imager üzerinde analiz edilir.

25

30

6.4.5 Hücre Döngüsü Analizi

Hücreler, DMSO ile veya burada sağlanan bir bileşiğin bir miktarı ile gece boyunca

muamele edilir. Hücre döngüsüne yönelik propidyum iyodür boyaması, üretici firmanın talimatları doğrultusunda CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) ile gerçekleştirilir. Hücreler boyamadan sonra ModFit LT yazılımı (Becton Dickinson) kullanılarak bir FACSCalibur akım sitometrisi ile analiz edilir.

5

6.4.6 Apoptoz Analizi

Hücreler DMSO ile veya burada sağlanan bir bileşiğin bir miktarı ile çeşitli zaman noktalarında muamele edilir ve akabinde anneksin-V yıkama tamponu (BD Biosciences) ile yıkanır. Hücreler anneksin-V bağlayıcı protein ve propidyum iyodür (BD Biosciences) ile 10 dakika inkübe edilir. Numuneler akım sitometrisiyle analiz edilir.

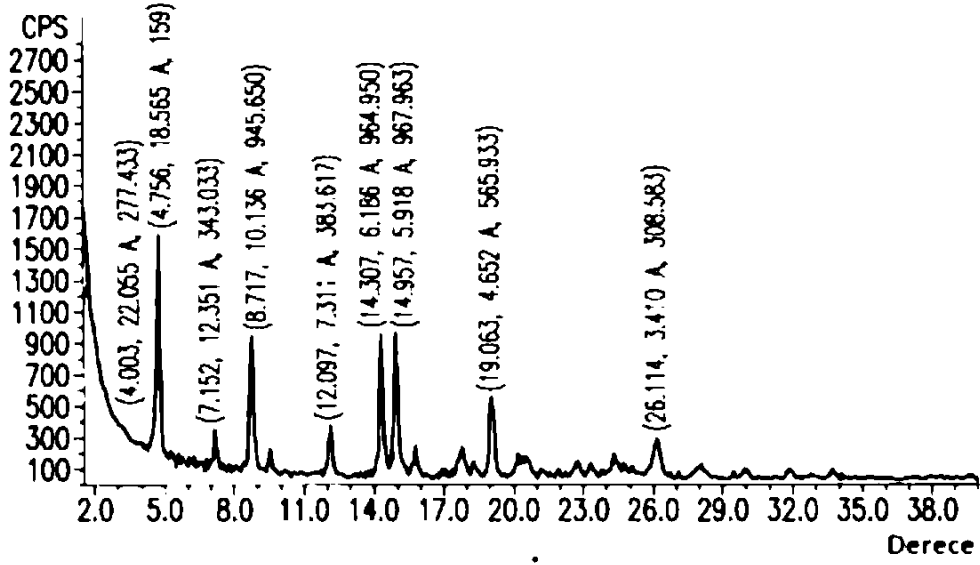
10

6.4.7 Lusiferaz Analizi

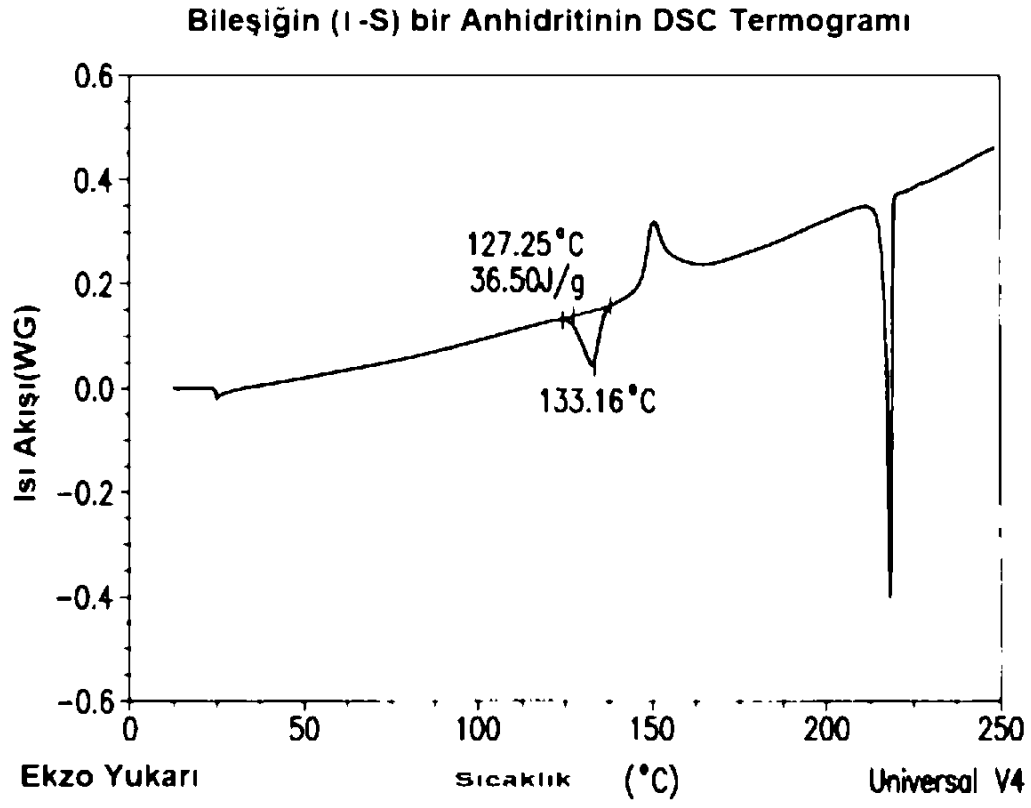
Namalwa hücreleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda her 1×10^6 hücre için 4 µg AP1-lusiferaz (Stratagene) ve 3 µl Lipofectamine 2000 (Invitrogen) reaktifi ile transfekte edilir. Hücreler transfeksiyondan altı saat sonra DMSO ile veya burada sağlanan bir bileşiğin bir miktarı ile muamele edilir. Lusiferaz aktivitesi, lusiferaz liziz tamponu ve substrat (Promega) kullanılarak test edilir ve bir lüminometre (Turner Designs) ile ölçülür.

15

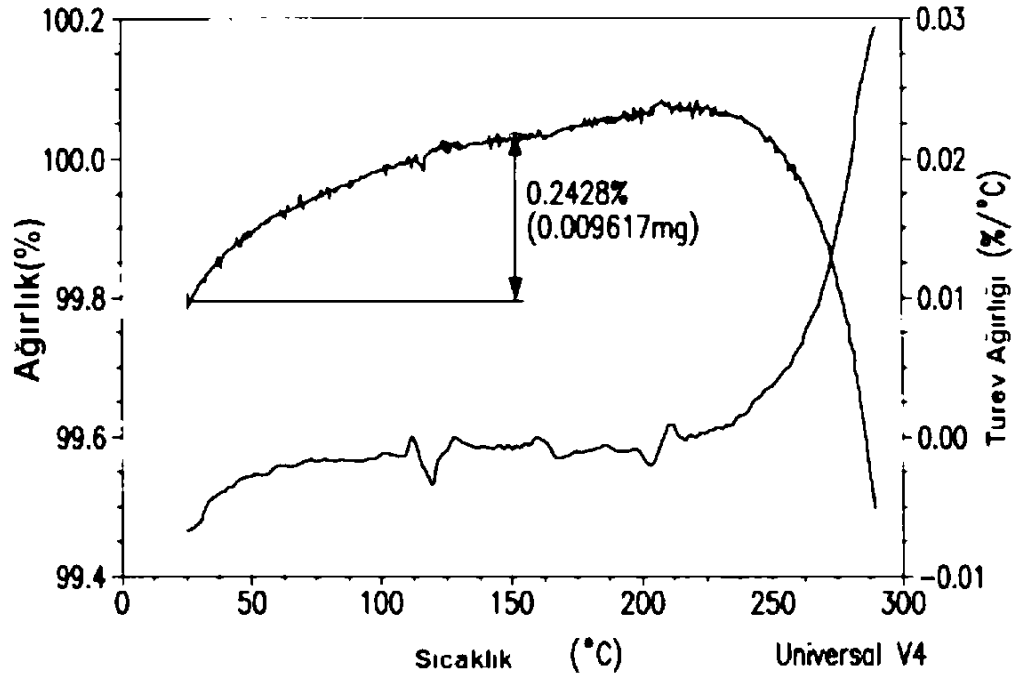
Bileşğin (I-S) bir Anhidritinin XRPD Deseni



ŞEKİL 1

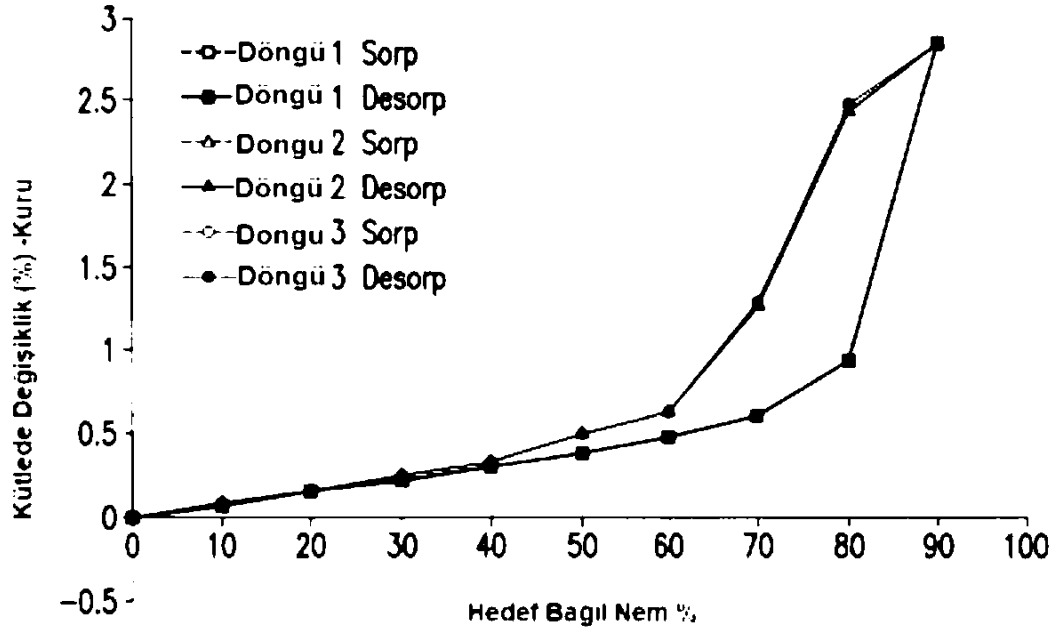
**ŞEKİL 2**

Bileşiğin (I-S) bir Anhidritinin TGA Termogramı



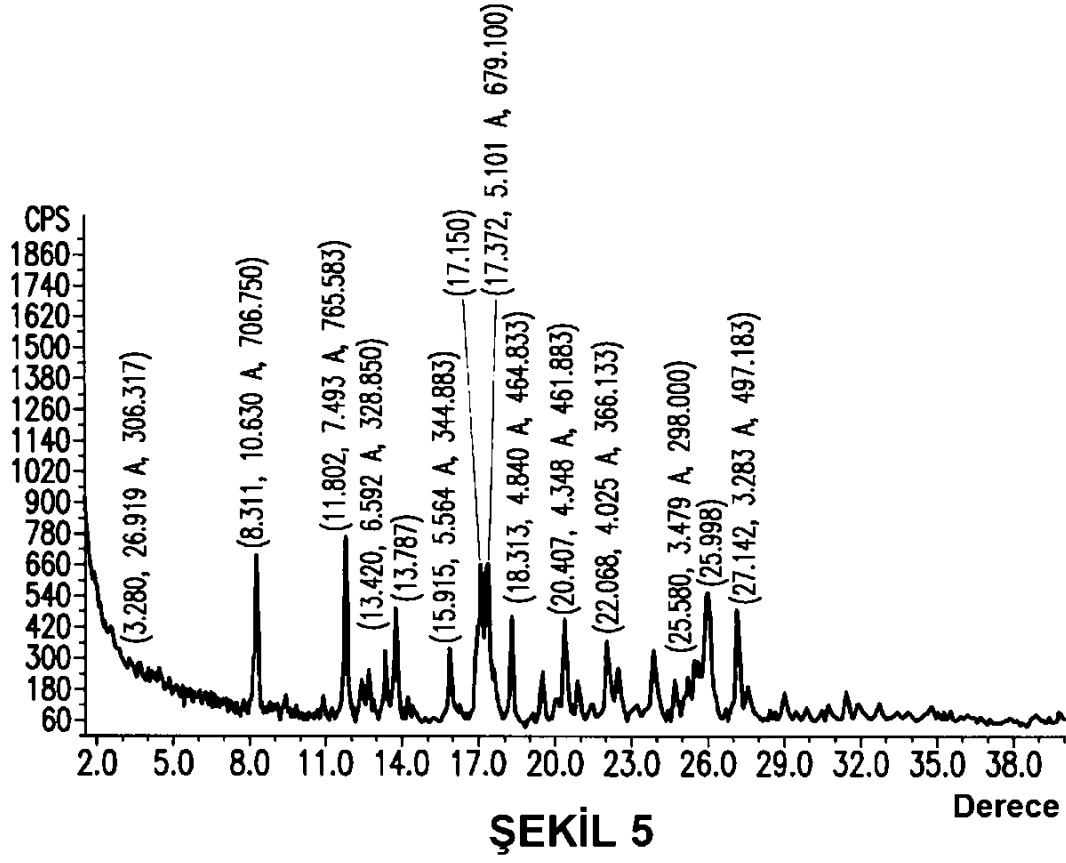
ŞEKİL 3

Bileşimin (I-S) bir Anhidritinin DVS Grafiği

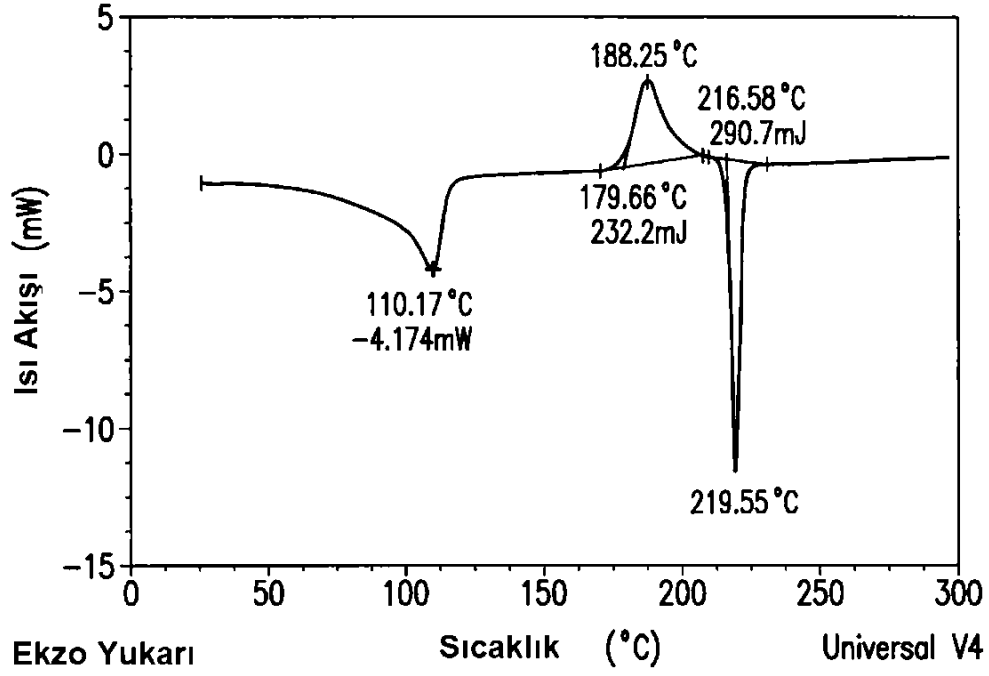


ŞEKİL 4

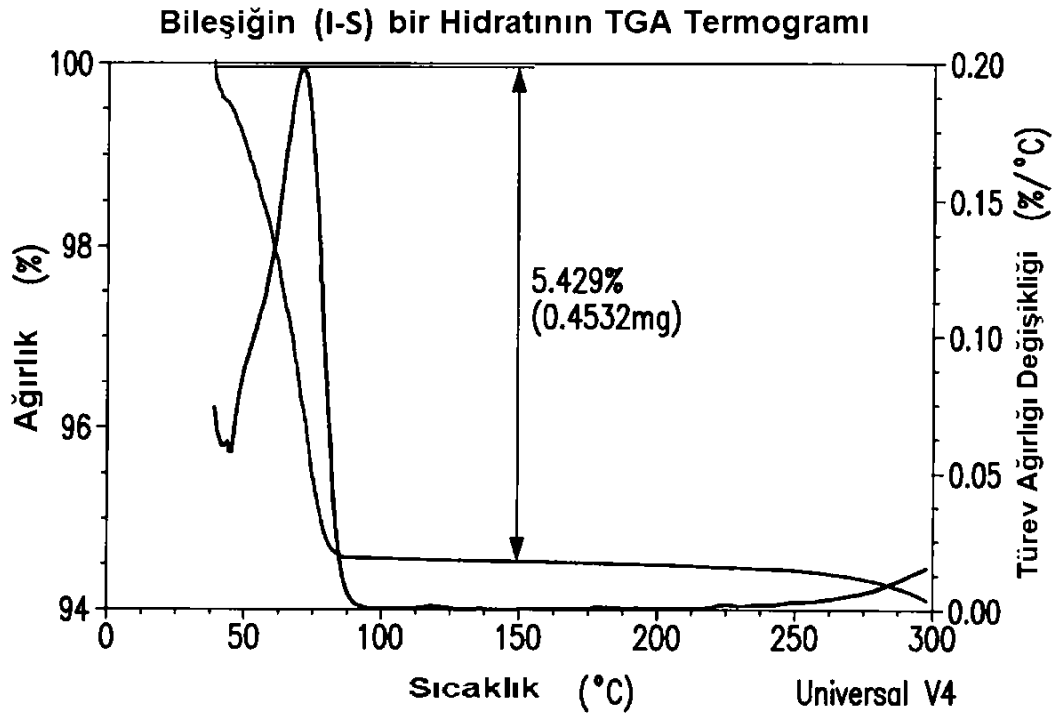
Bileşğin (I-S) bir Hidratının XPRD Deseni



Bileşğin (I-S) bir Hidratının DSC Termogramı

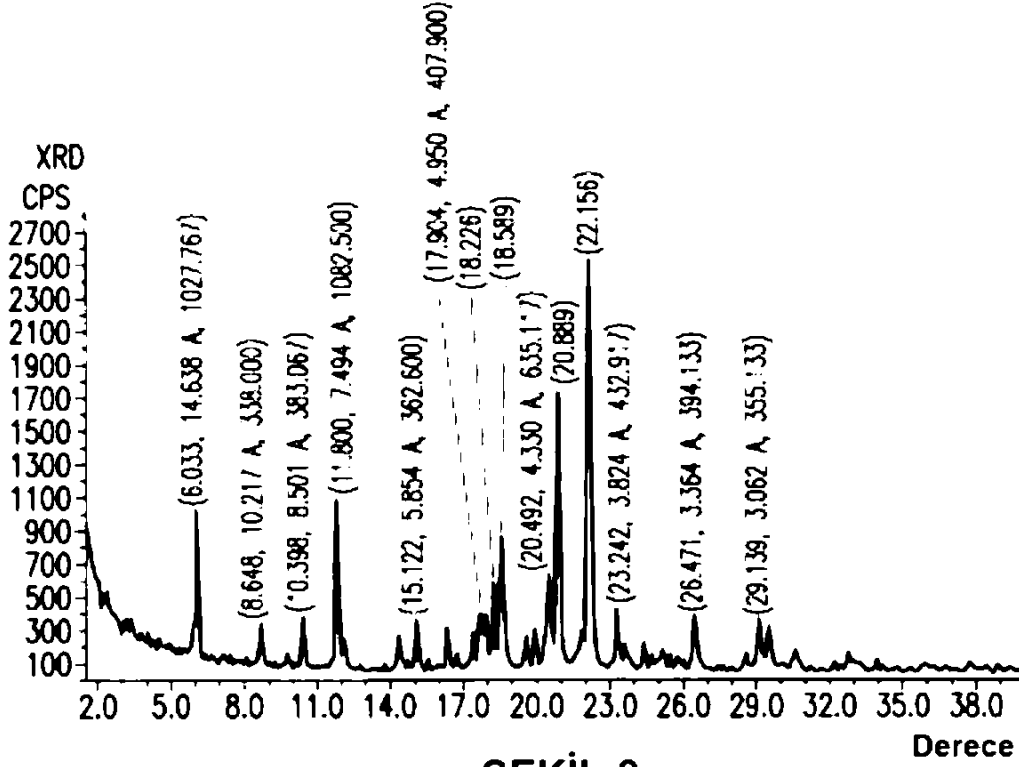


ŞEKİL 6

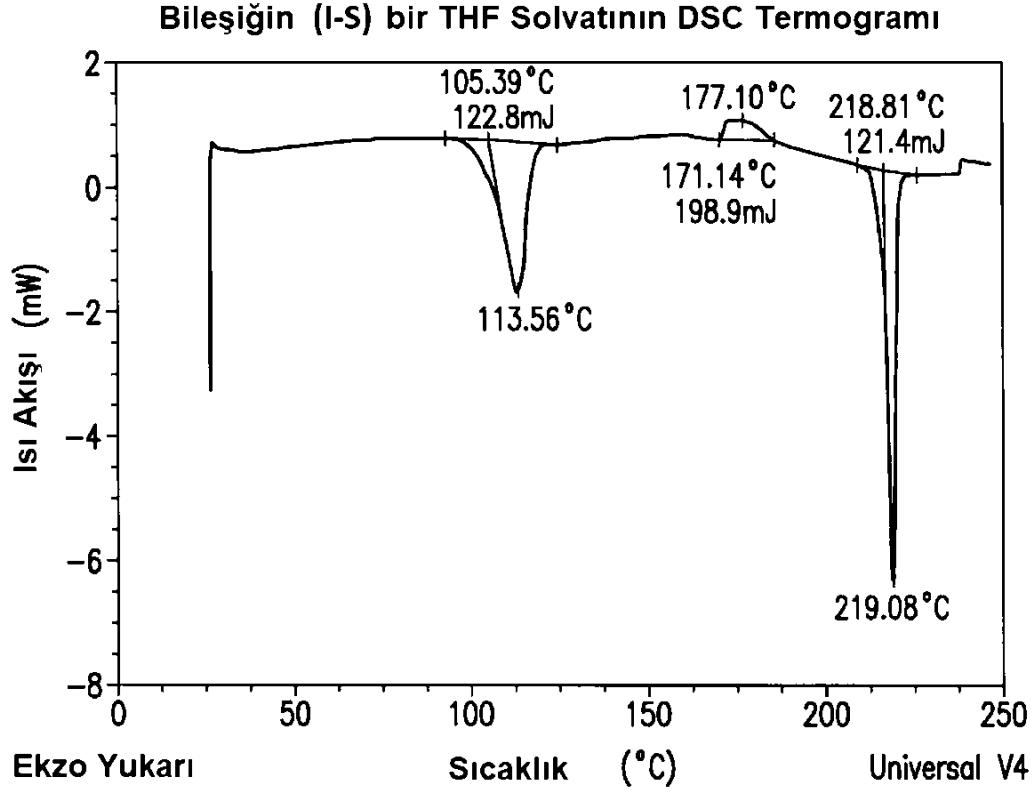


ŞEKİL 7

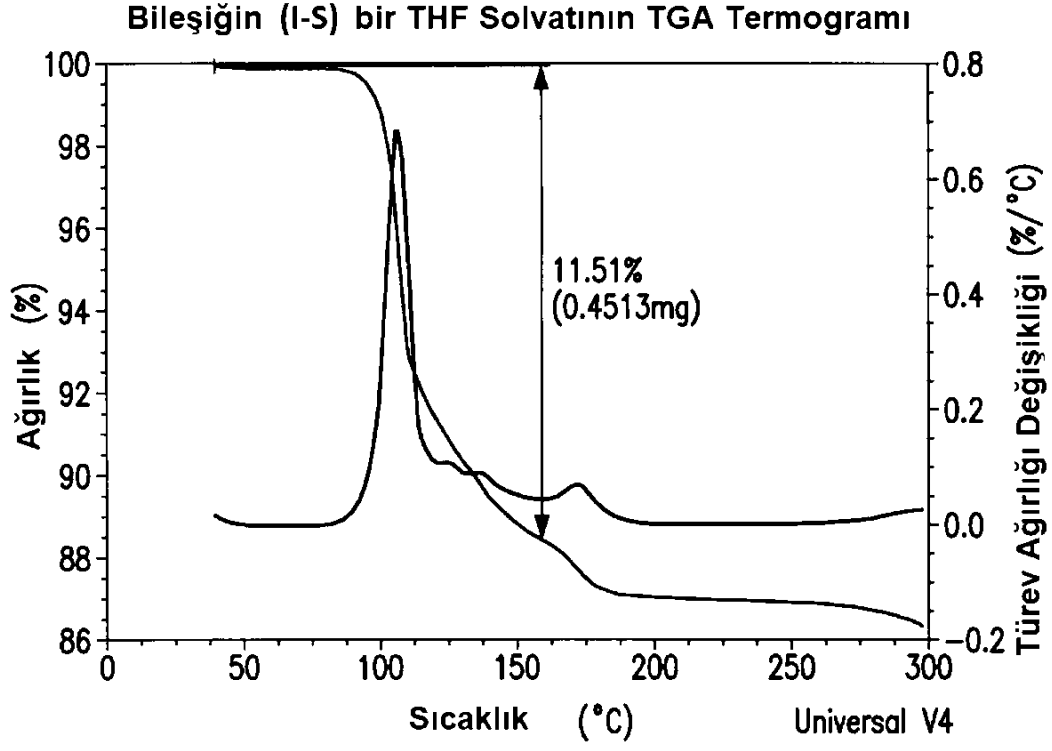
Bileşğin (I-S) bir THF Solvatının XRPD Deseni



ŞEKİL 8

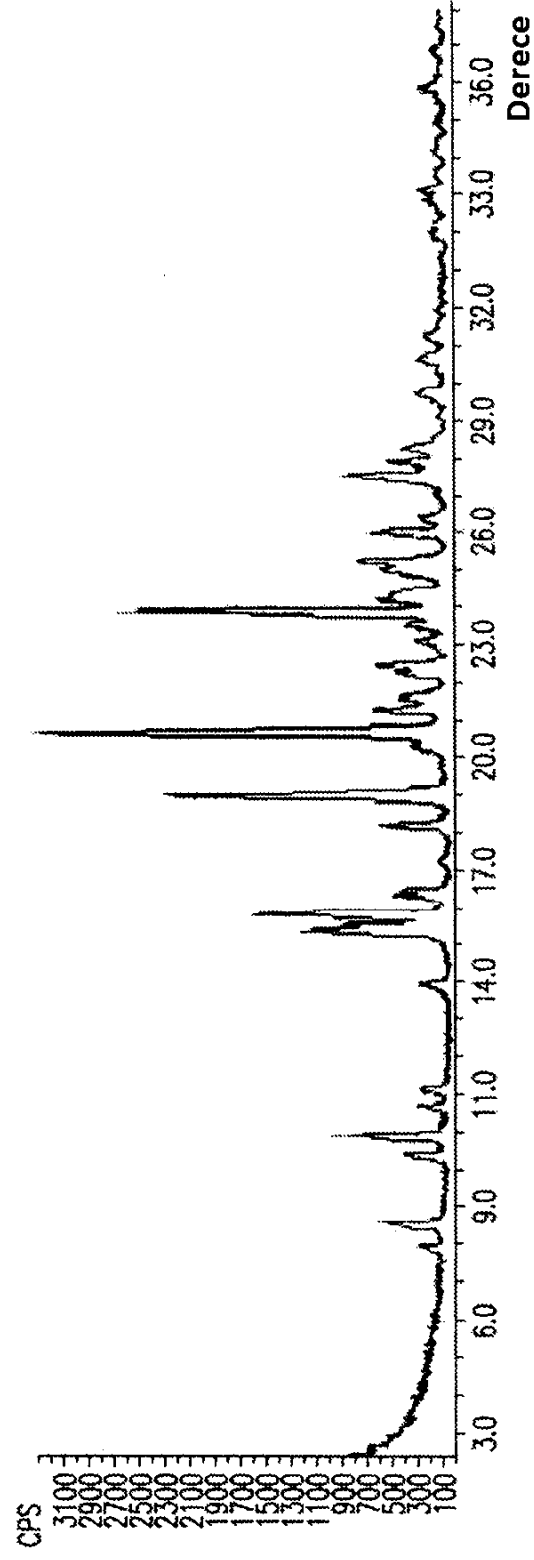


ŞEKİL 9

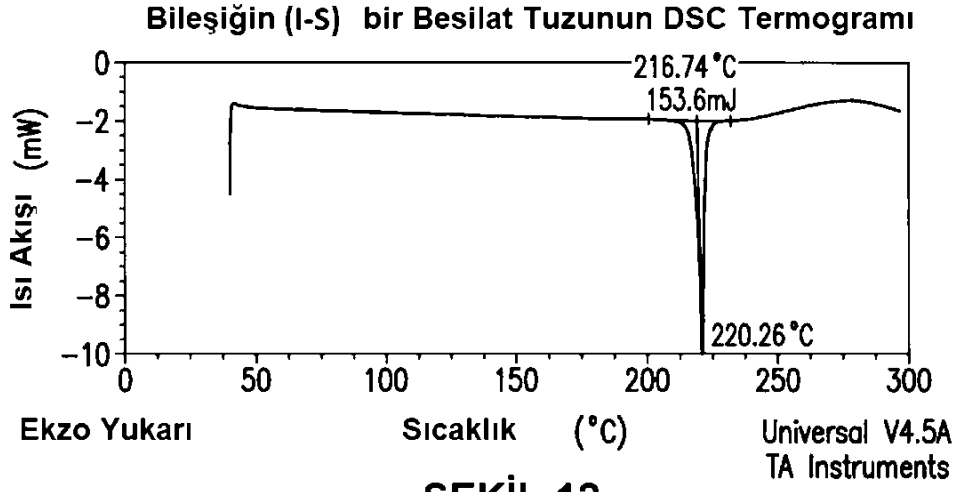


ŞEKİL 10

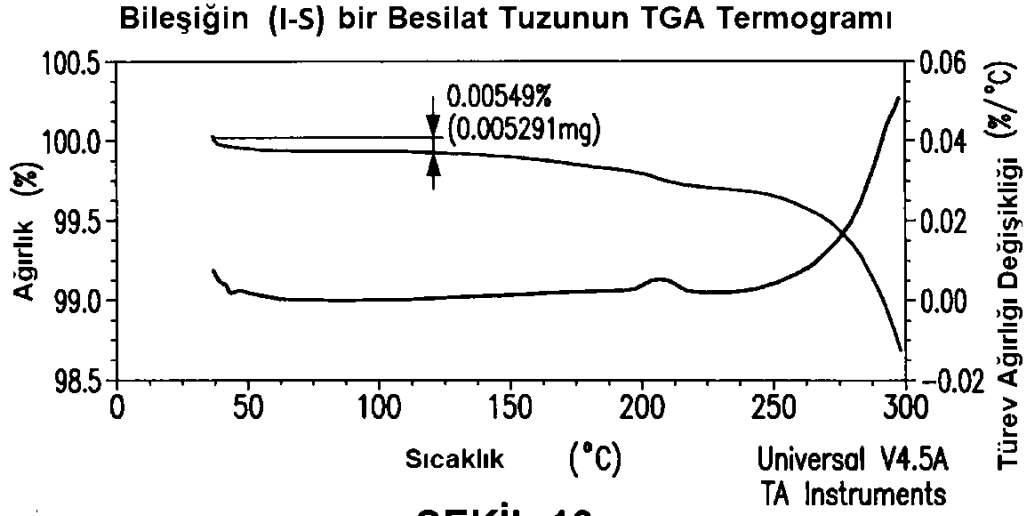
Bileşğin (I-S) bir Besilat Tuzunun XRPD Deseni



ŞEKİL 11

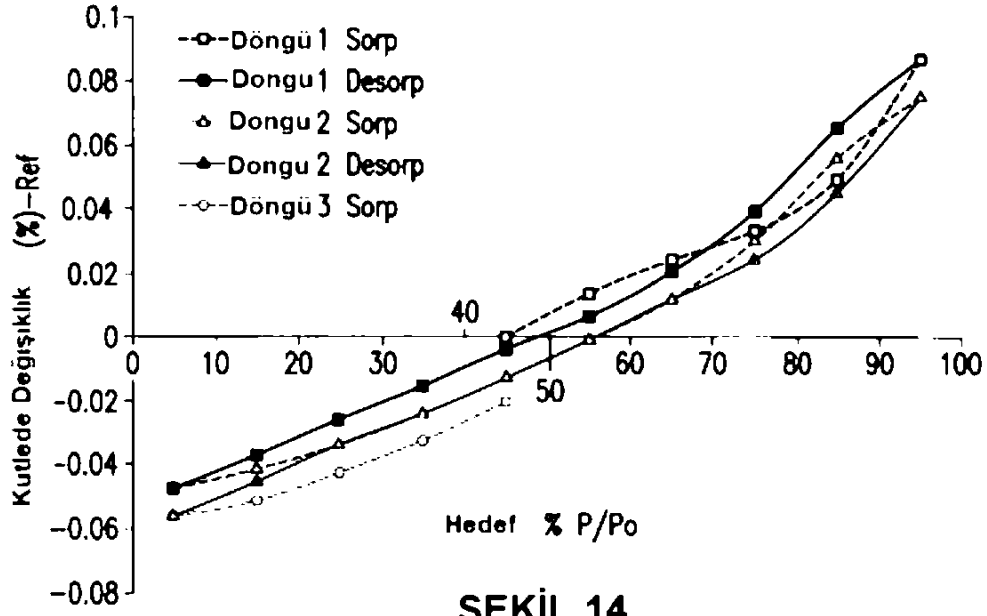


ŞEKİL 12

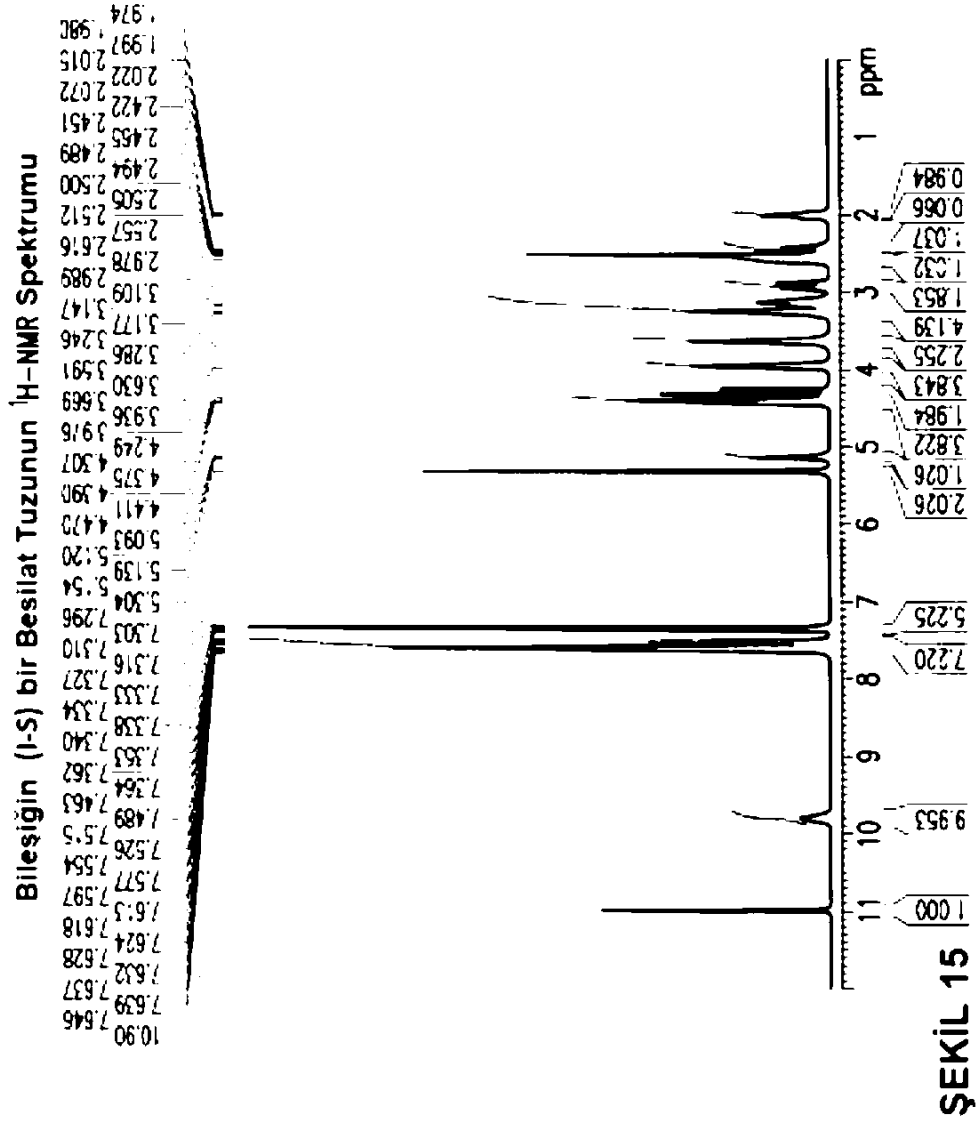


ŞEKİL 13

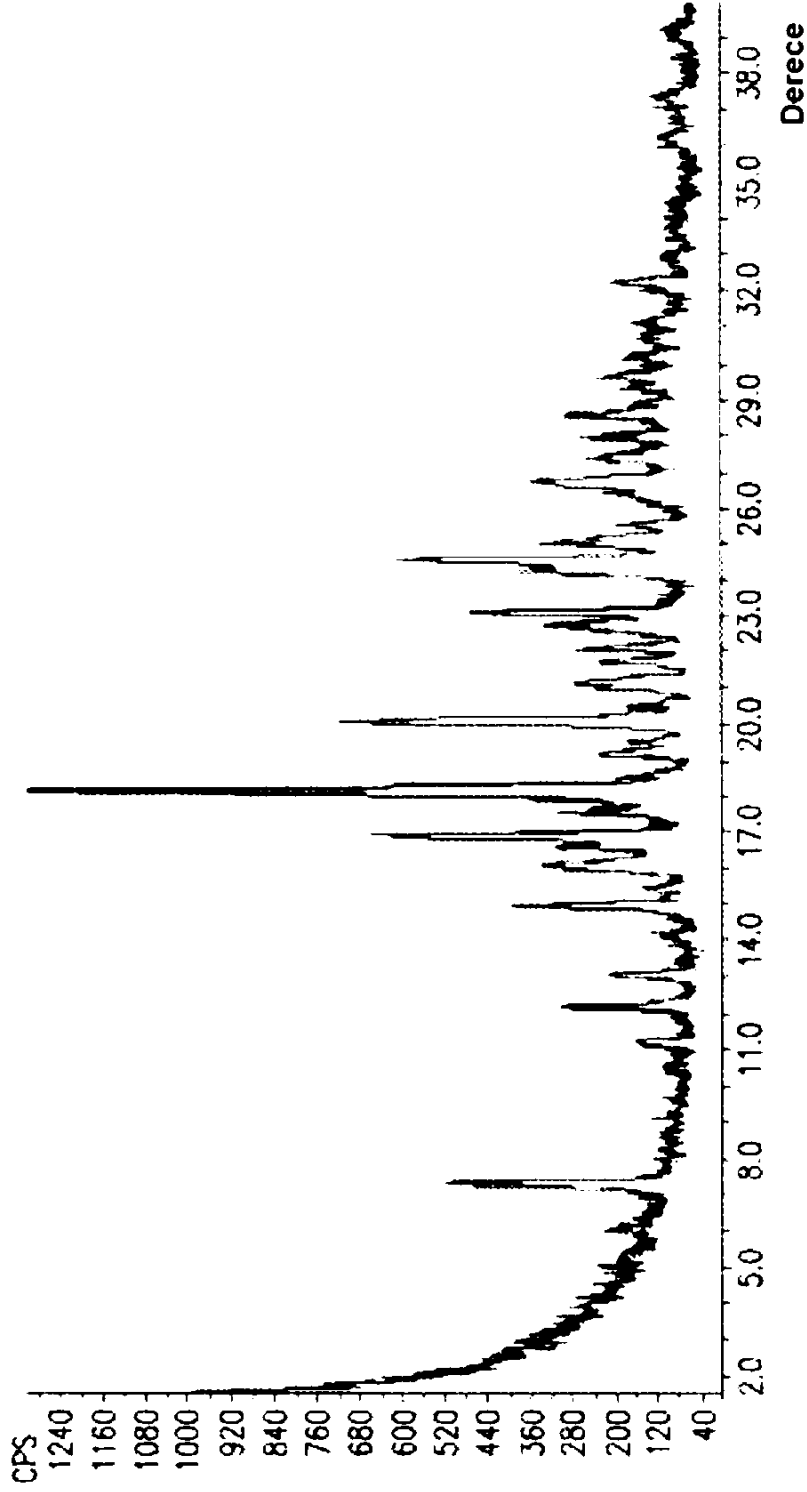
Bileşimin (I-S) bir Besilat Tuzunun DVS İzoterm Grafiği



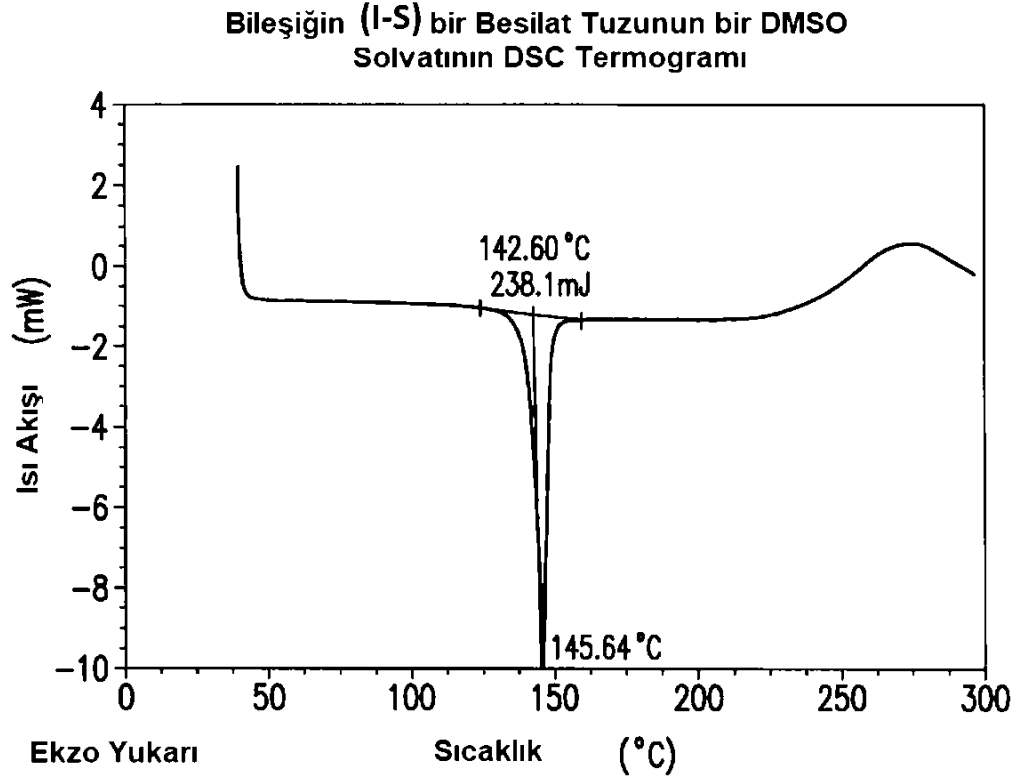
ŞEKİL 14

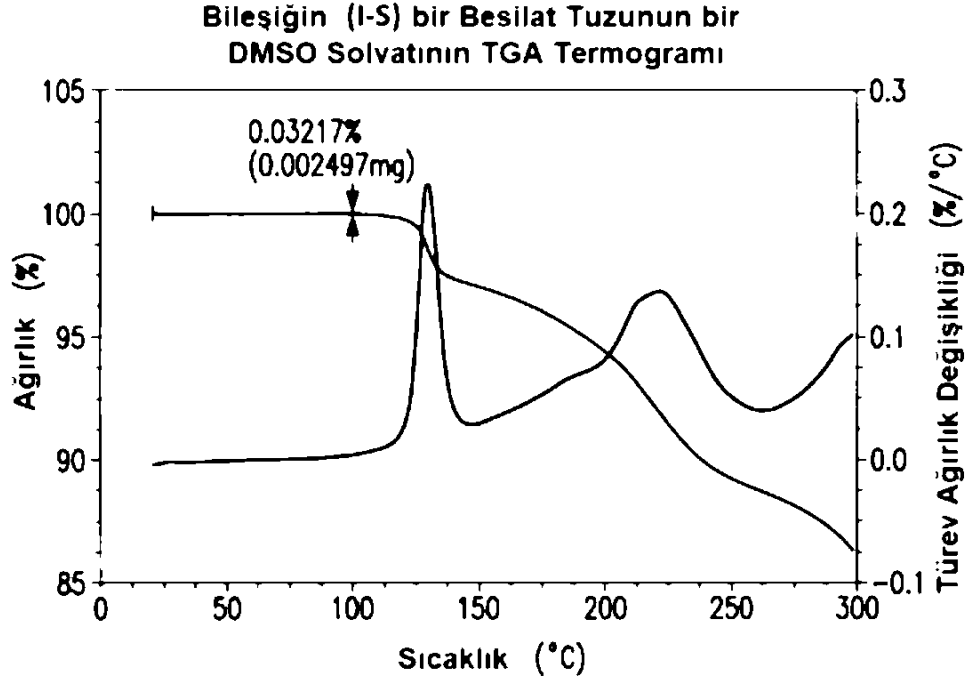


Bileşğin (I-S) bir Besilat Tuzunun bir DMSO Solvatının XRPD Deseni

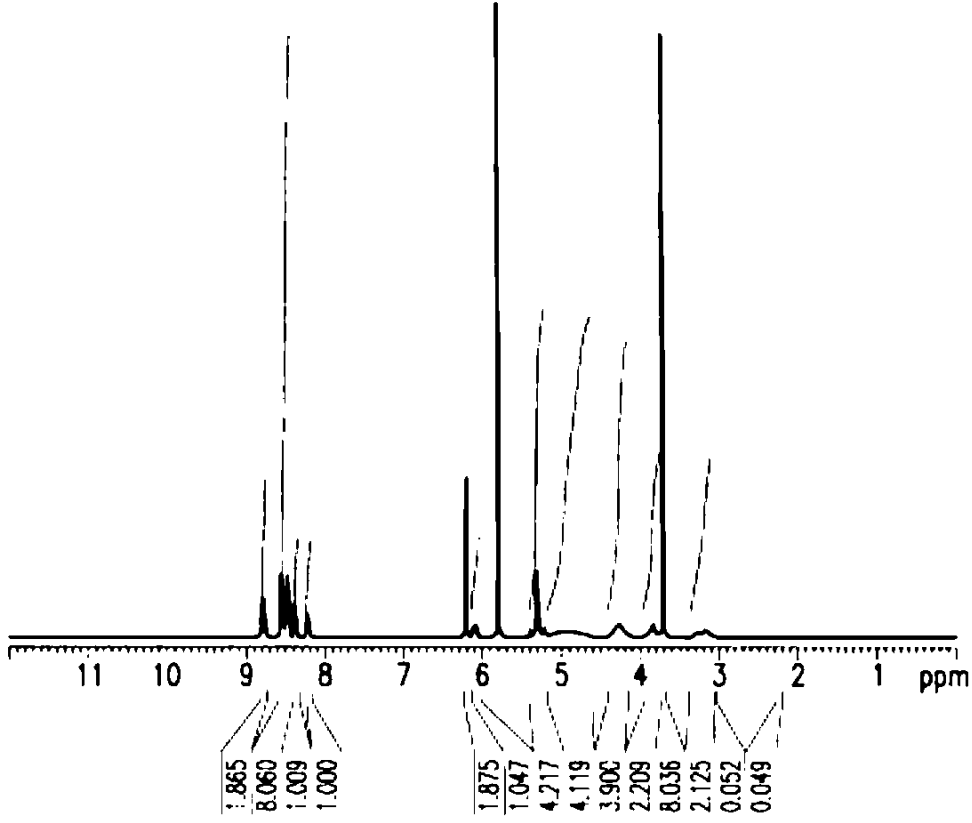


ŞEKİL 16



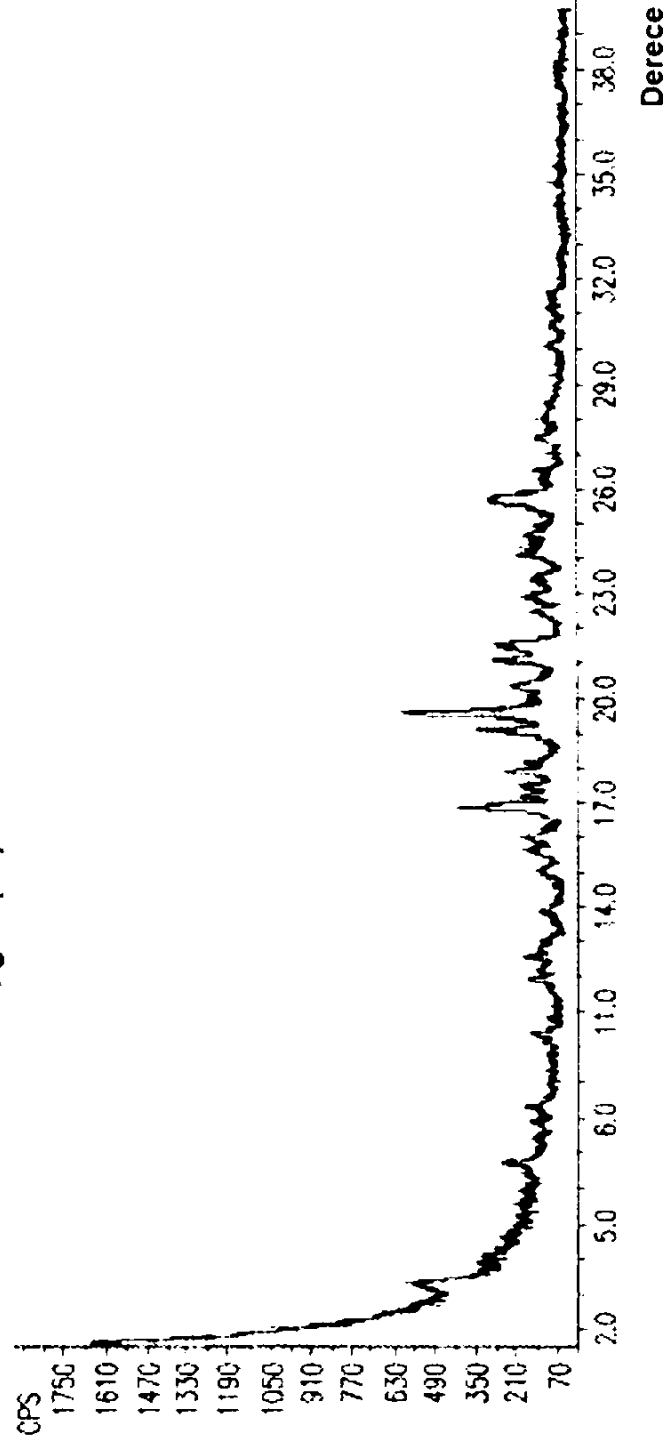
**ŞEKİL 18**

Bileşğin (I-S) bir Besilat Tuzunun bir DMSO Solvatının ^1H -NMR Spektrumu



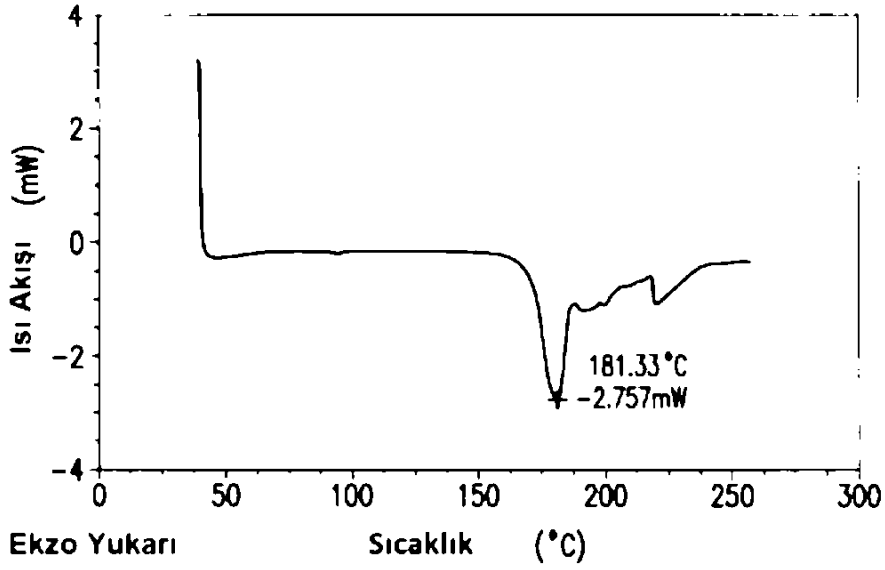
ŞEKİL 19

Bileşğin (I-S) bir D-Tartrat Tuzunun XRPD Deseni



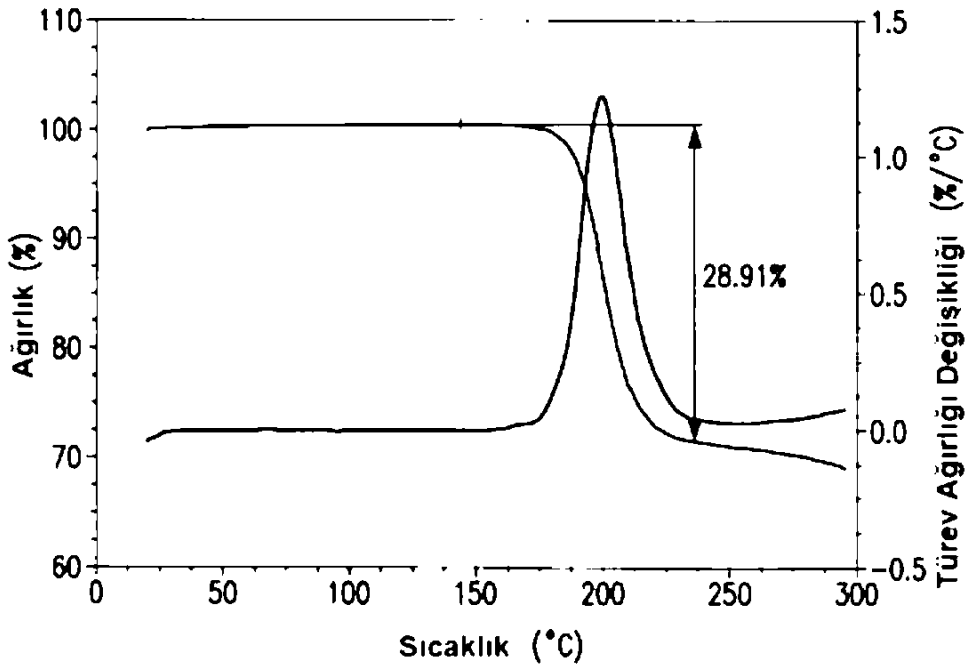
ŞEKİL 20

Bileşğin (I-S) bir D-Tartrat Tuzunun DSC Termogramı



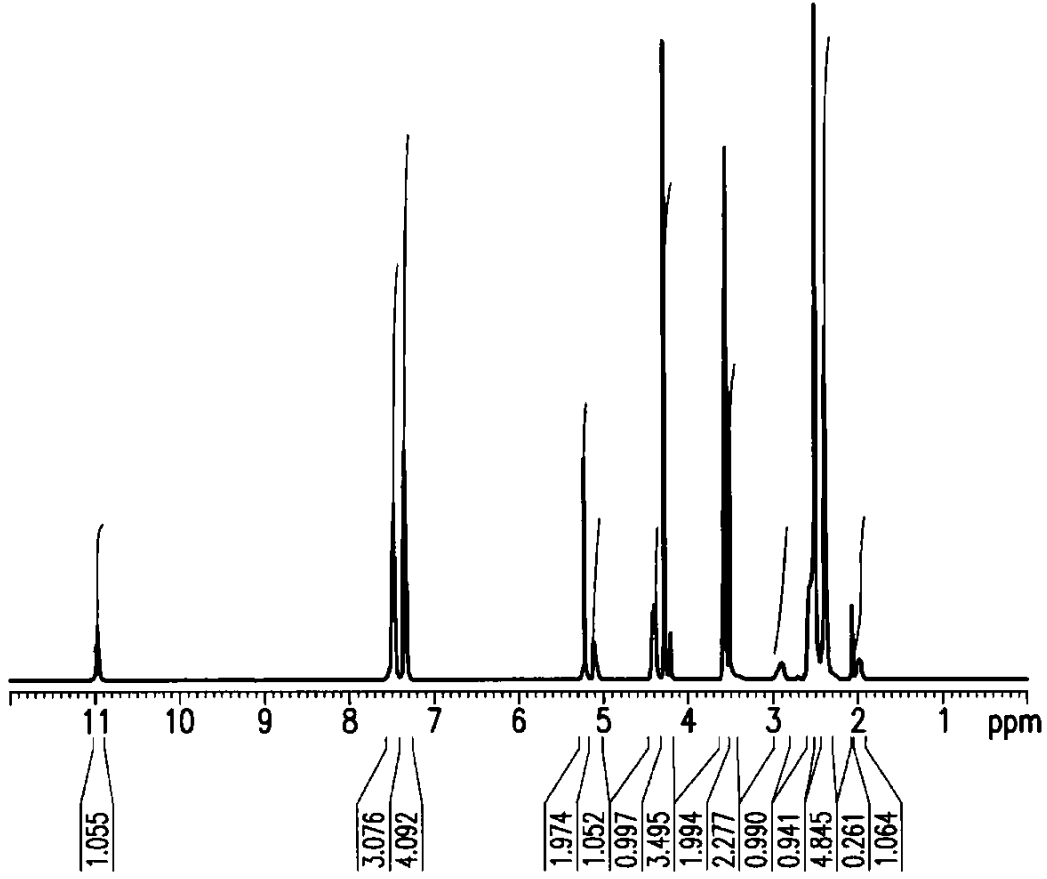
ŞEKİL 21A

Bileşğin (I-S) bir D-Tartrat Tuzunun TGA Termogramı



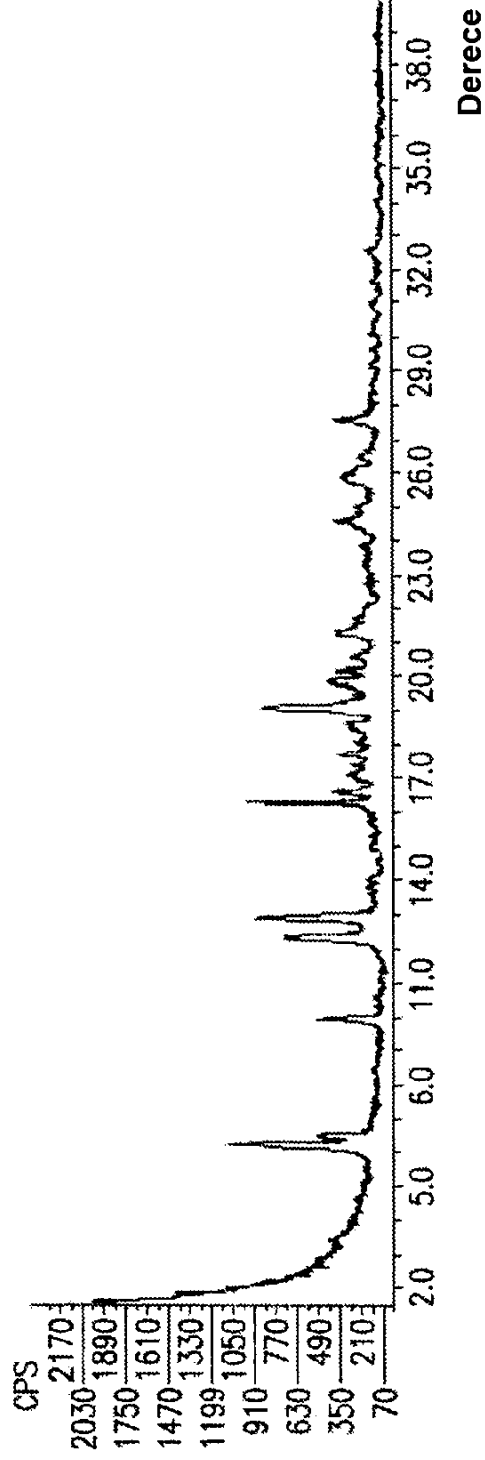
ŞEKİL 21B

Bileşğin (I-S) bir D-Tartrat Tuzunun ^1H -NMR Spektrumu

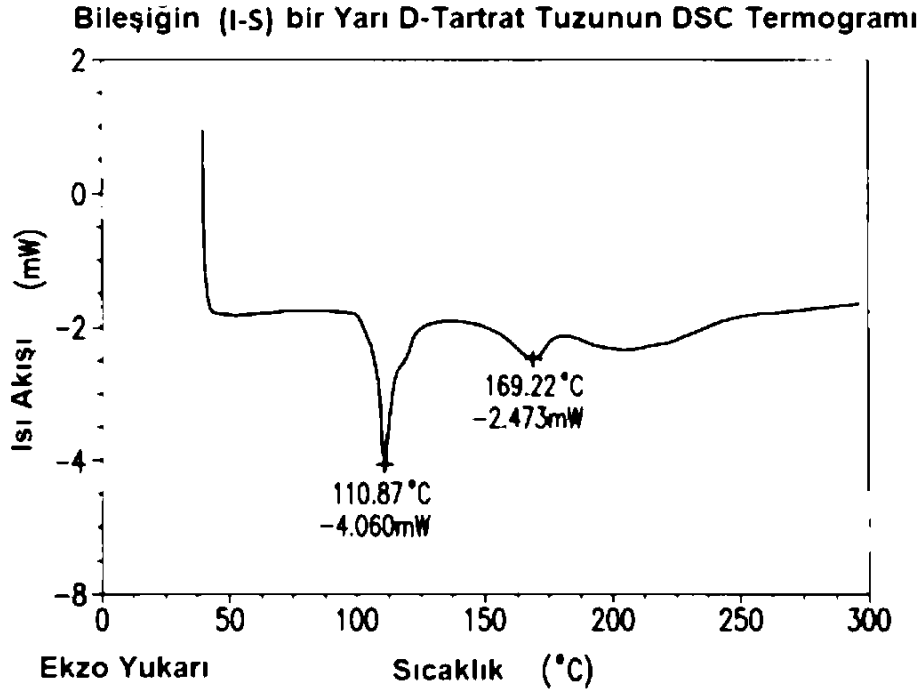


ŞEKİL 22

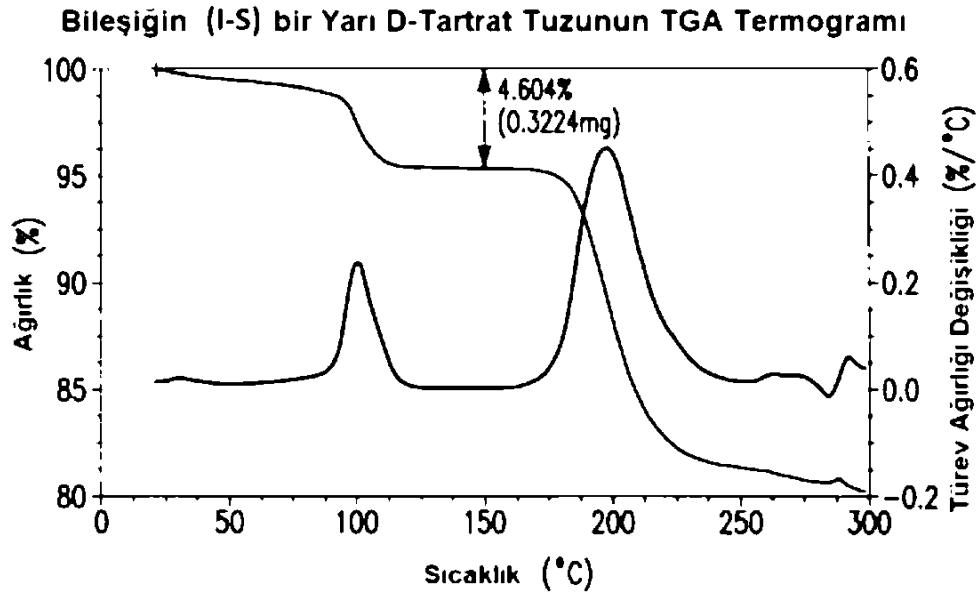
Bileşğin (I-S) bir Yarı D- Tartrat Tuzunun XRPD Deseni



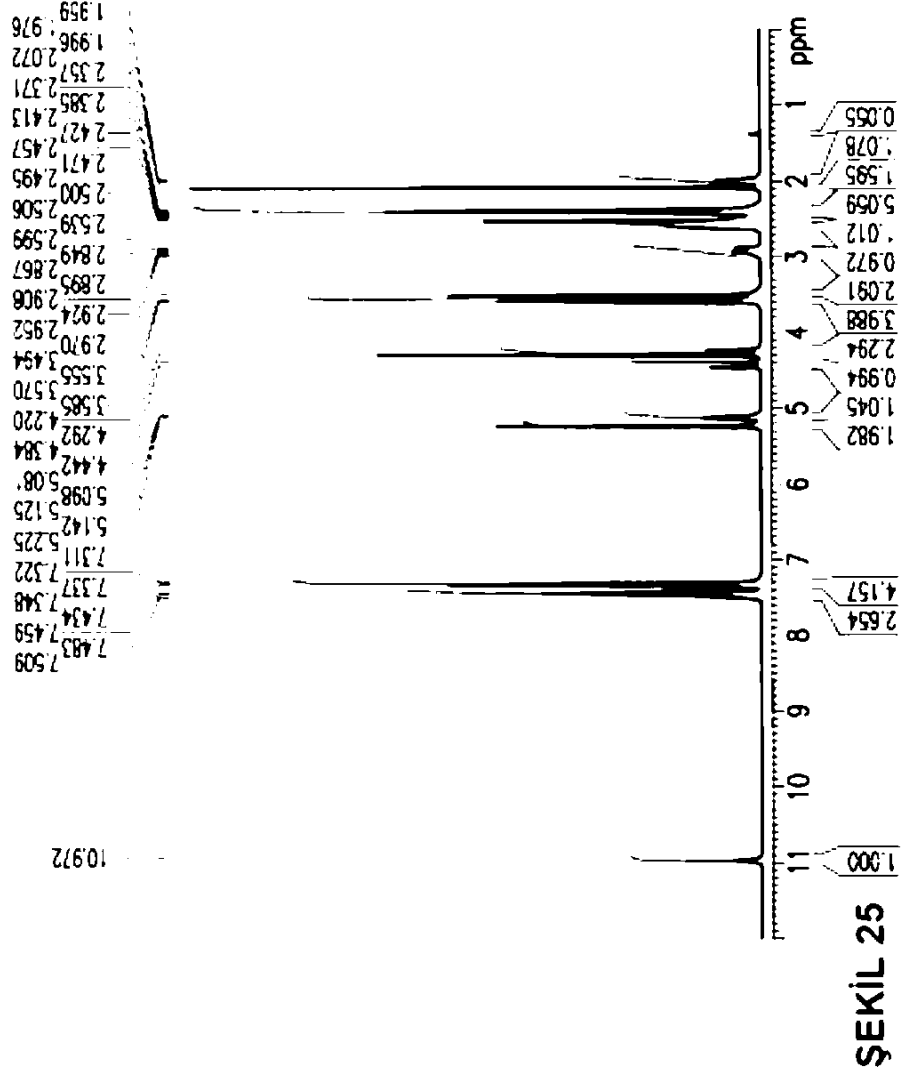
ŞEKİL 23



ŞEKİL 24A

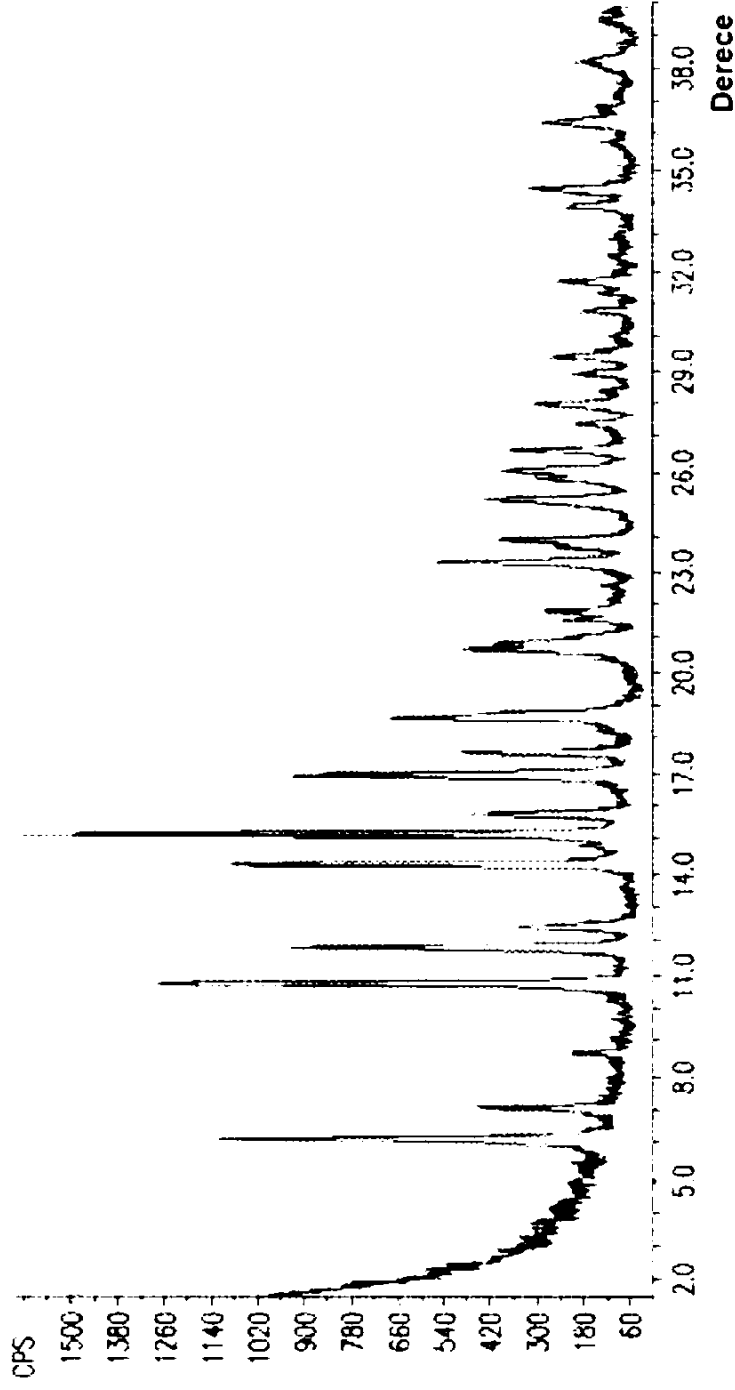


ŞEKİL 24B

Bileşğin (l-S) bir Yarı D-Tartrat Tuzunun ¹H-NMR Spektrumu

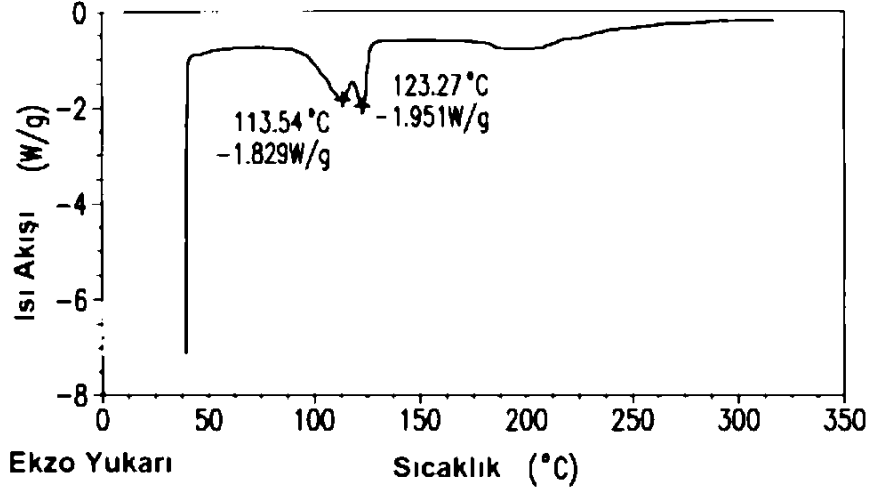
ŞEKİL 25

Bileşğin (I-S) bir L-Tartrat Tuzunun XRPD Deseni



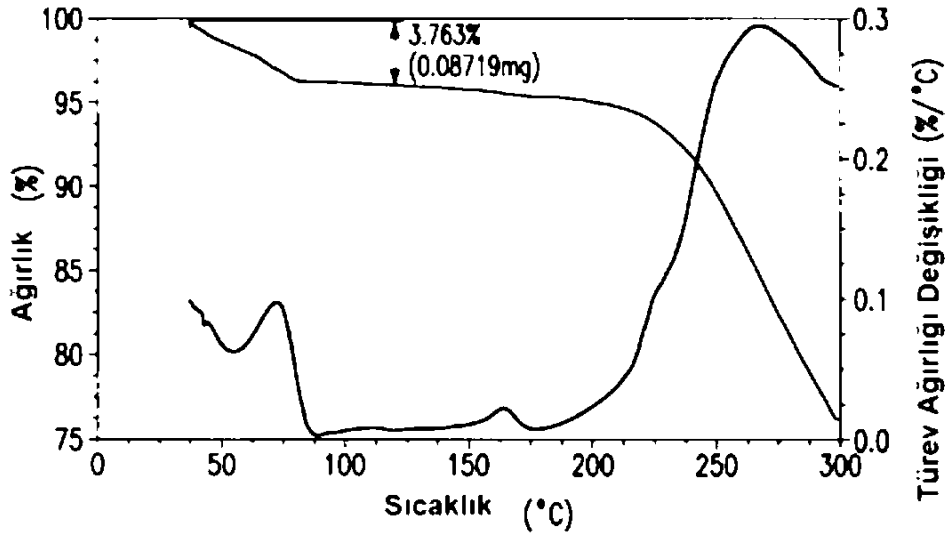
ŞEKİL 26

Bileşiğin (I-S) bir L-Tartrat Tuzunun DSC Termorgramı

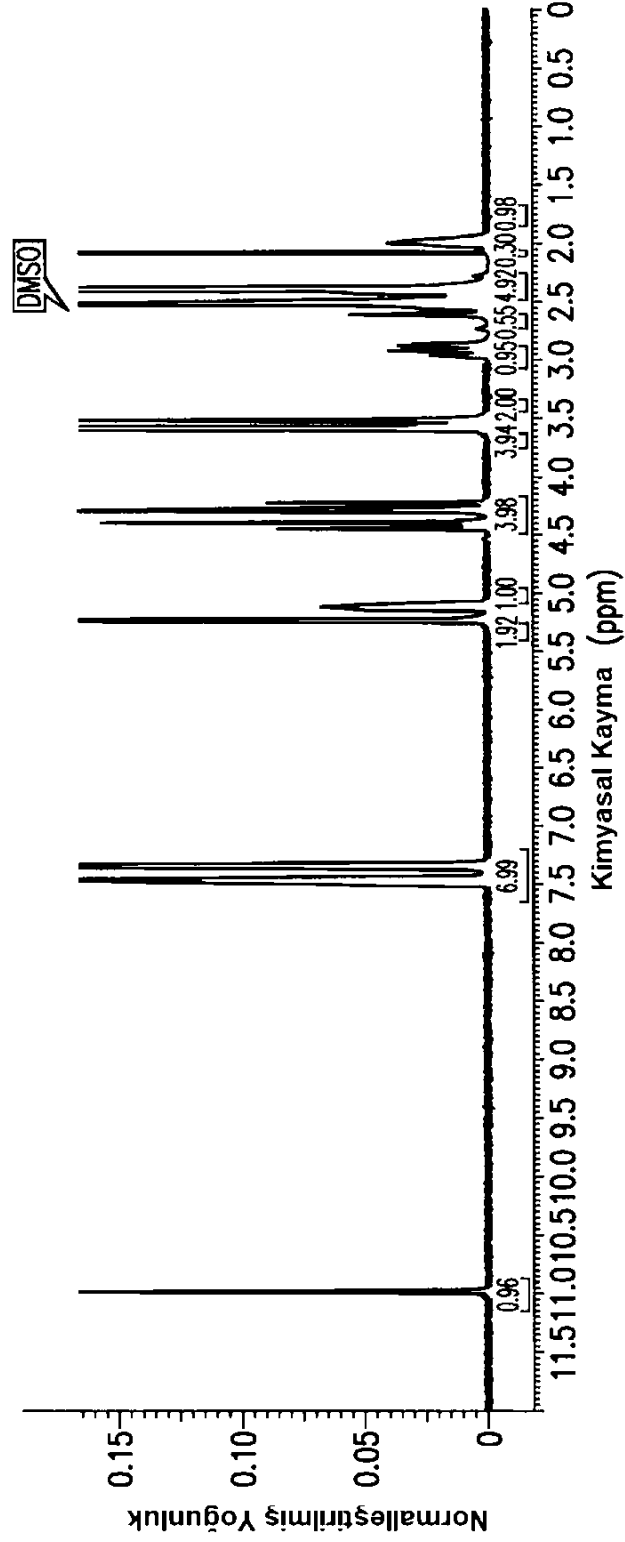


ŞEKİL 27A

Bileşiğin (I-S) bir L-Tartrat Tuzunun TGA Termorgramı

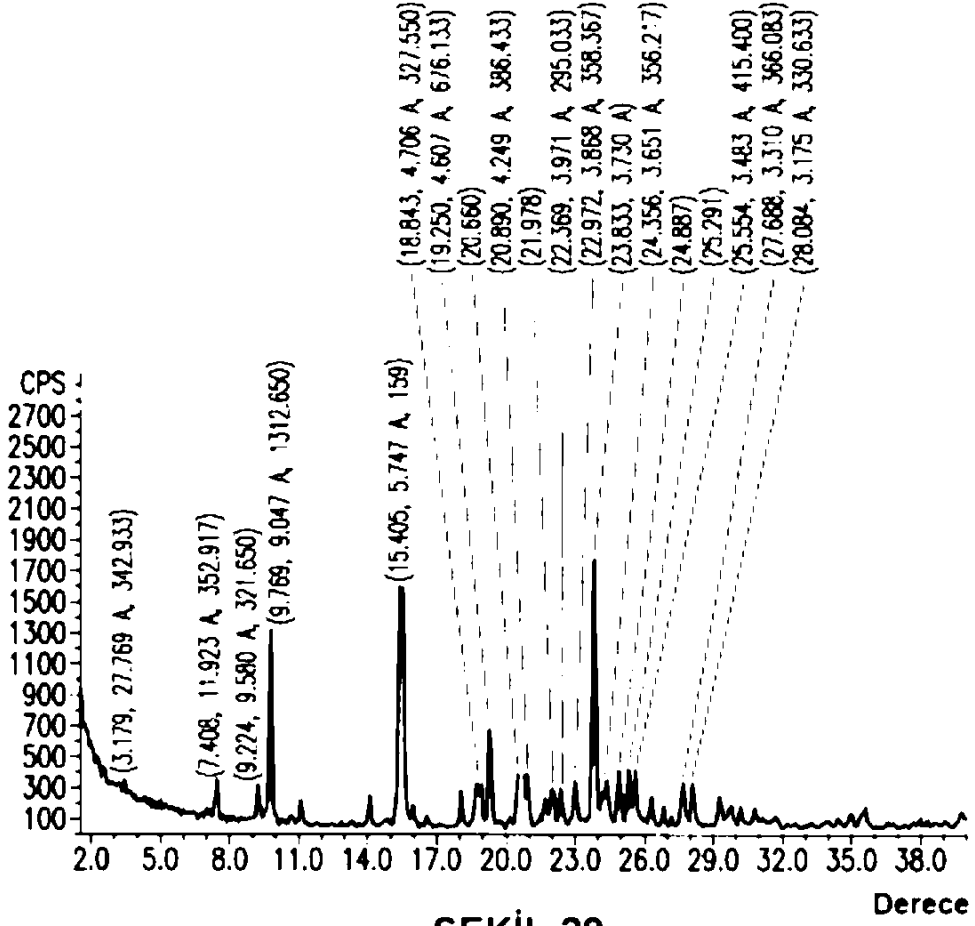


ŞEKİL 27B

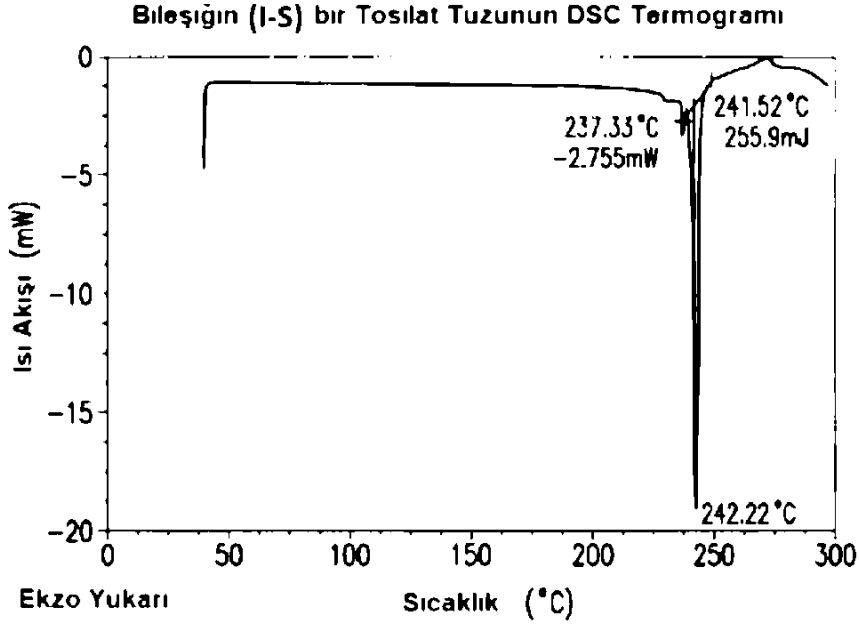
Bileşiğin (l-s) bir L-Tartrat Tuzunun ^1H -NMR Spektrumu

ŞEKİL 28

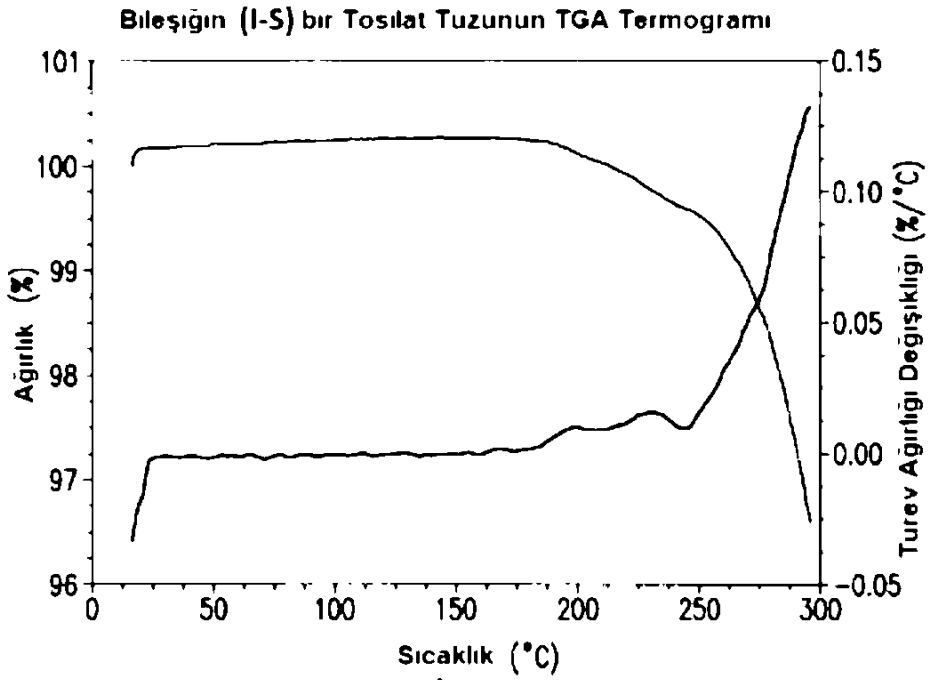
Bileşğin (I-S) bir Tosilat Tuzunun XRPD Deseni



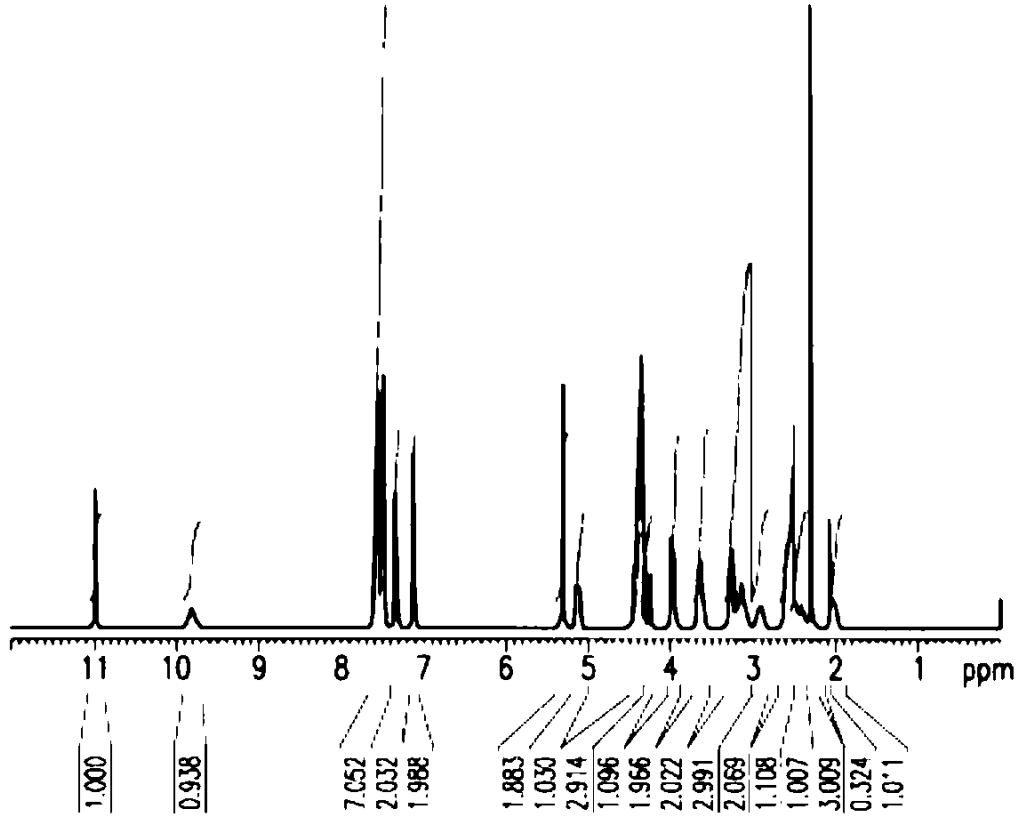
ŞEKİL 29



ŞEKİL 30A

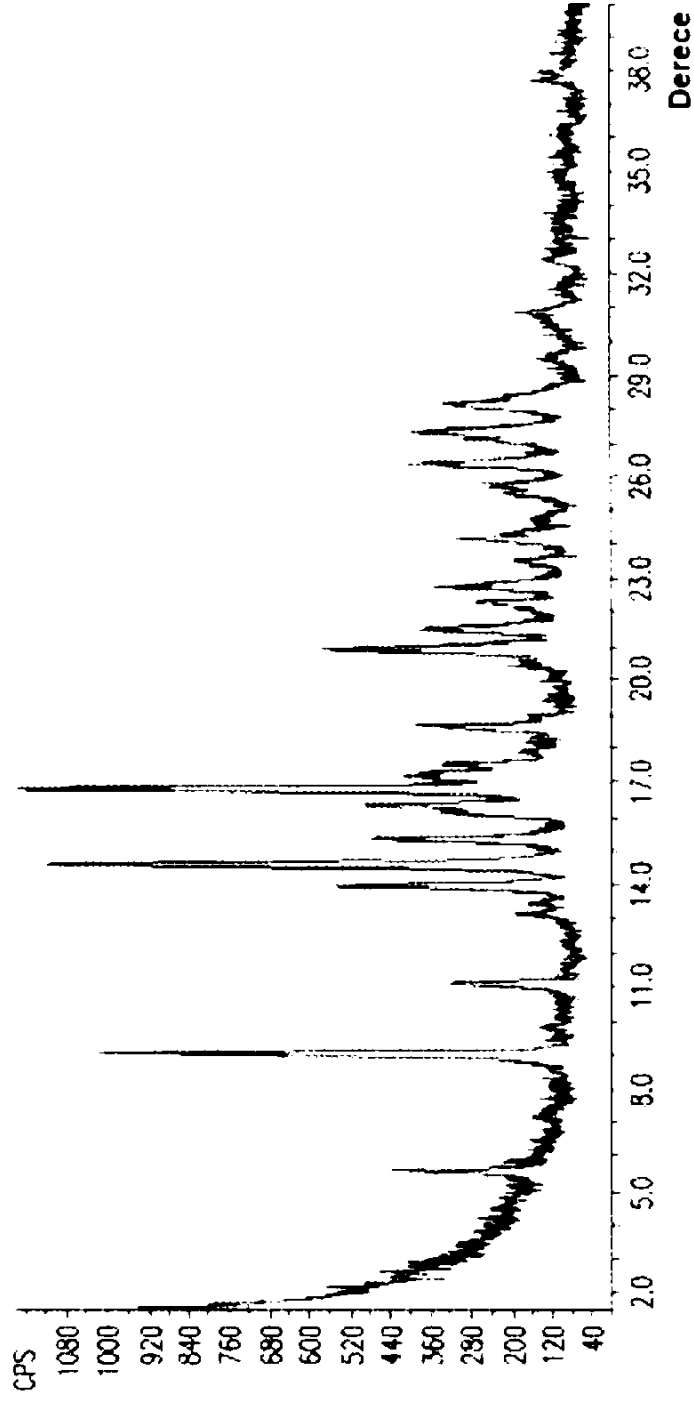


ŞEKİL 30B

Bileşğin (I-S) bir Tosilat Tuzunun ^1H -NMR Spektrumu

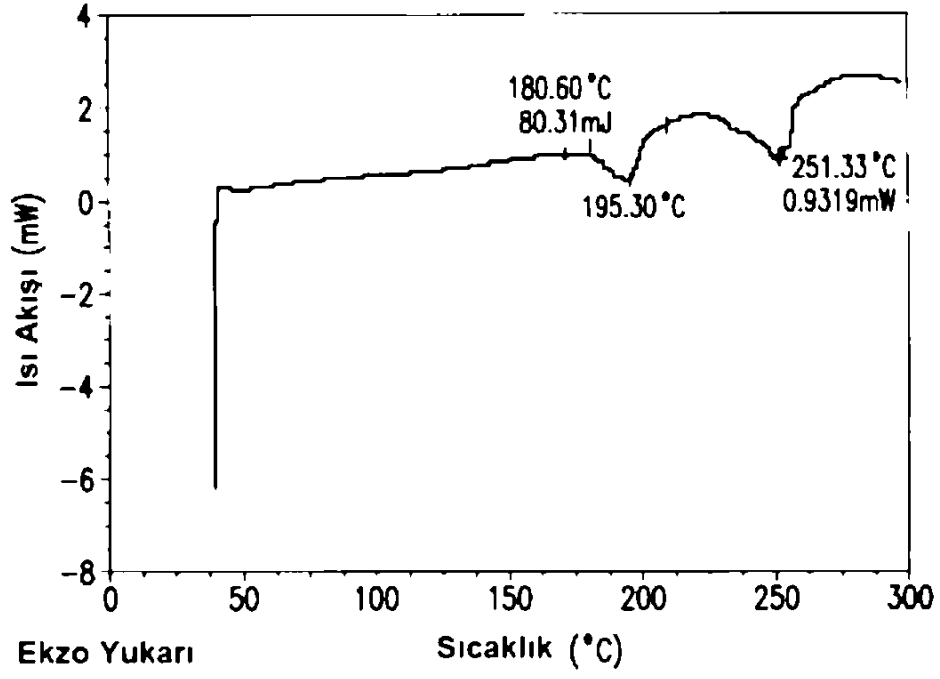
ŞEKİL 31

Bileşğin (I-S) bir (+) Kamforsülfonik Asit Tuzunun XRPD Deseni

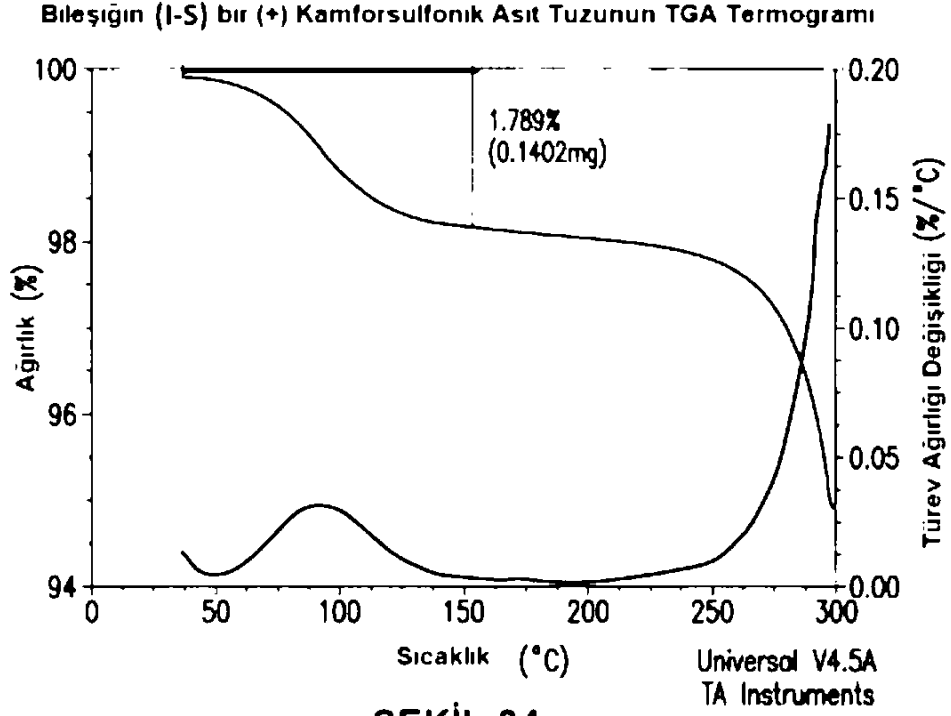


ŞEKİL 32

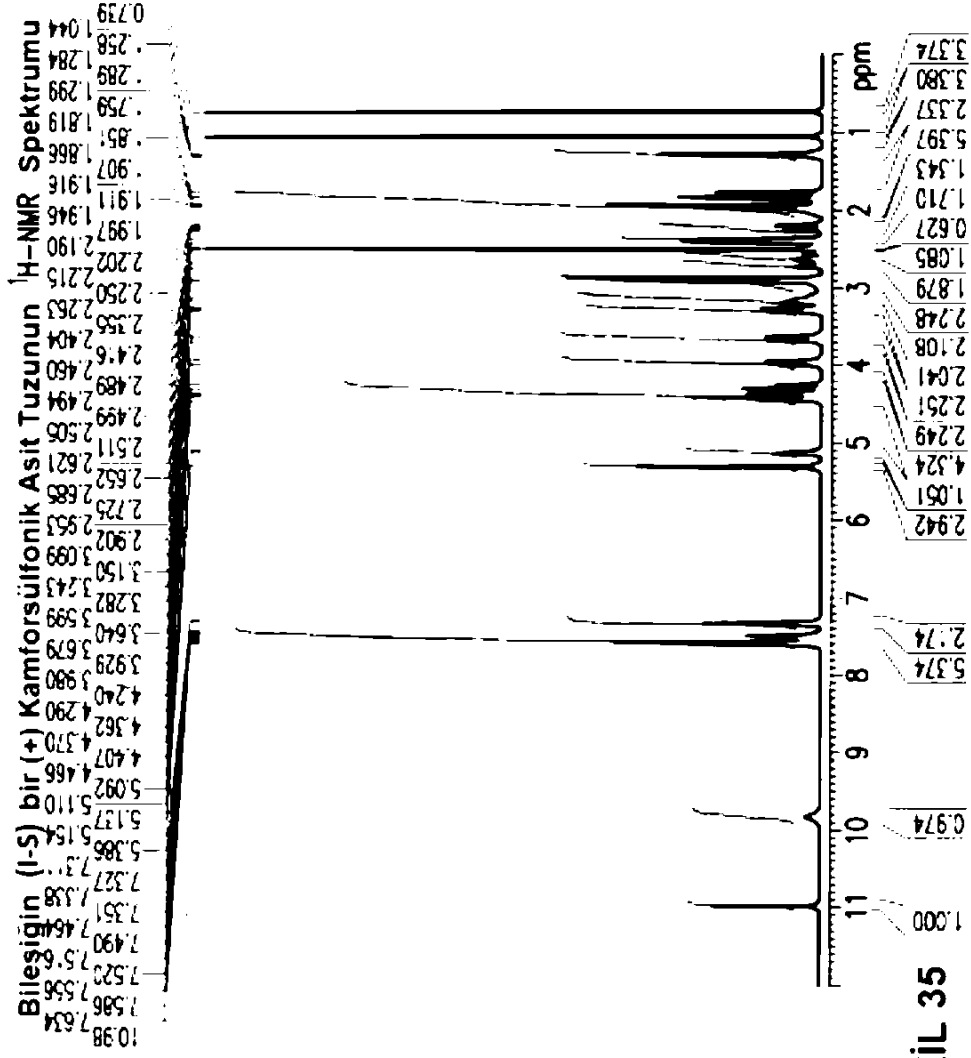
Bileşğin (I-S) bir (+) Kamforsülfonik Asit Tuzunun DSC Termogramı



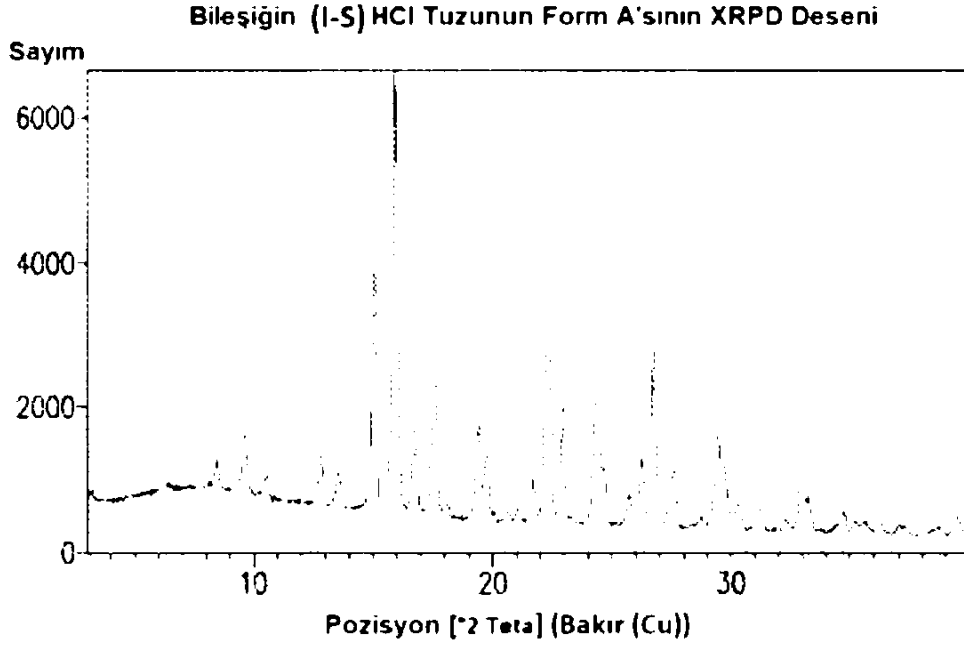
ŞEKİL 33



ŞEKİL 34

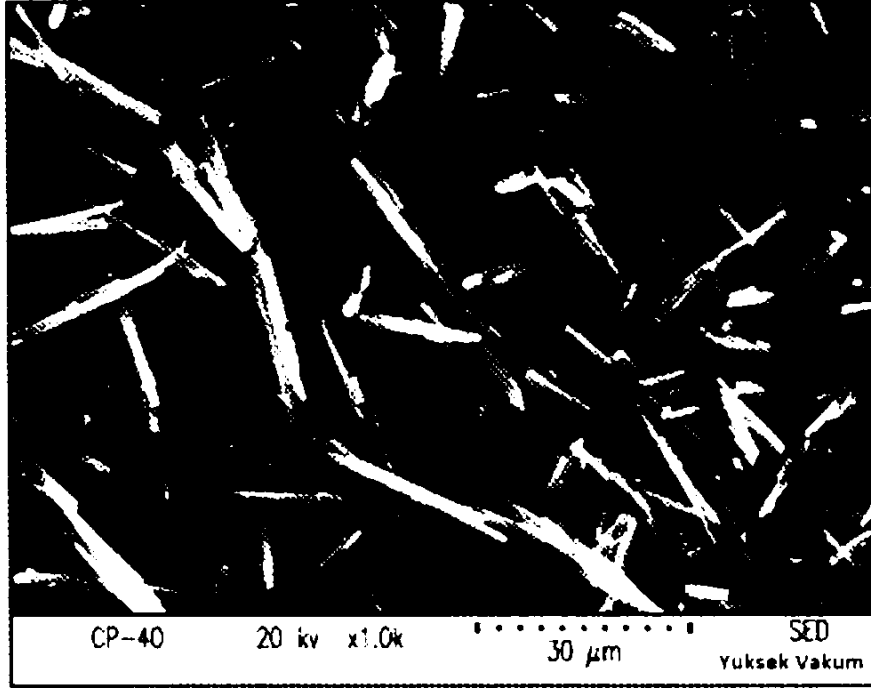


ŞEKİL 35

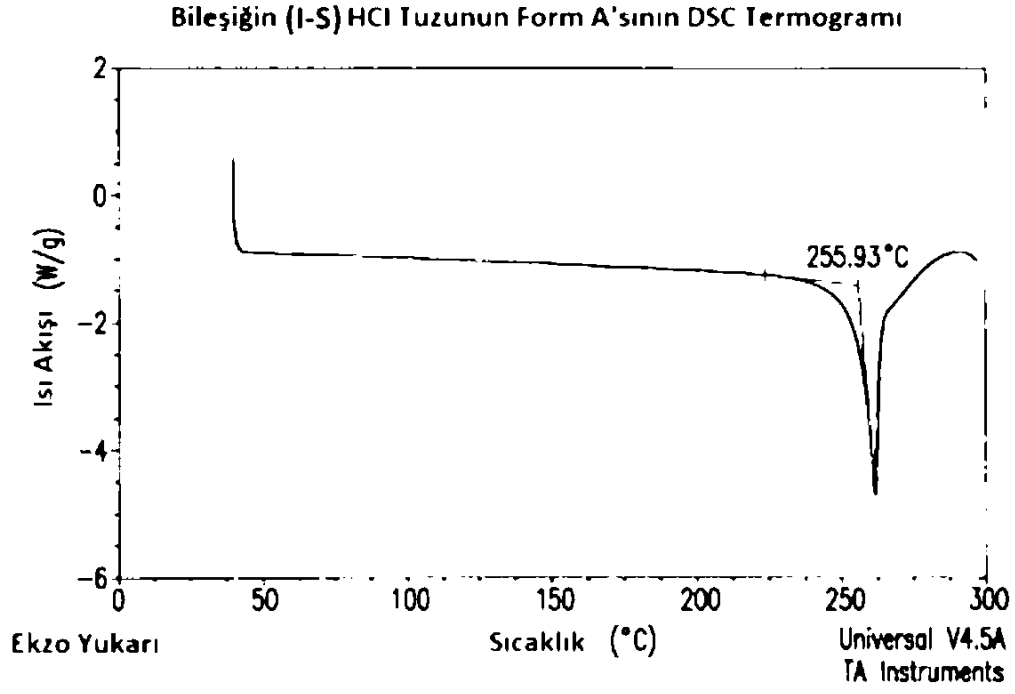


ŞEKİL 36

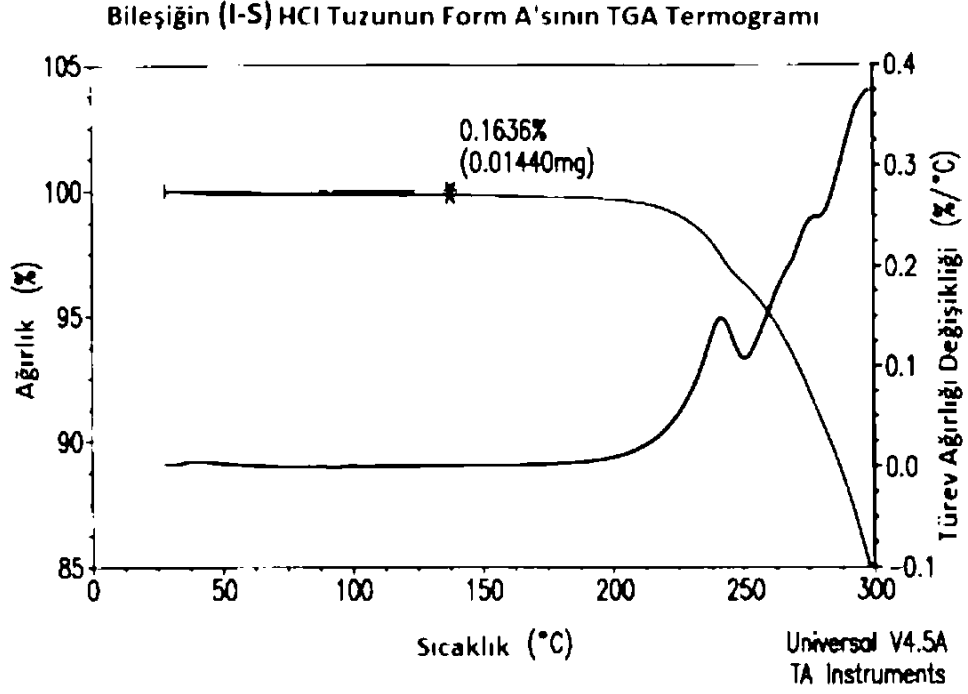
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form A'sının Kristal Habitüsü



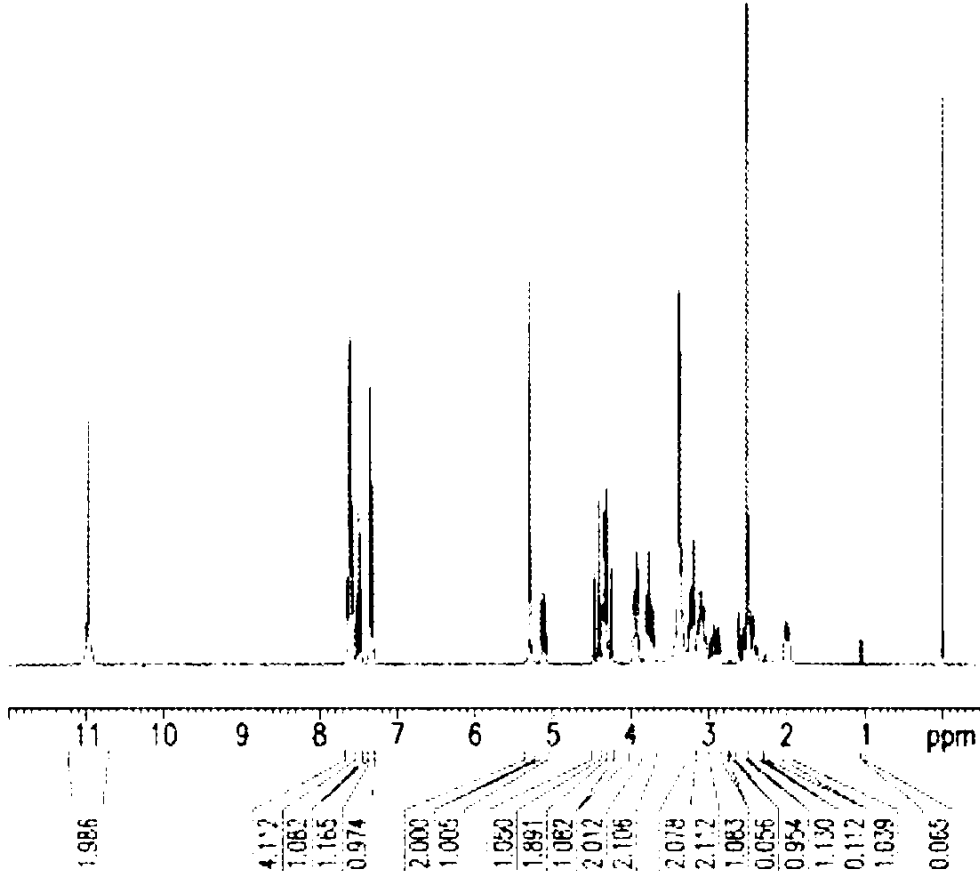
ŞEKİL 37



ŞEKİL 38

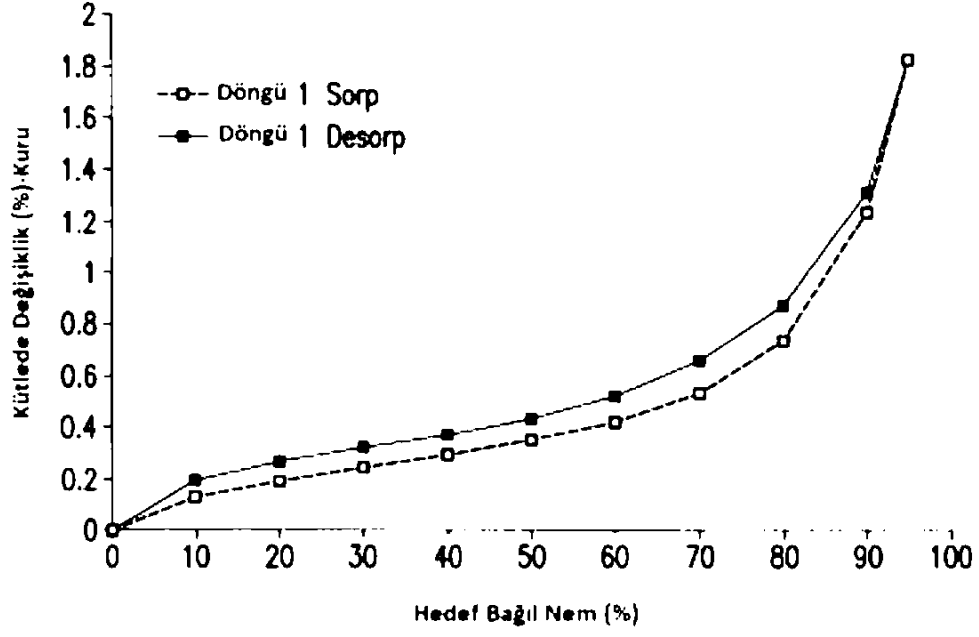


ŞEKİL 39

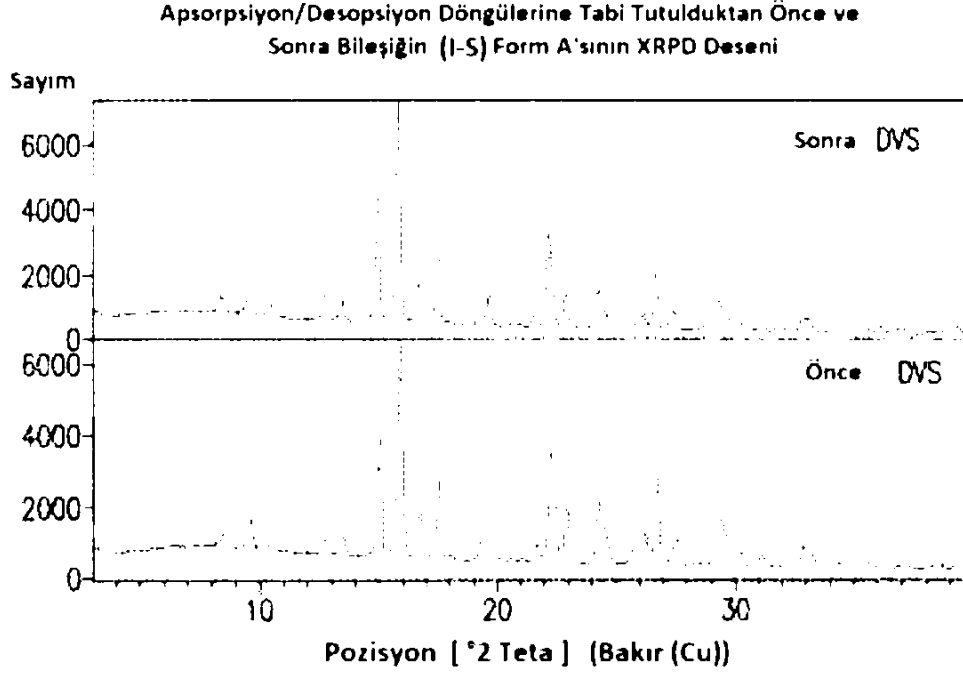
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form A'sının ¹H-NMR Spektrumu

ŞEKİL 40

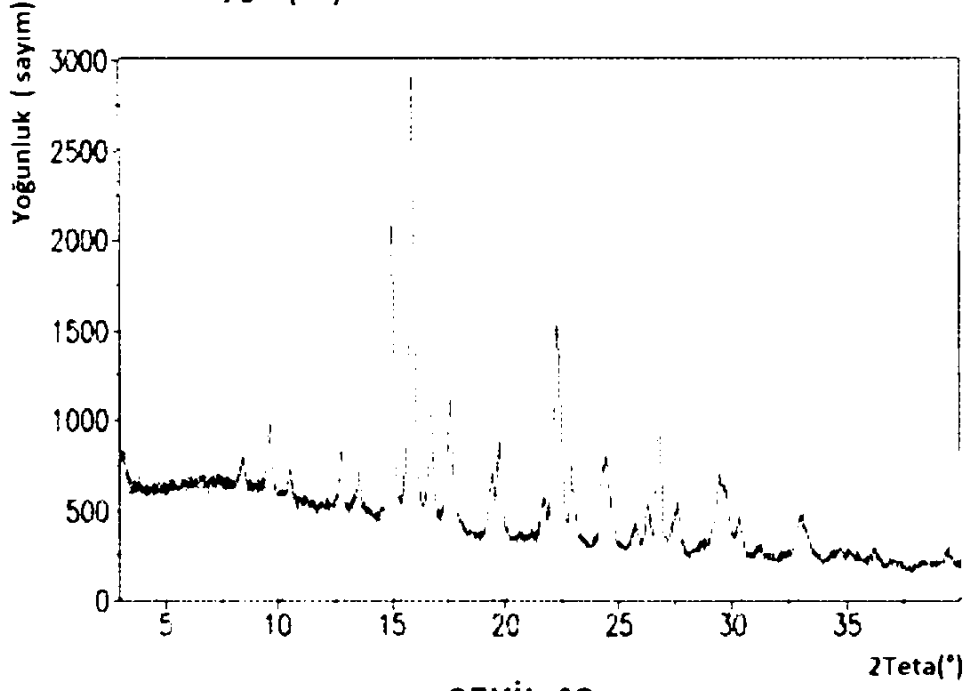
Bileşimin (I-S) HCl Tuzunun Form A'sının DVS Grafiği



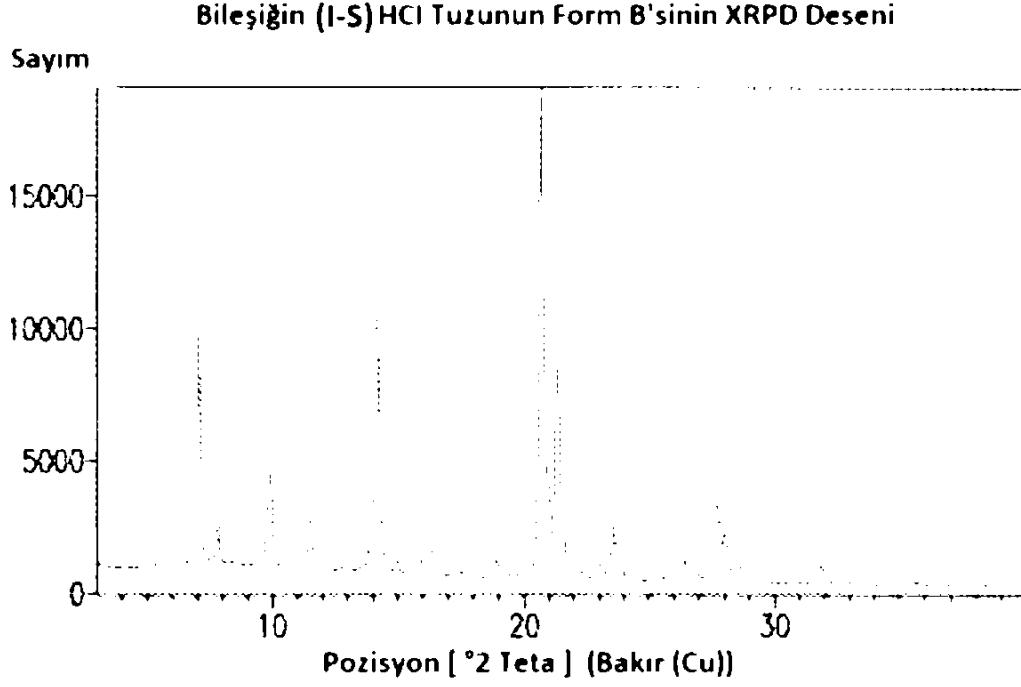
ŞEKİL 41



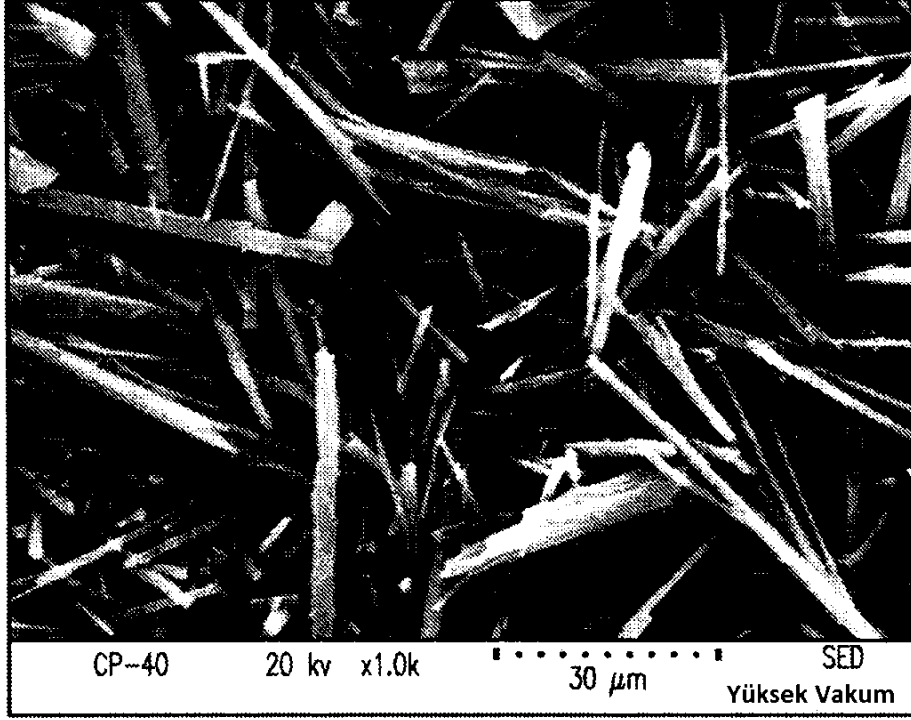
Yaklaşık 1 Dakika Boyunca 2000-psi Uygulamadan Sonra
Bileşiğin (I-S)HCl Tuzunun Form A'sının XRPD Deseni



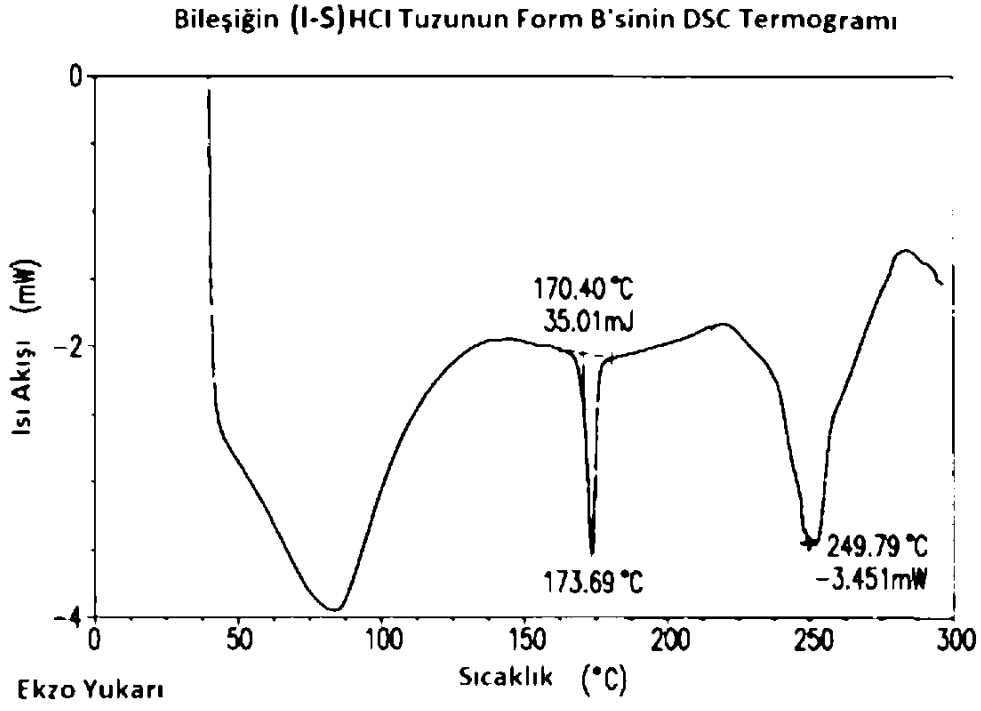
ŞEKİL 43

**ŞEKİL 44**

Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form B'sinin Kristal Habitüsü

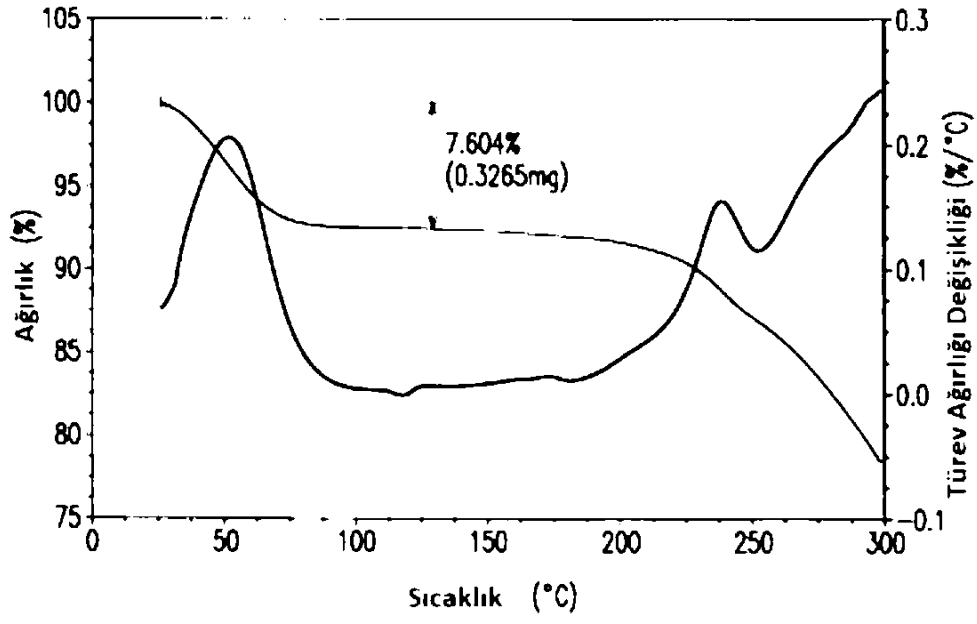


ŞEKİL 45

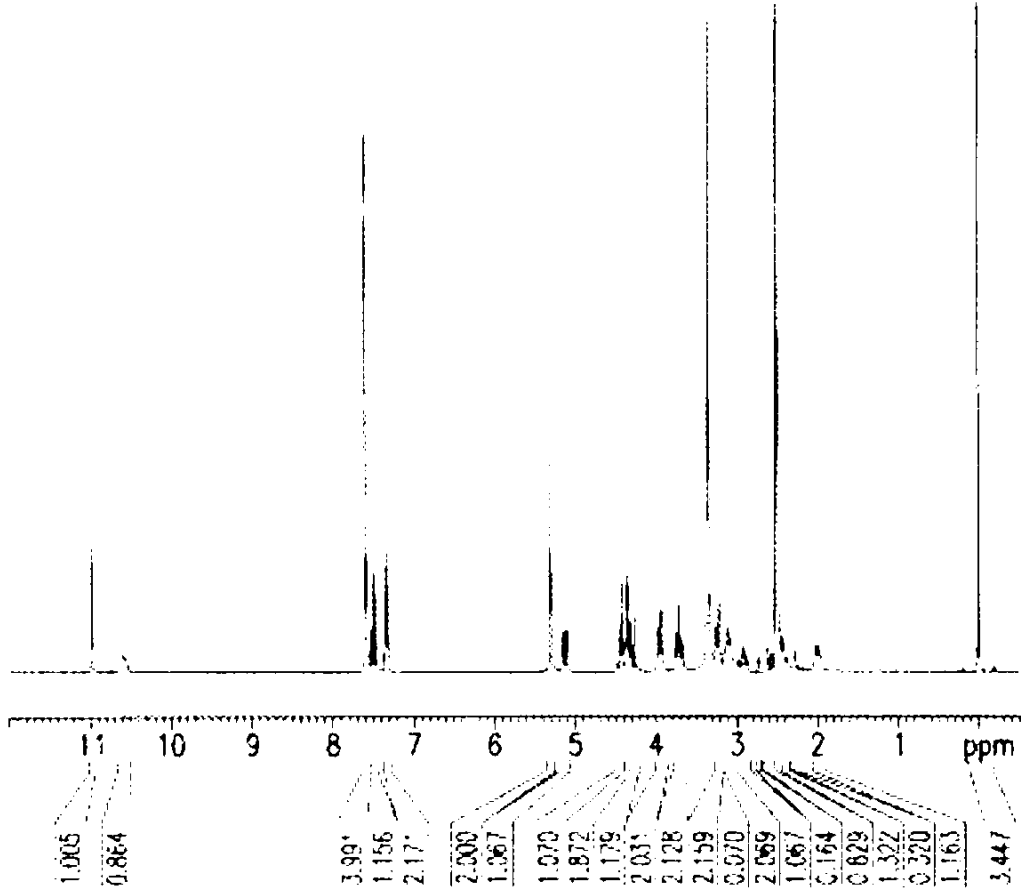


ŞEKİL 46

Bileşimin (I-S) HCl Tuzunun Form B'sinin TGA Termogramı

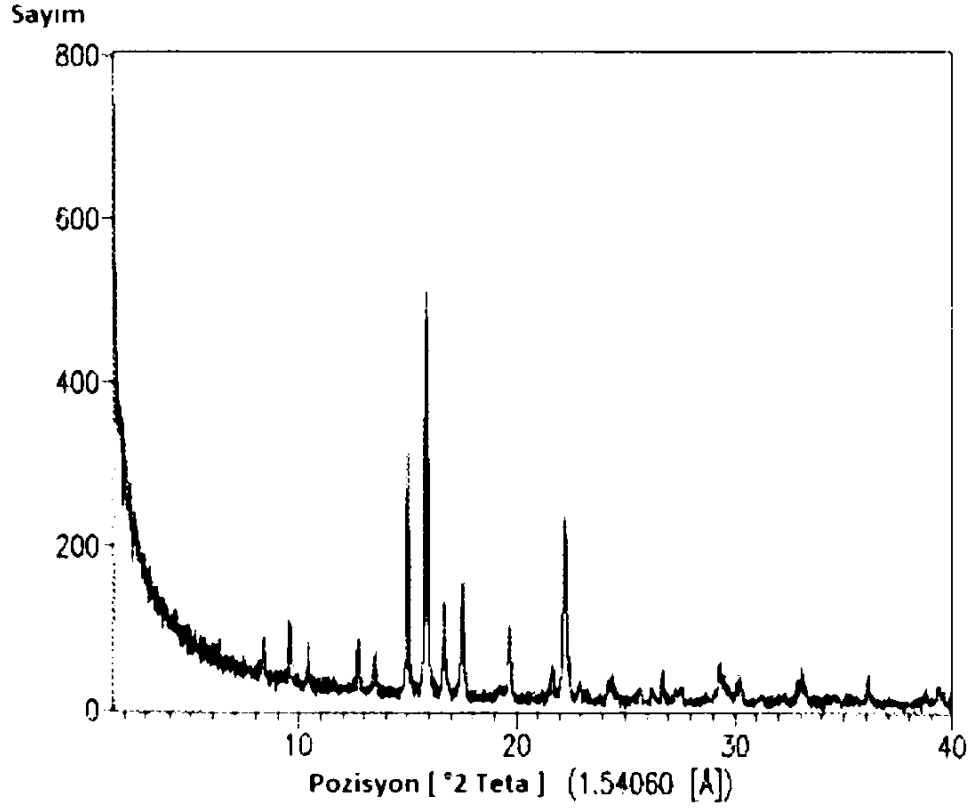


ŞEKİL 47

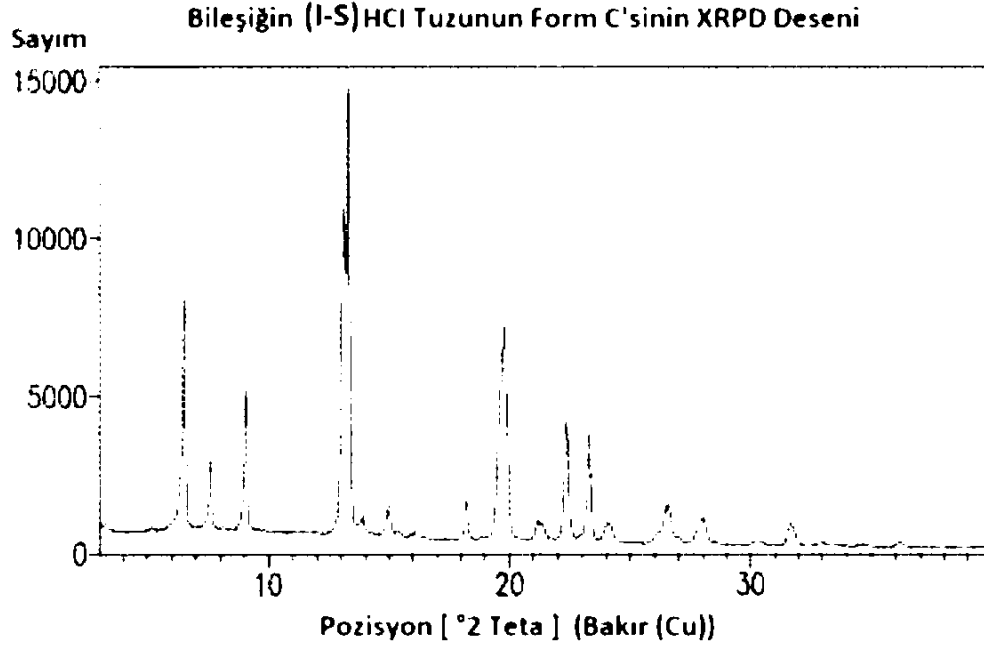
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form B'sinin ¹H-NMR Spektrumu

ŞEKİL 48

Ortamda Depolandıktan Sonra Bileşimin (I-S) HCl Tuzunun
Form B'sinin XRPD Deseni

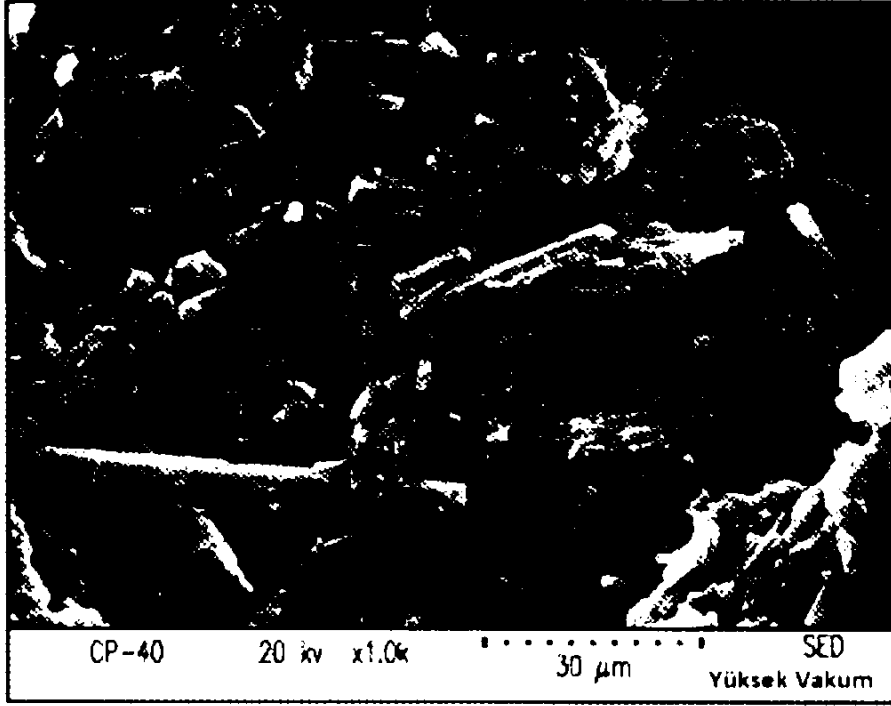


ŞEKİL 49

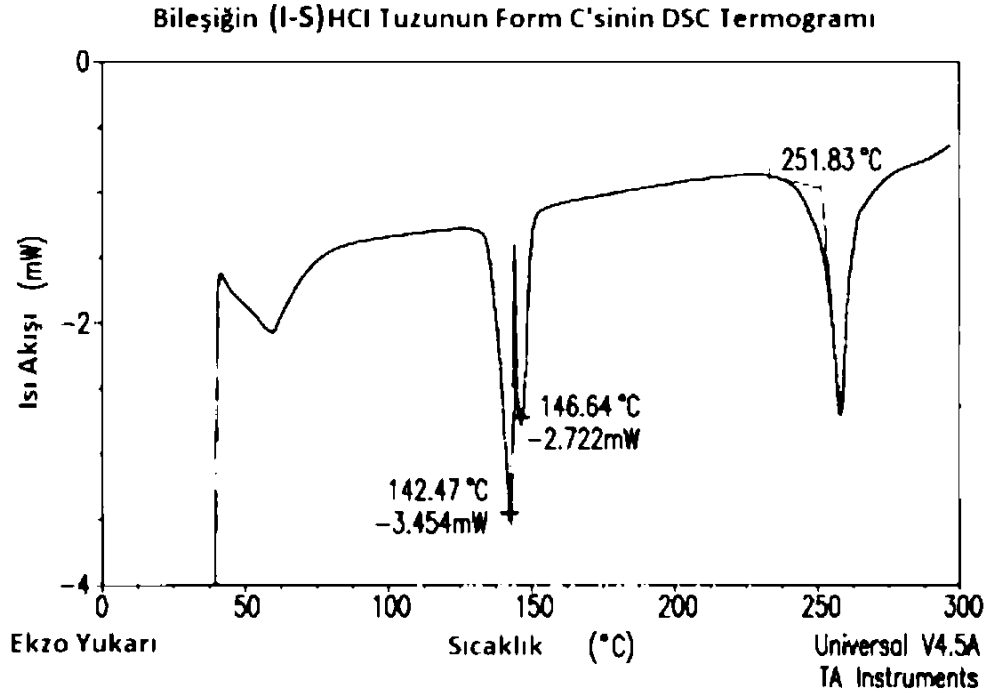


ŞEKİL 50

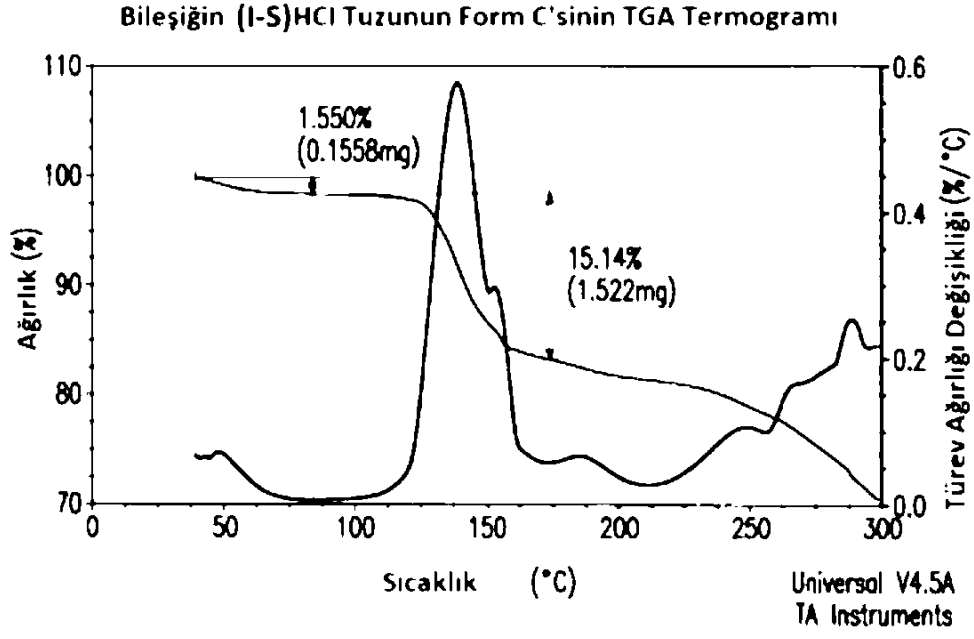
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form C'sinin Kristal Habitüsü



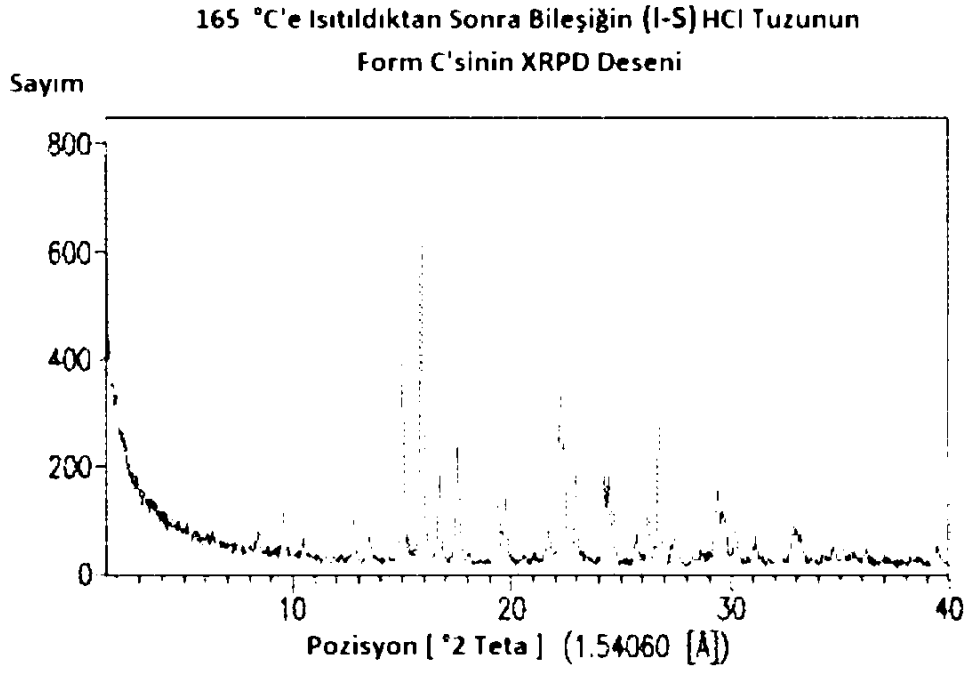
ŞEKİL 51

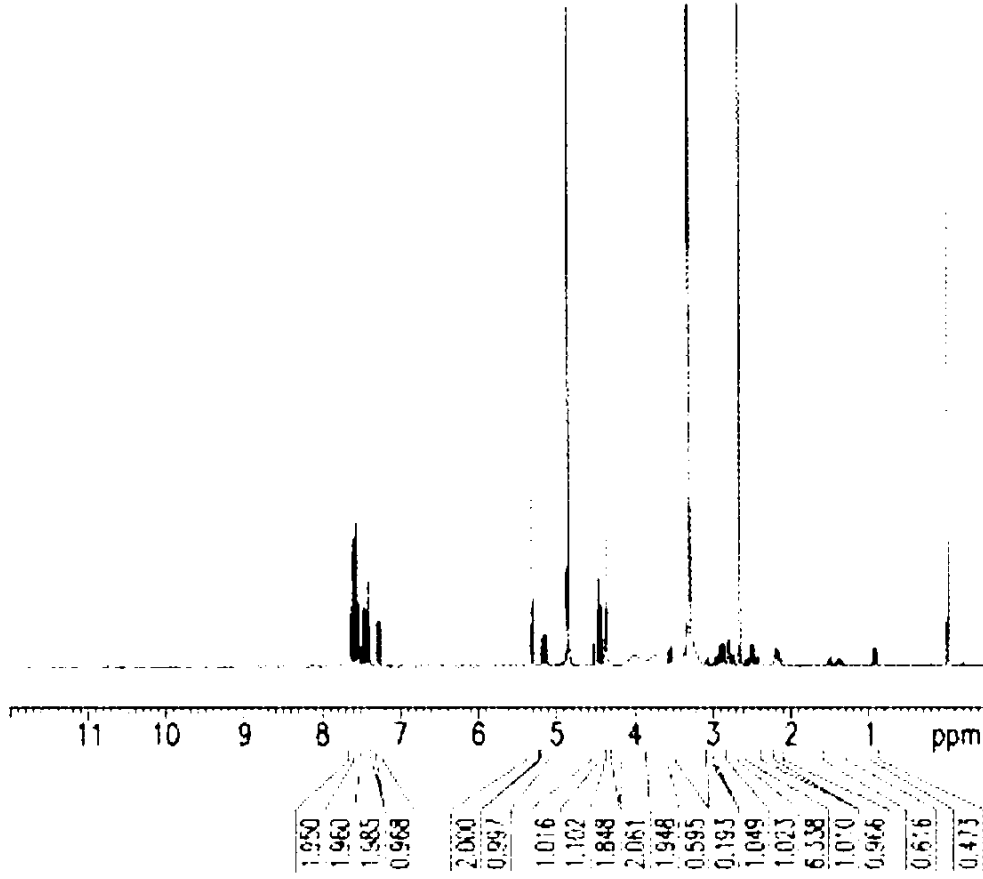


ŞEKİL 52

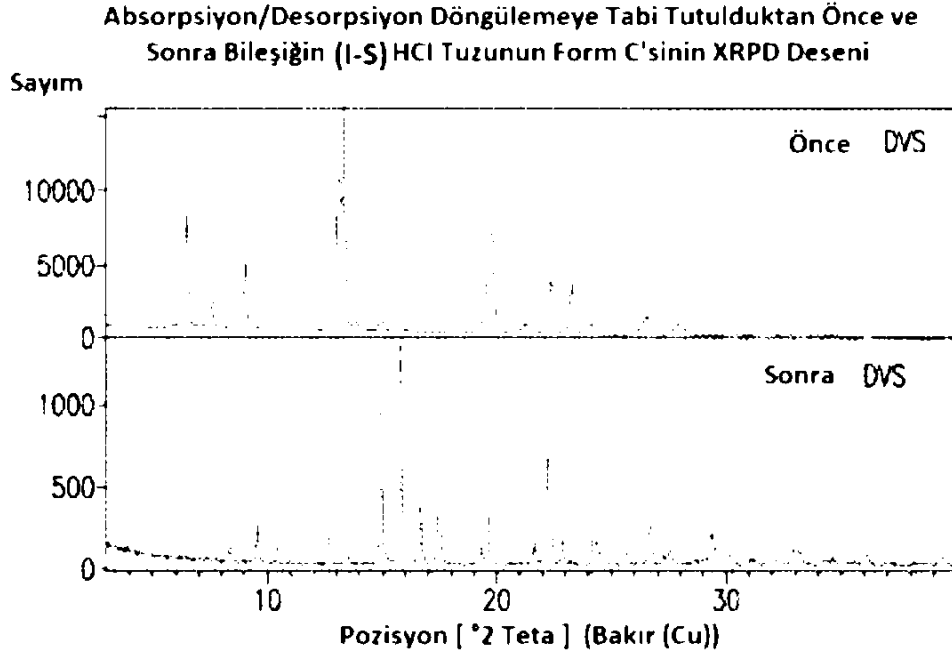


ŞEKİL 53

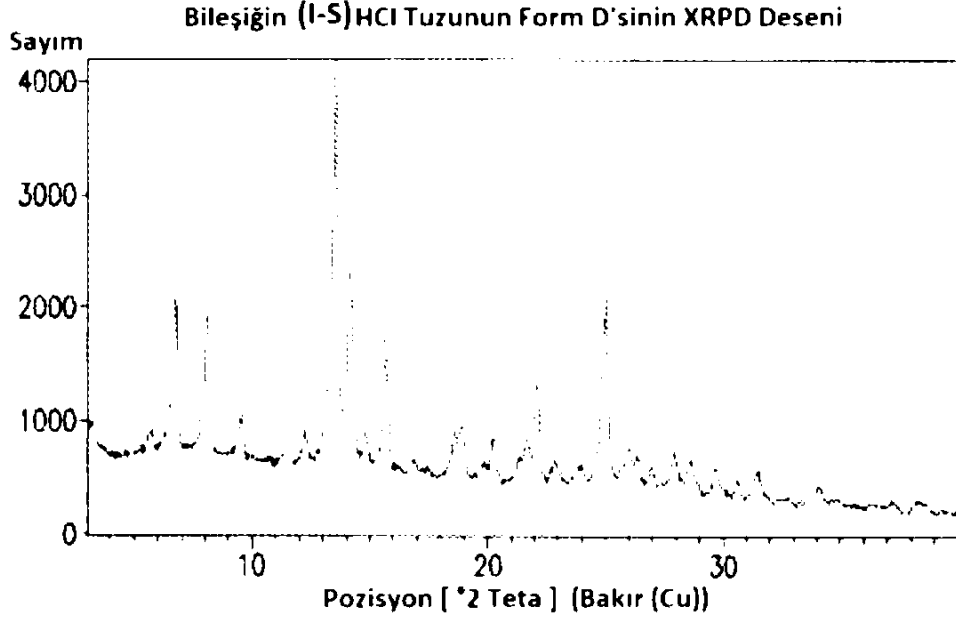
**ŞEKİL 54**

Bileşiğin (I-S) HCl Tuzunun Form C'sinin ^1H -NMR Spektrumu

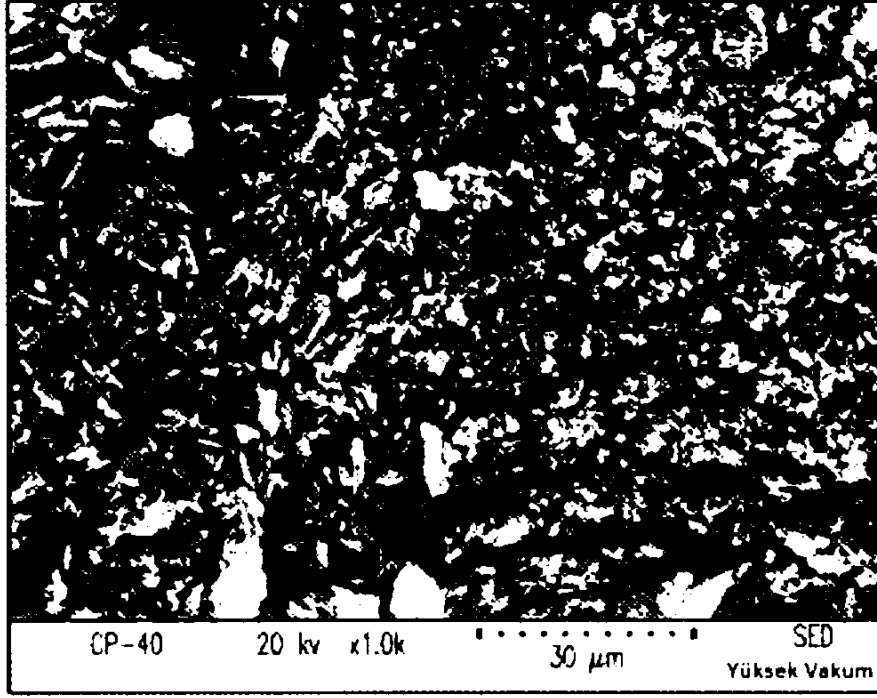
ŞEKİL 55



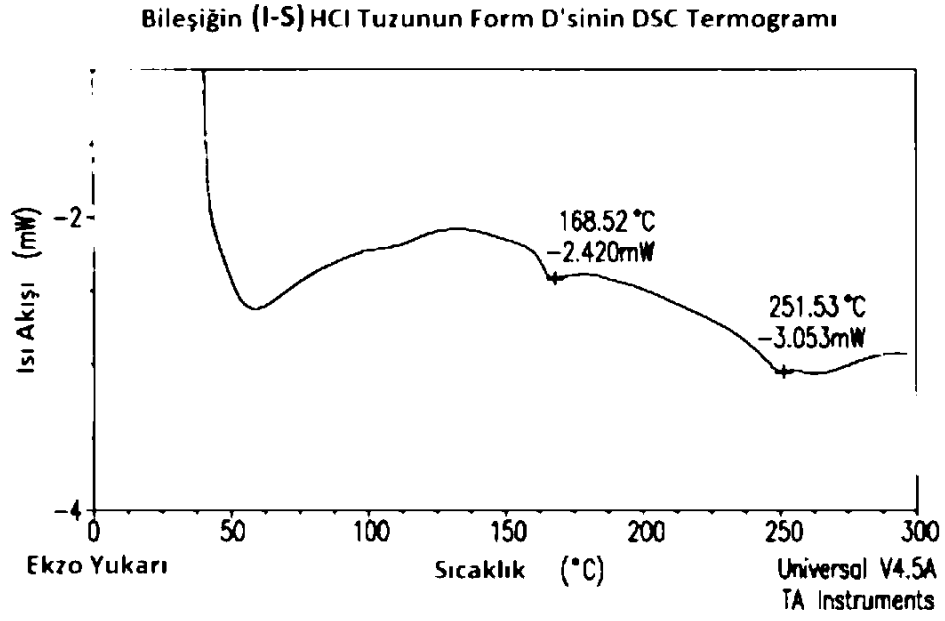
ŞEKİL 56

**ŞEKİL 57**

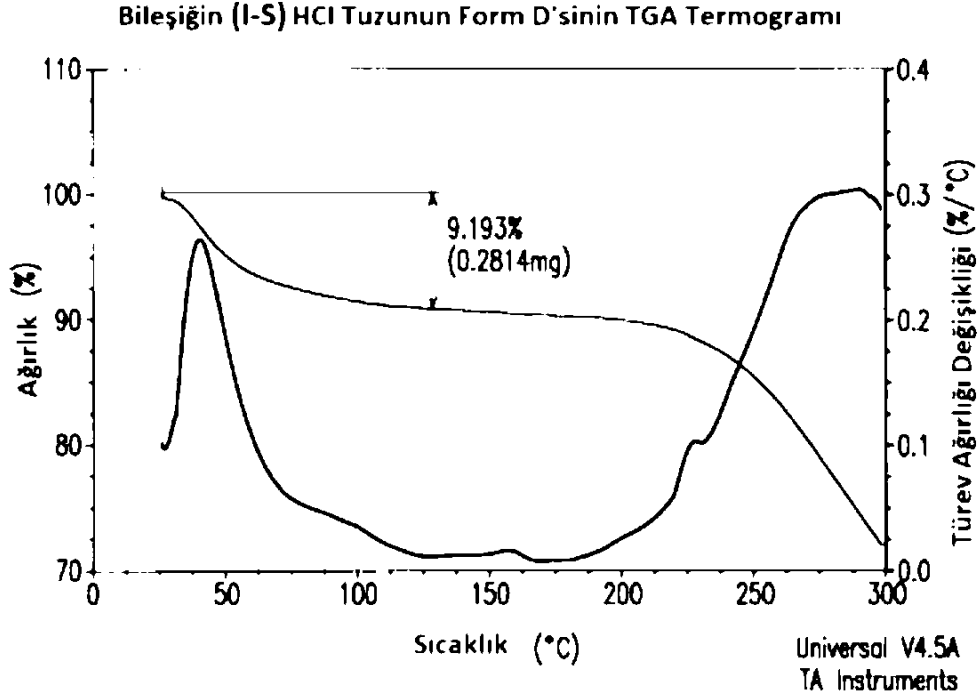
Bileşimin (I-S) HCl Tuzunun Form D'sinin Kristal Habitüsü



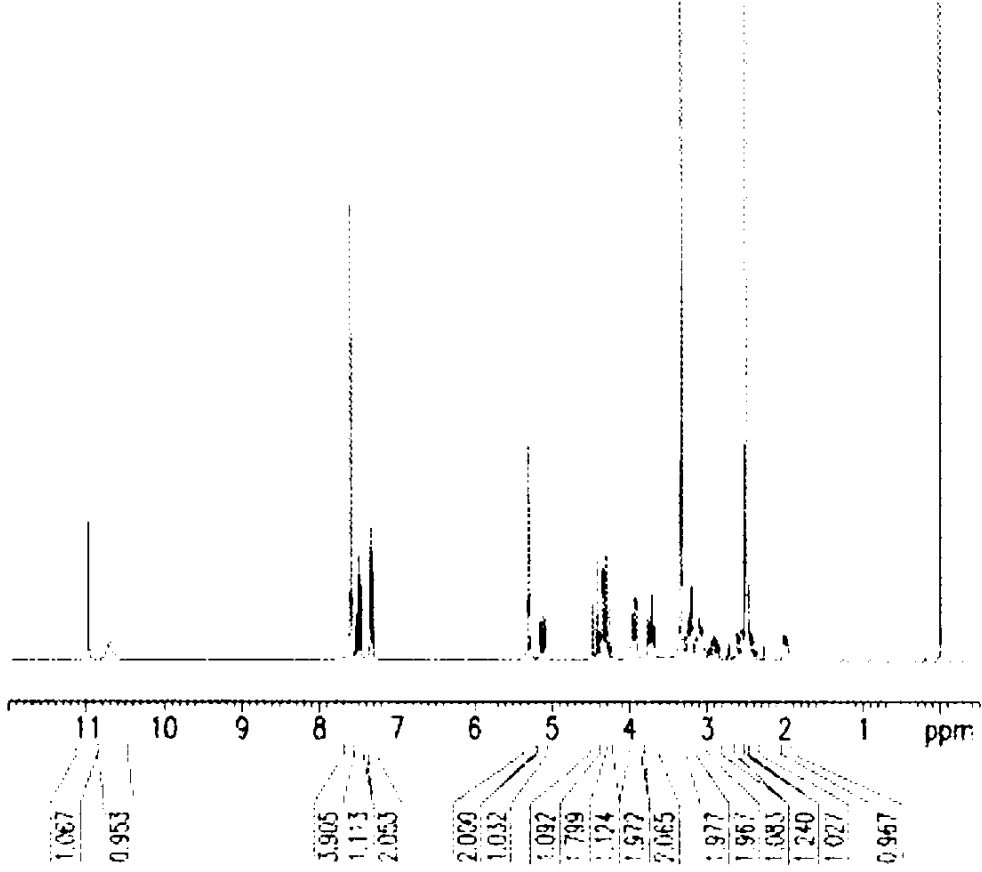
ŞEKİL 58



ŞEKİL 59

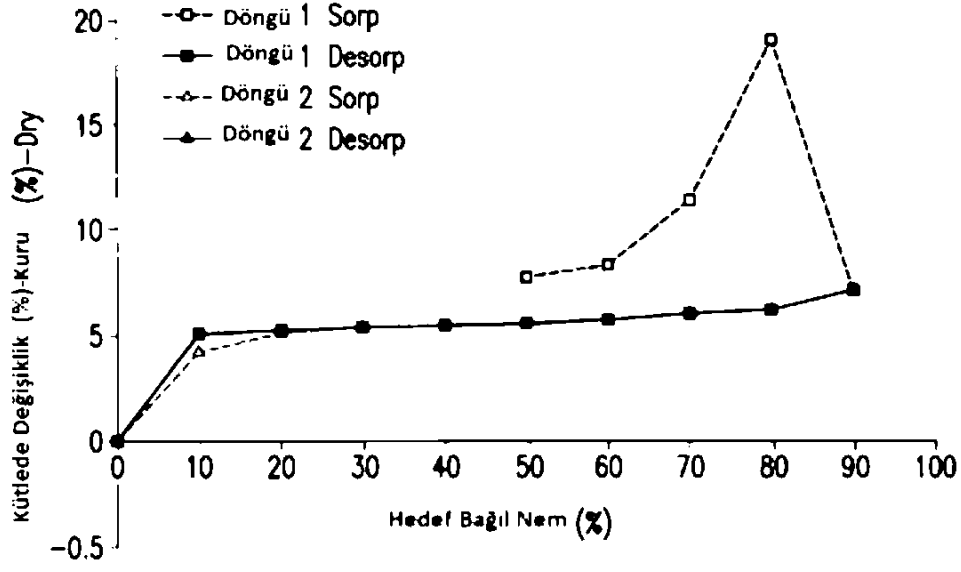


ŞEKİL 60

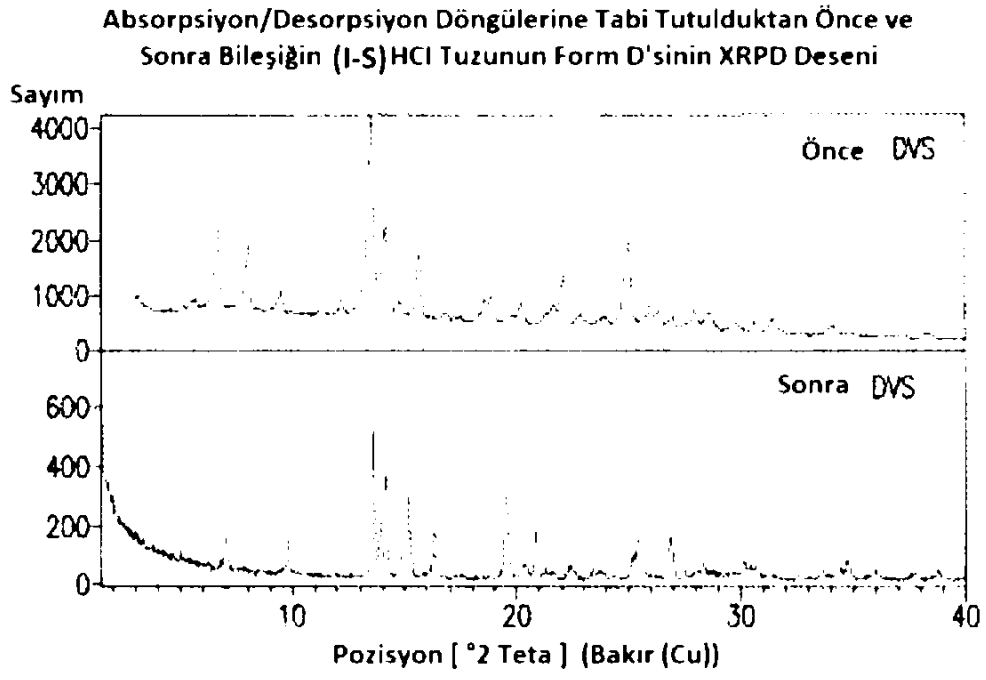
Bileşğin (I-S)HCl Tuzunun Form D'sinin ^1H -NMR Spektrumu

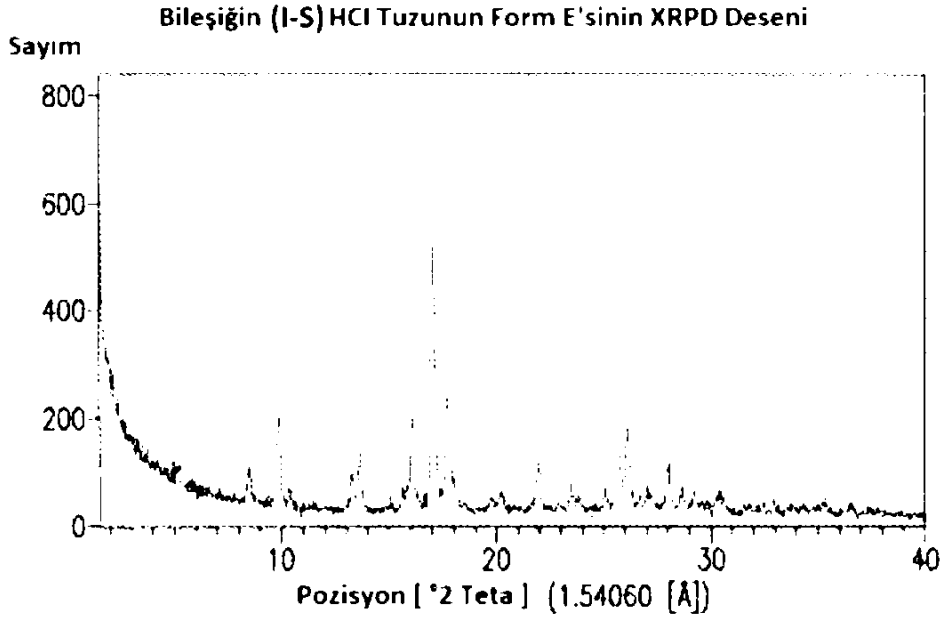
ŞEKİL 61

Bileşiğin (I-S)HCl Tuzunun Form D'sinin DVS Grafiği

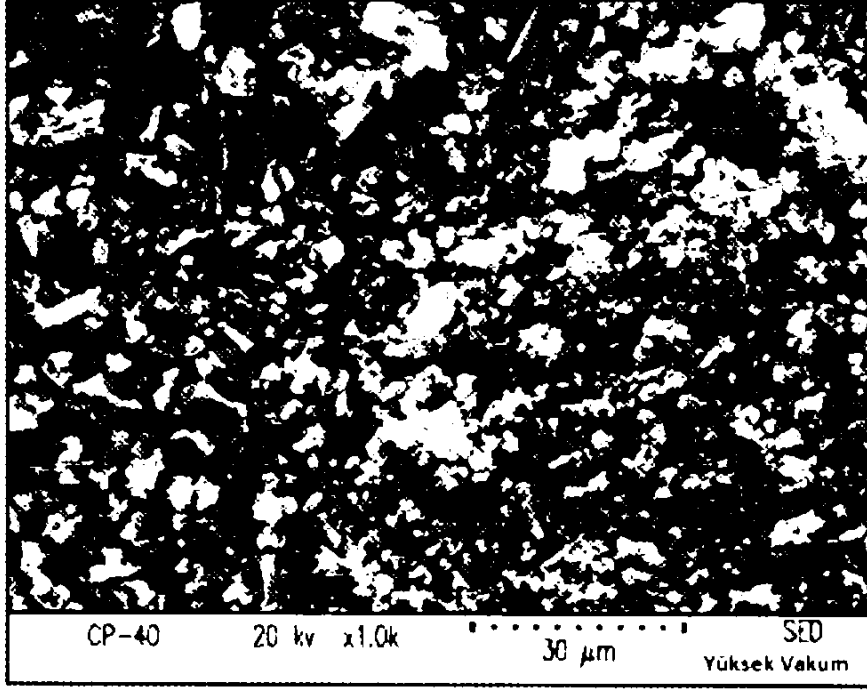


ŞEKİL 62

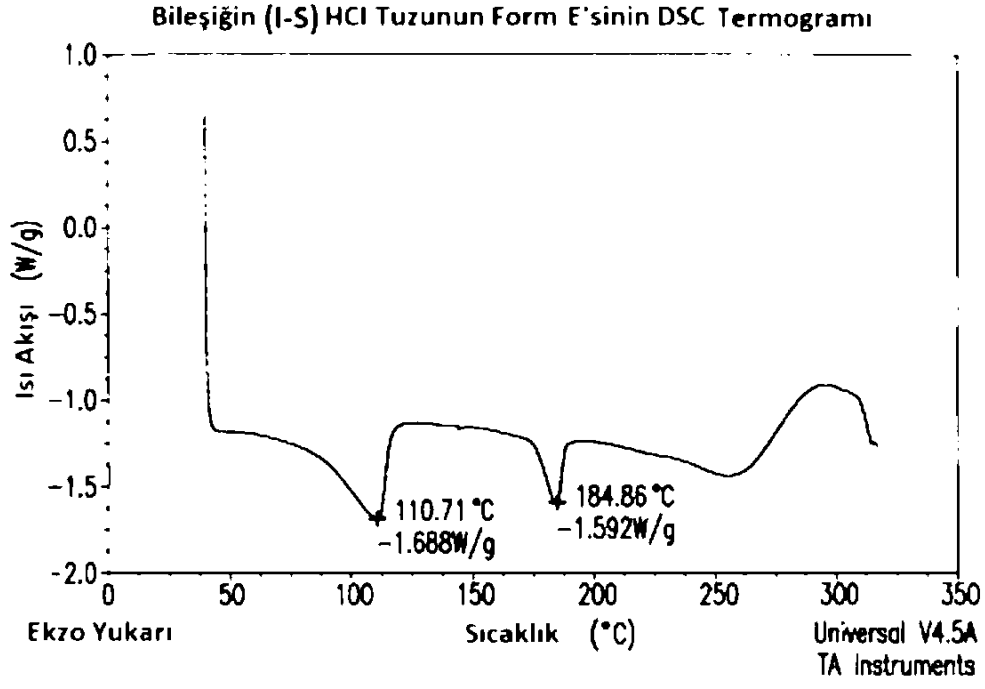
**ŞEKİL 63**

**ŞEKİL 64**

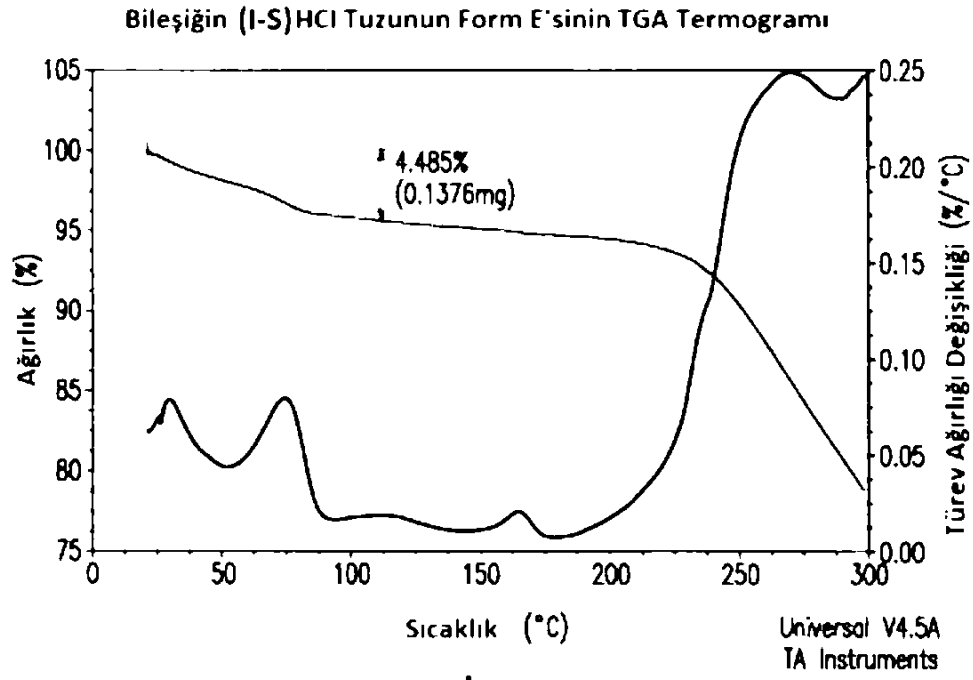
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form E'sinin Kristal Habitüsü

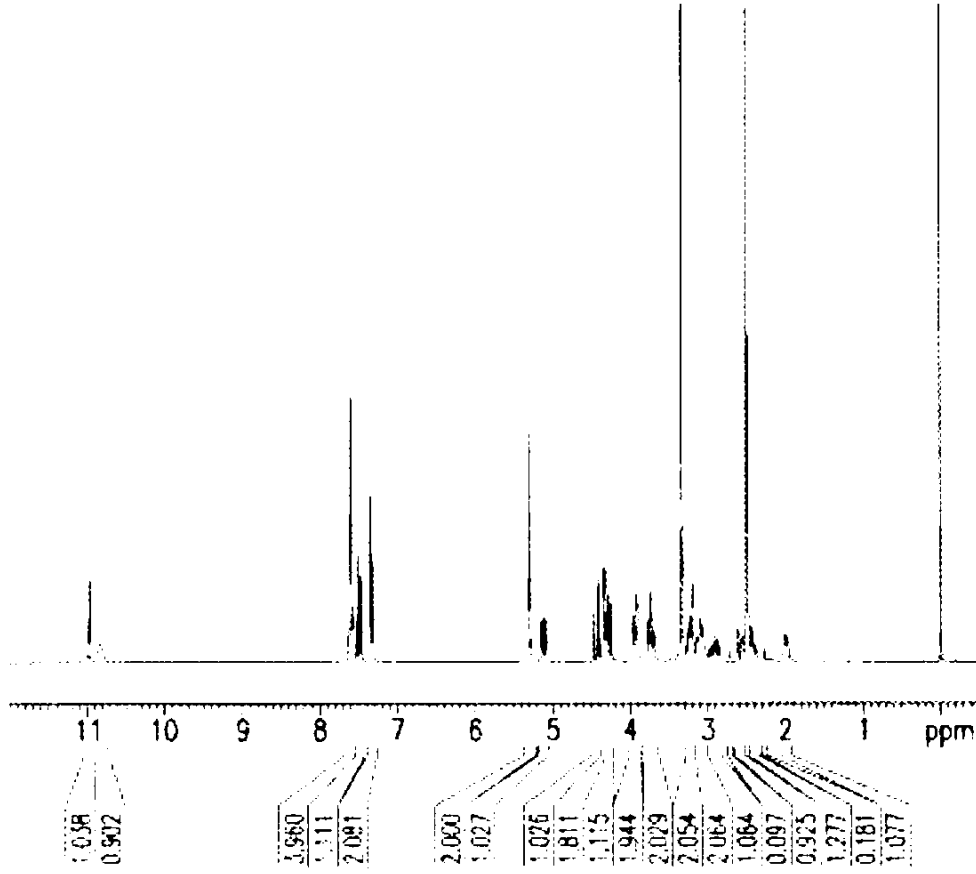


ŞEKİL 65

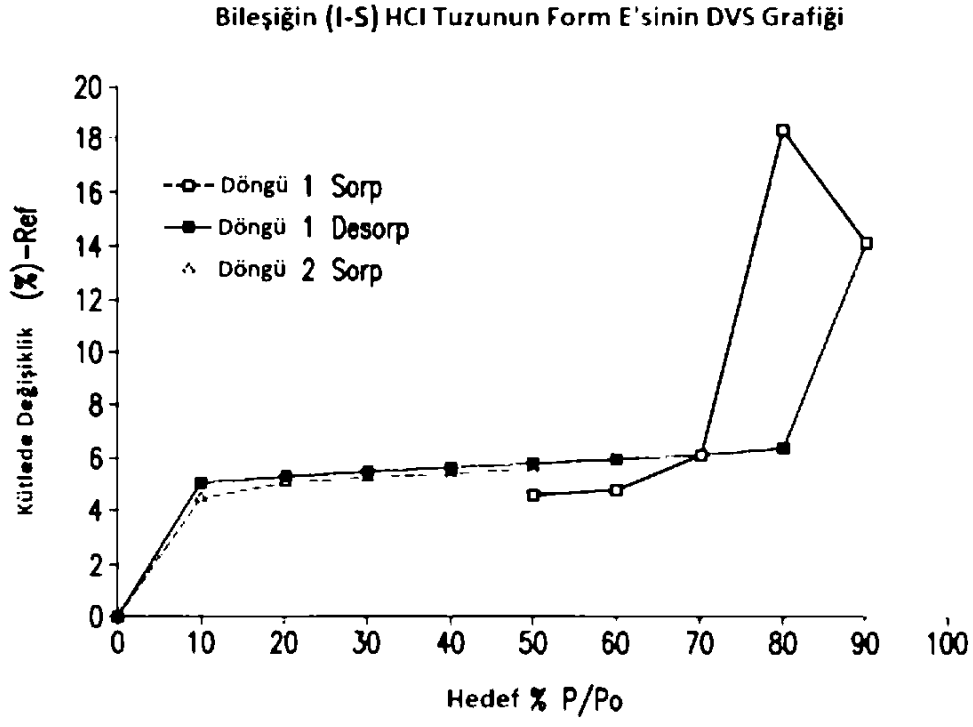


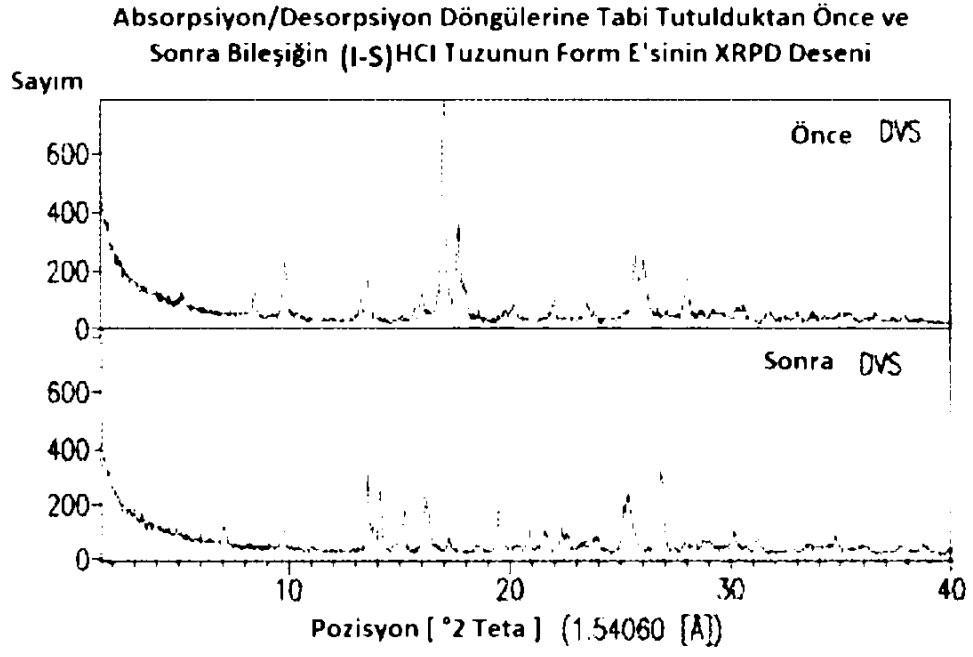
ŞEKİL 66



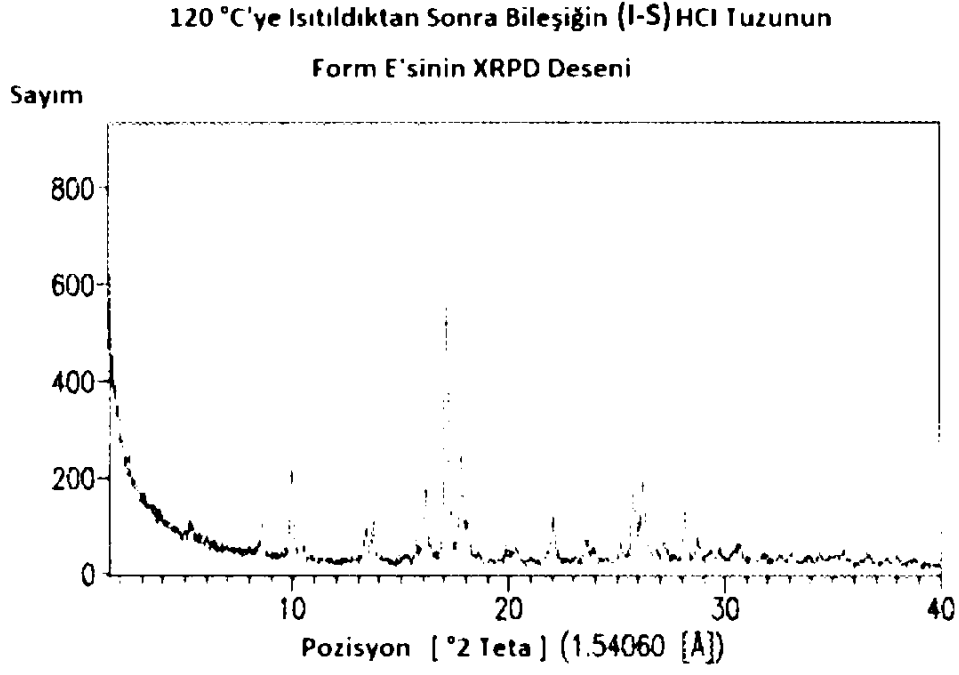
Bileşğin (I-S)HCl Tuzunun Form E'sinin ^1H -NMR Spektrumu

ŞEKİL 68

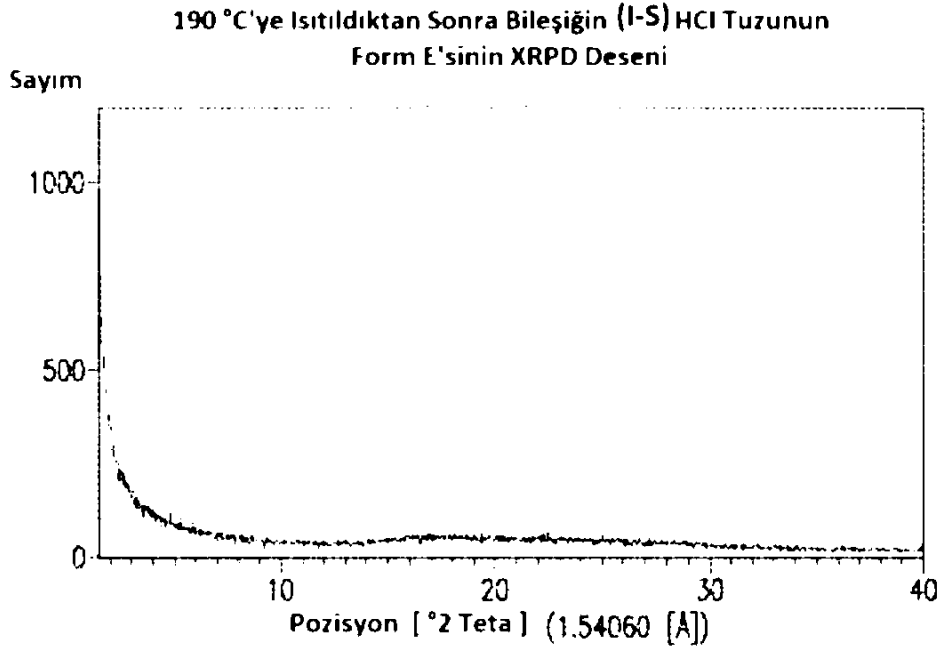
**ŞEKİL 69**

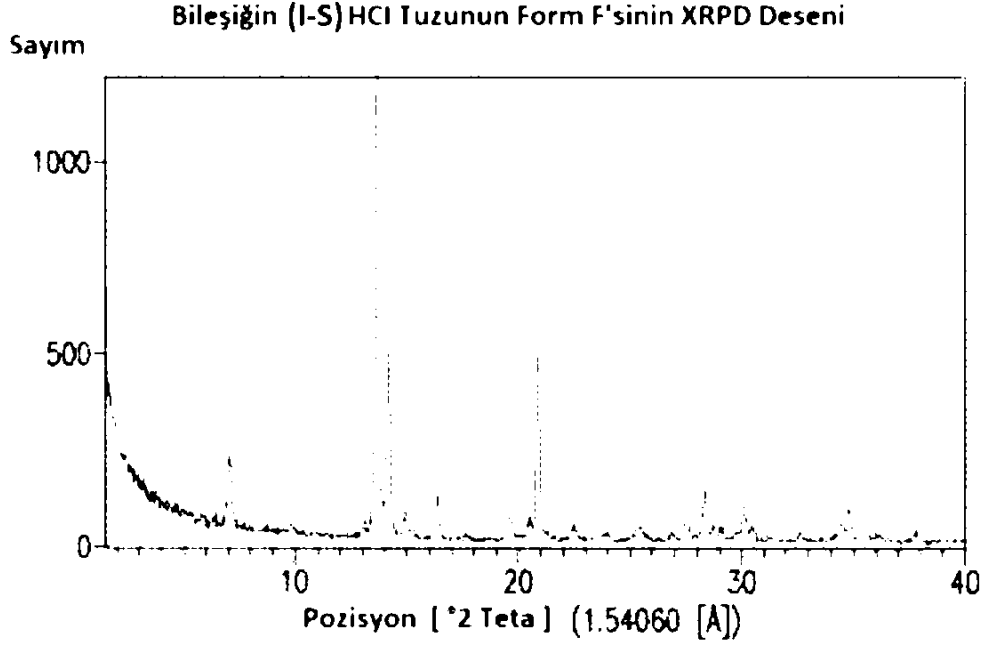


ŞEKİL 70

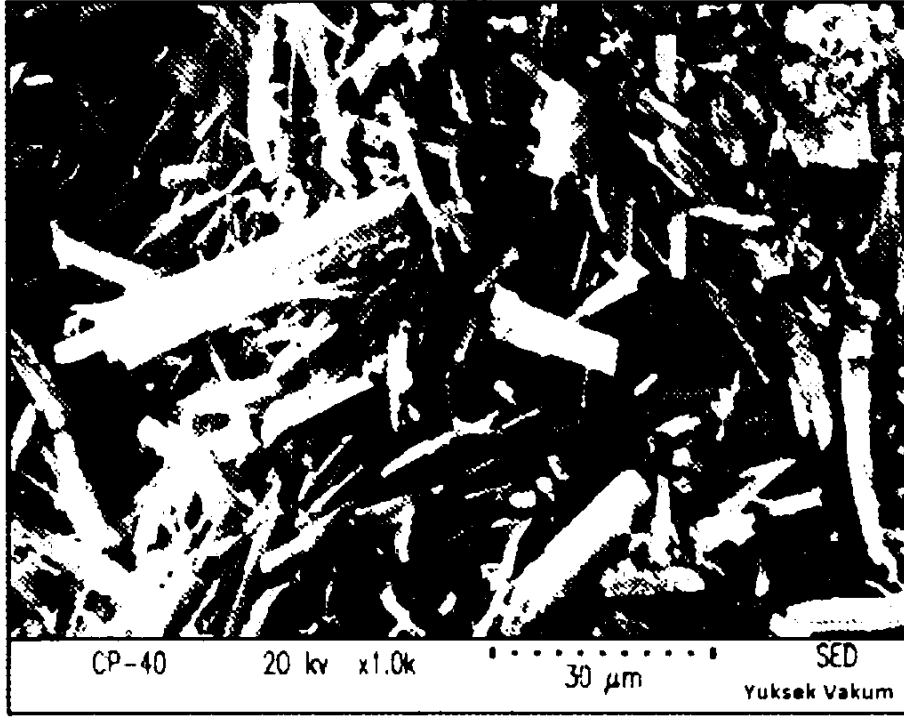


ŞEKİL 71

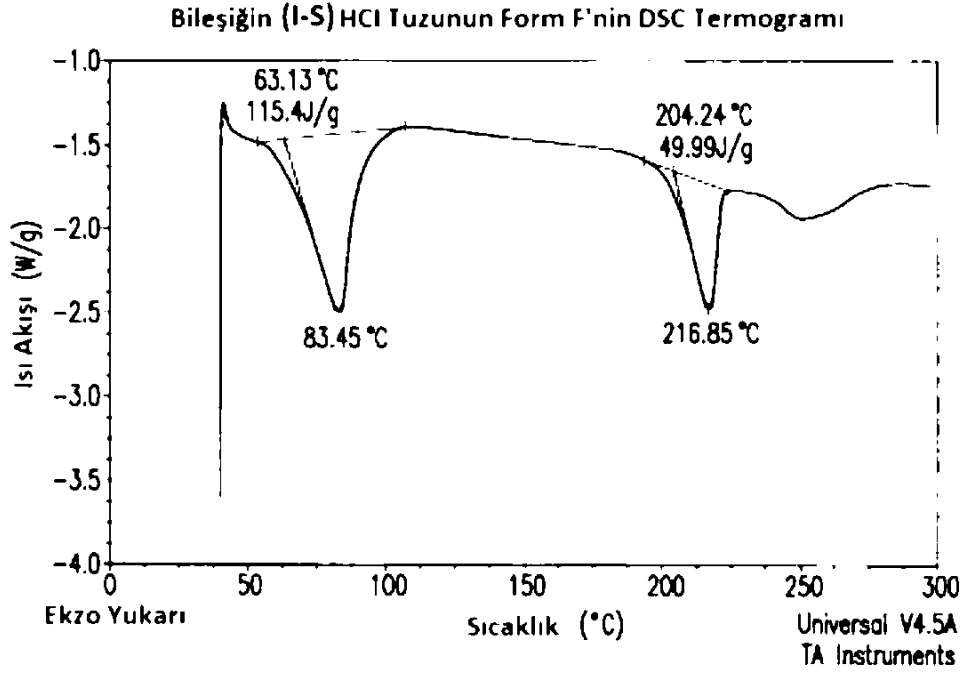
**ŞEKİL 72**

**ŞEKİL 73**

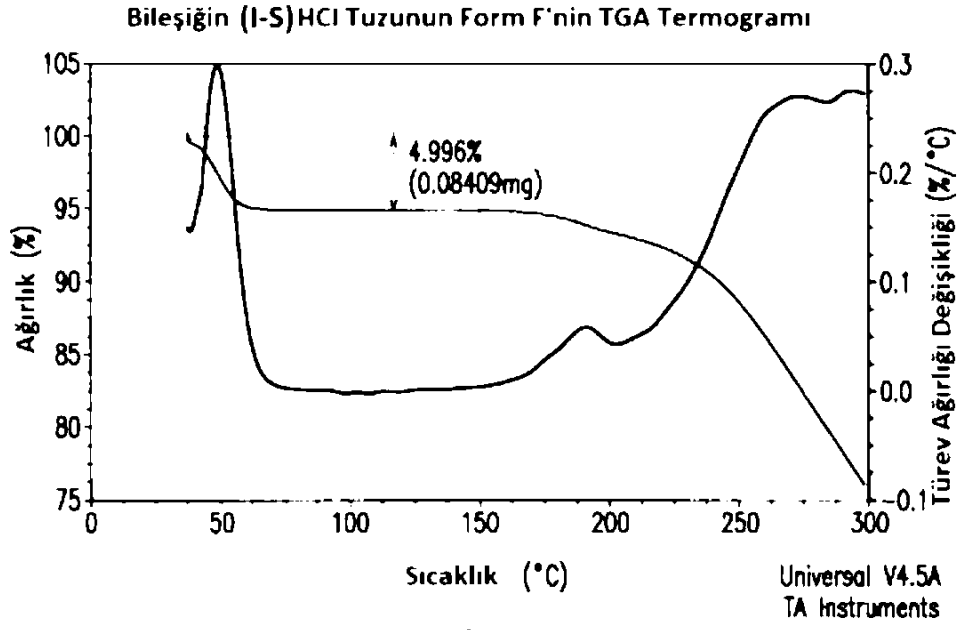
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form F'nin Kristal Habitüsü



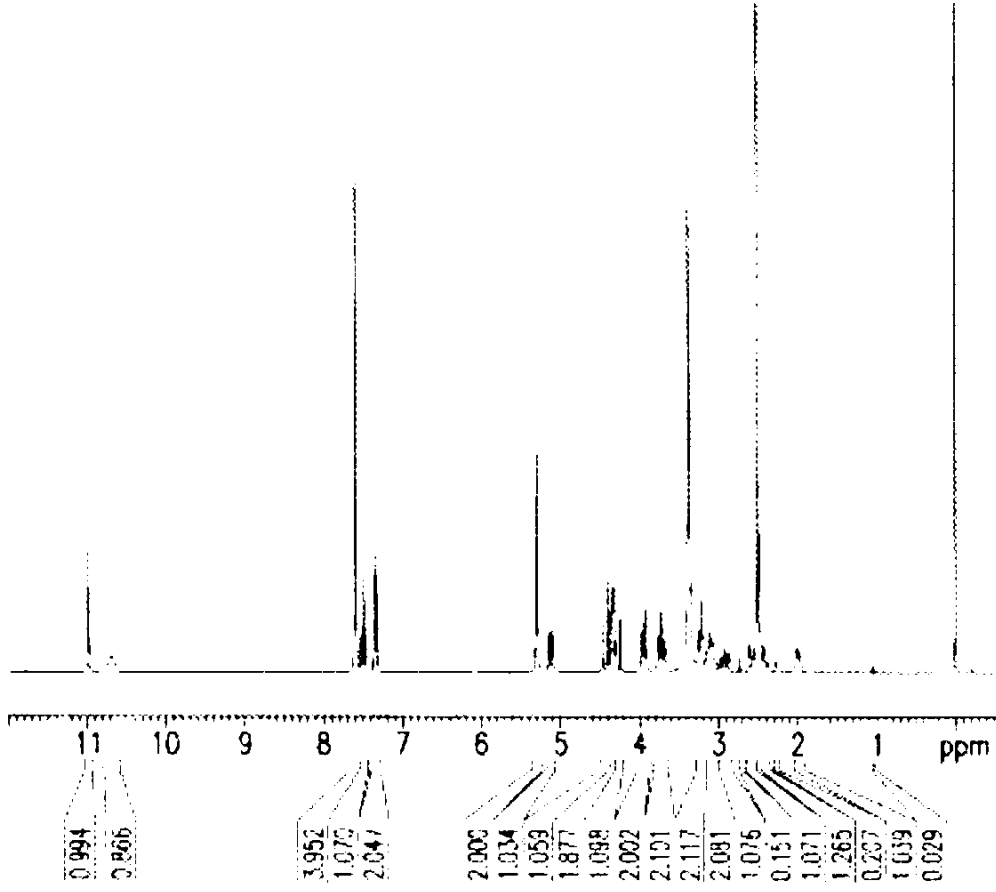
ŞEKİL 74



ŞEKİL 75

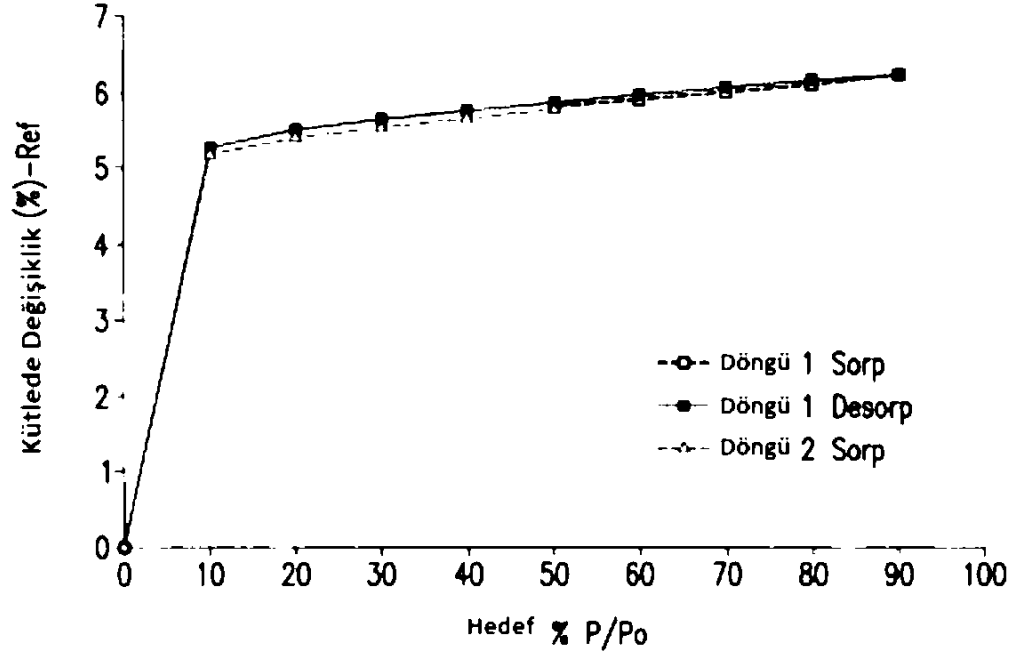


ŞEKİL 76

Bileşimin (I-S) HCl Tuzunun Form F'nin ^1H -NMR Spektrumu

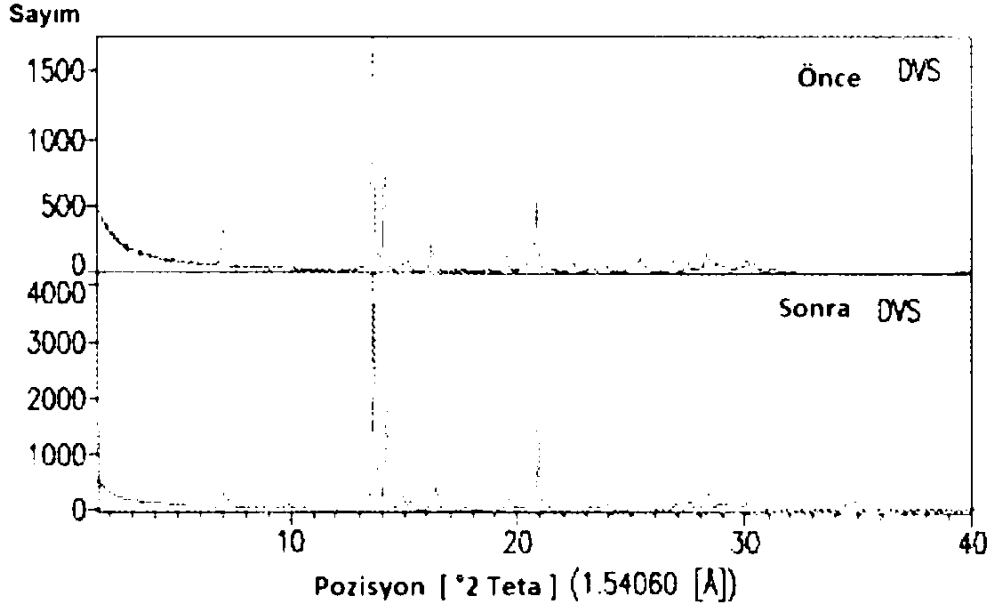
ŞEKİL 77

Bileşğin (I-S)HCl Tuzunun Form F'nin DVS Grafiği

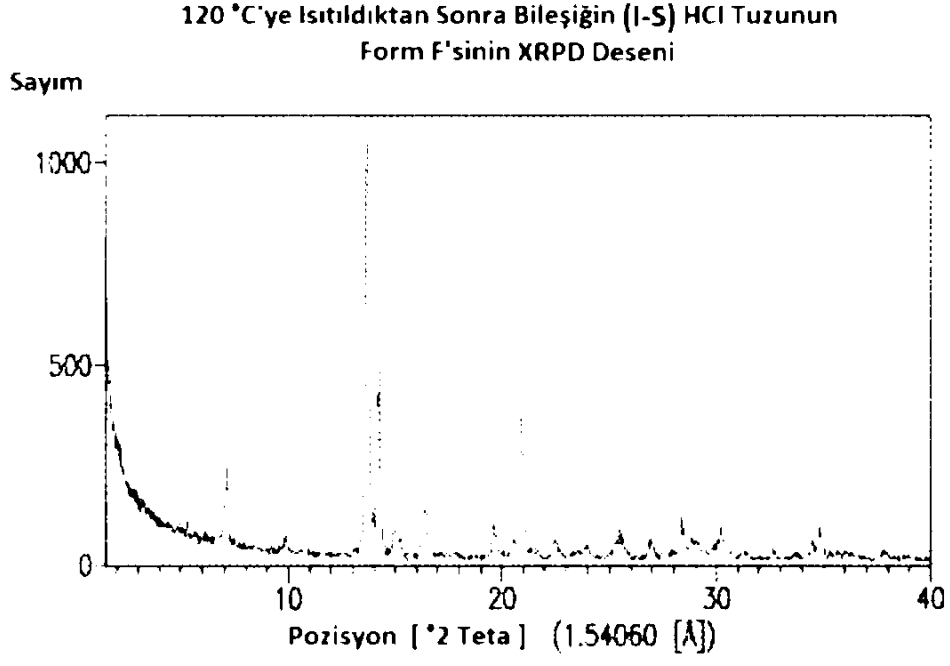


ŞEKİL 78

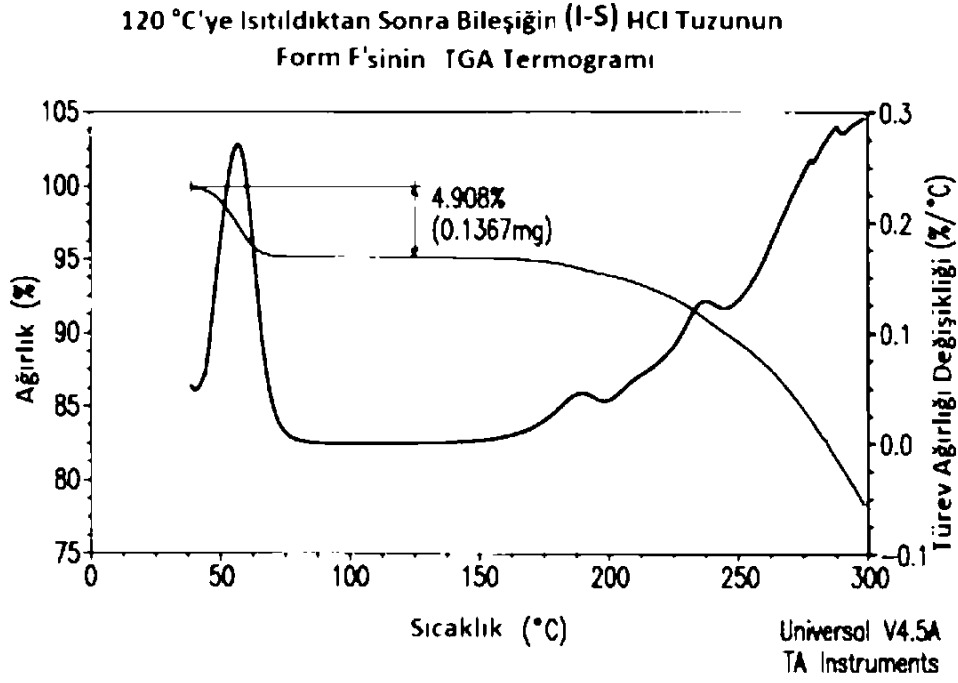
Absorpsiyon/Desorpsiyon Döngülerine Tabi Tutulduktan Önce ve
Sonra Bileşiğin (I-S) HCl Tuzunun Form F'nin XRPD Deseni

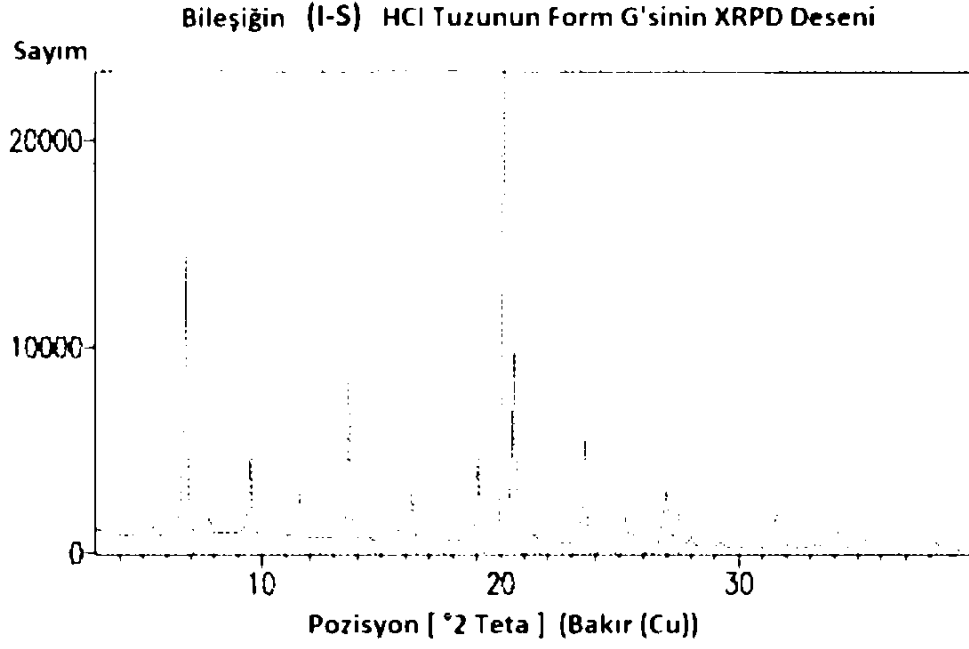


ŞEKİL 79

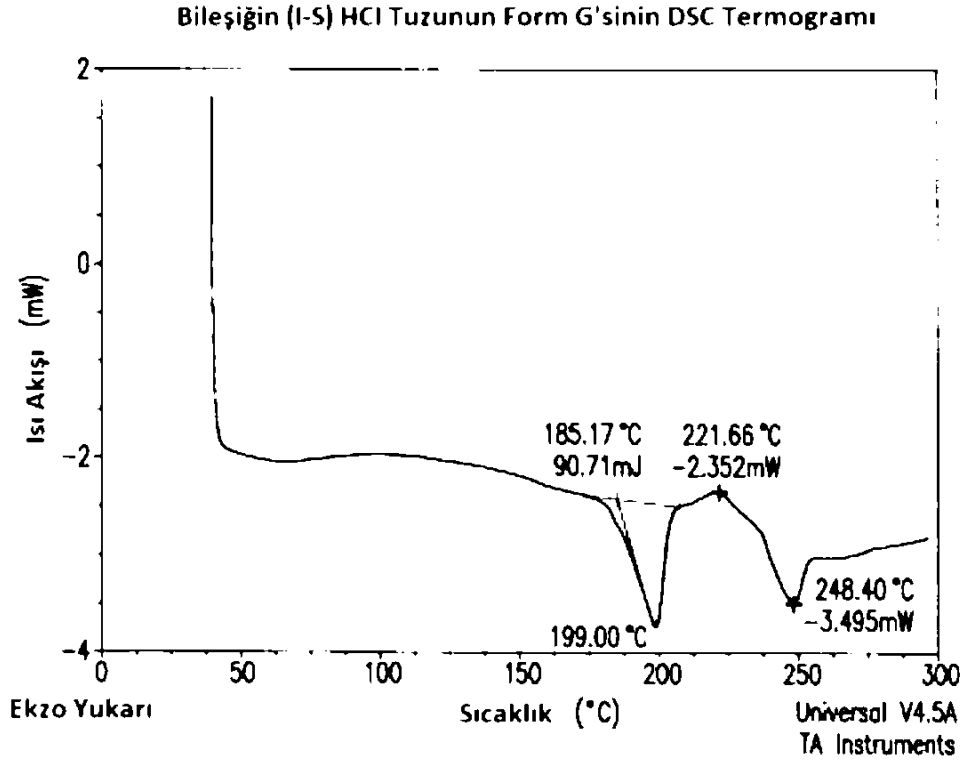


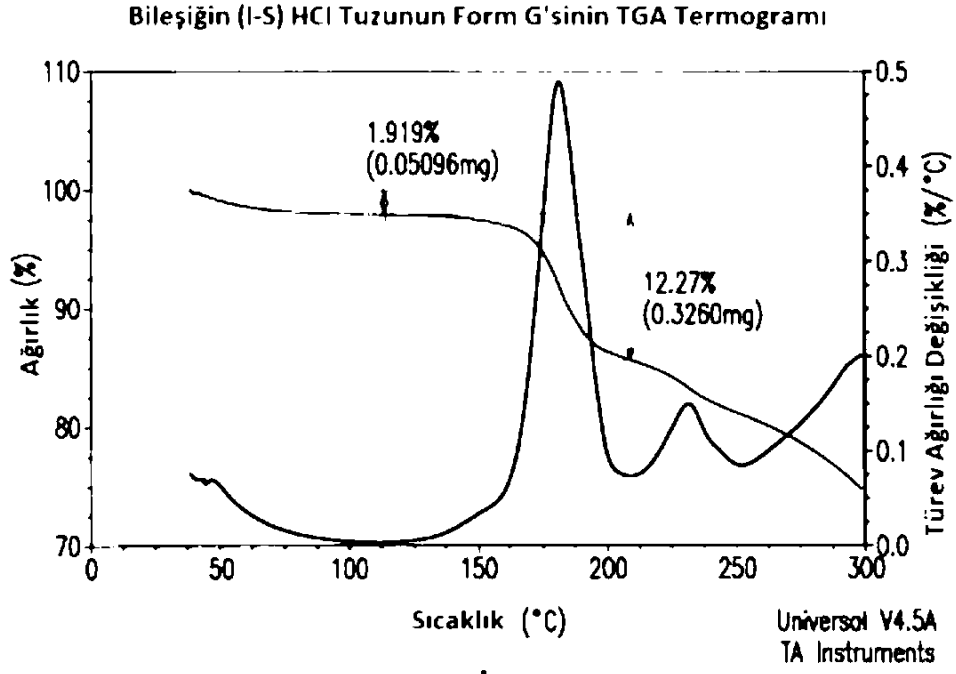
ŞEKİL 80

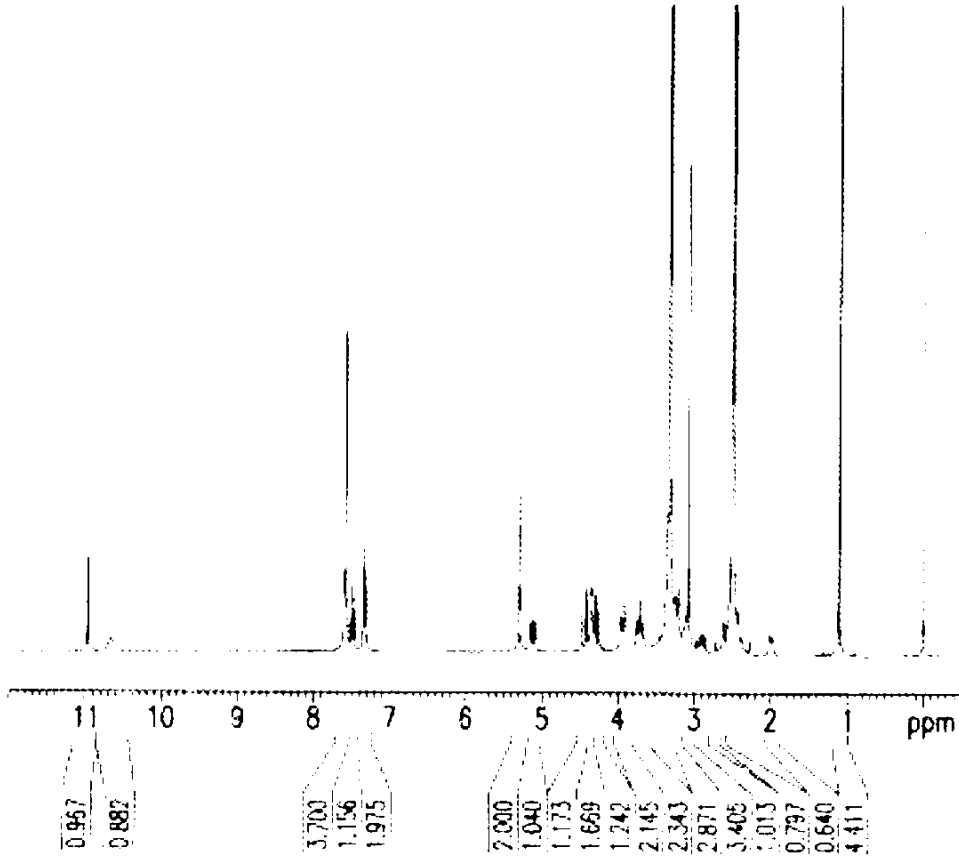
**ŞEKİL 81**



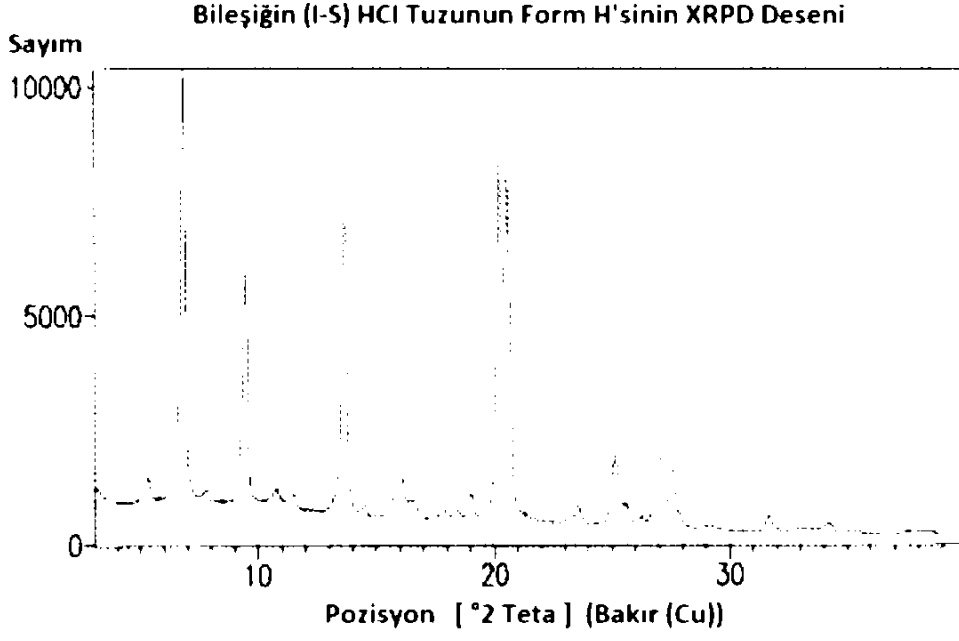
ŞEKİL 82

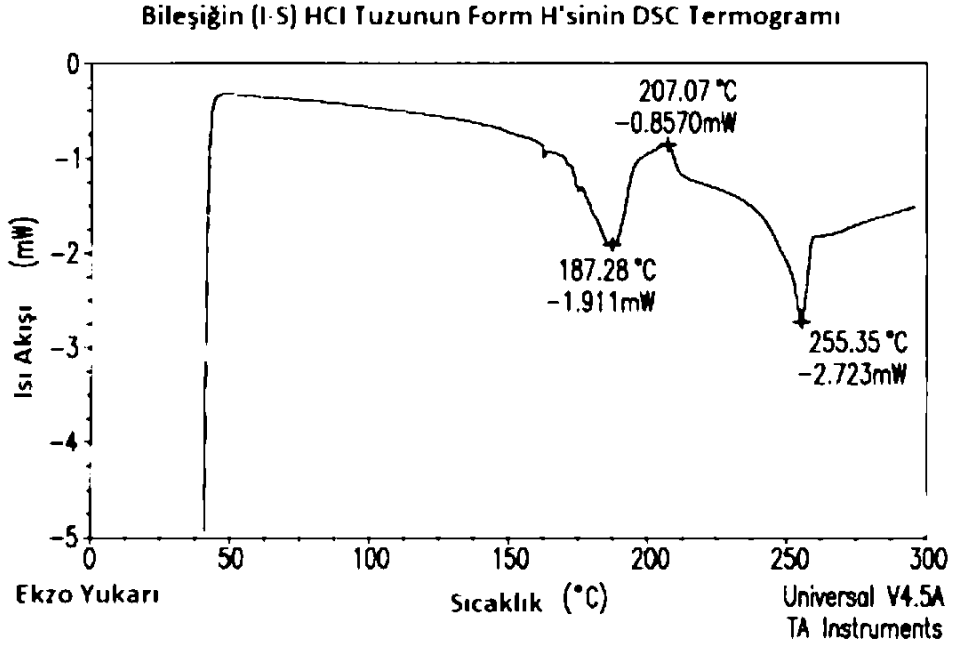
**ŞEKİL 83**



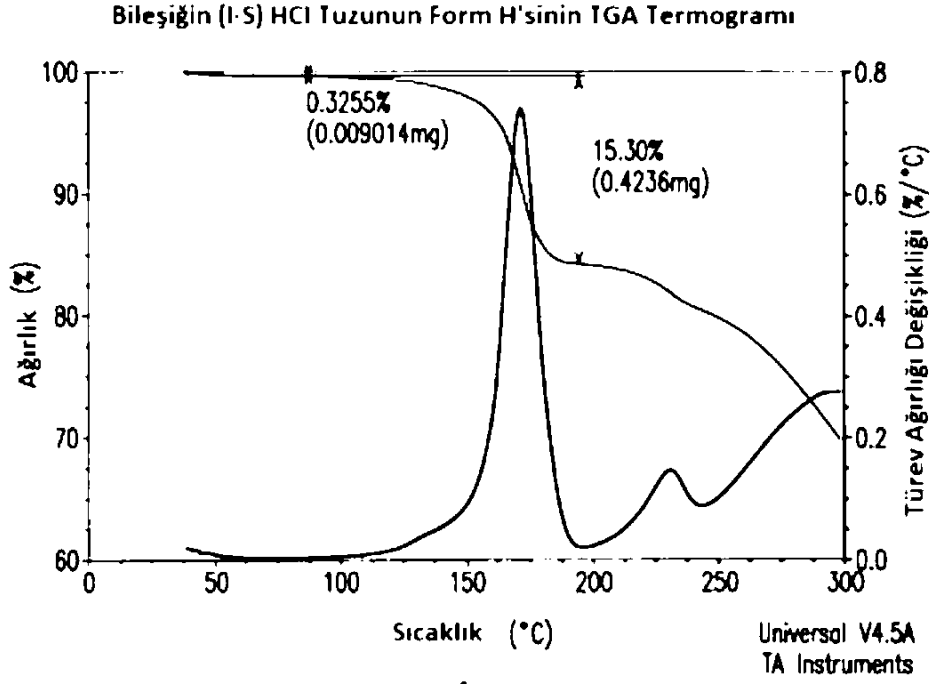
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form G'sinin ^1H -NMR Spektrumu

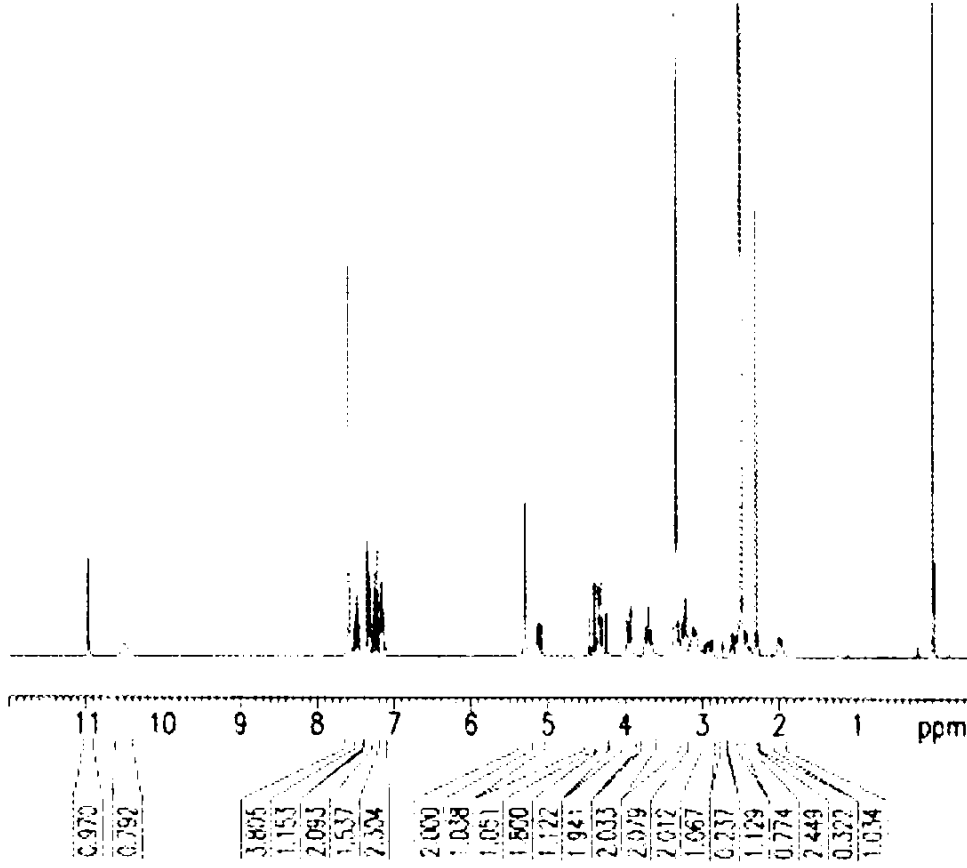
ŞEKİL 85

**ŞEKİL 86**

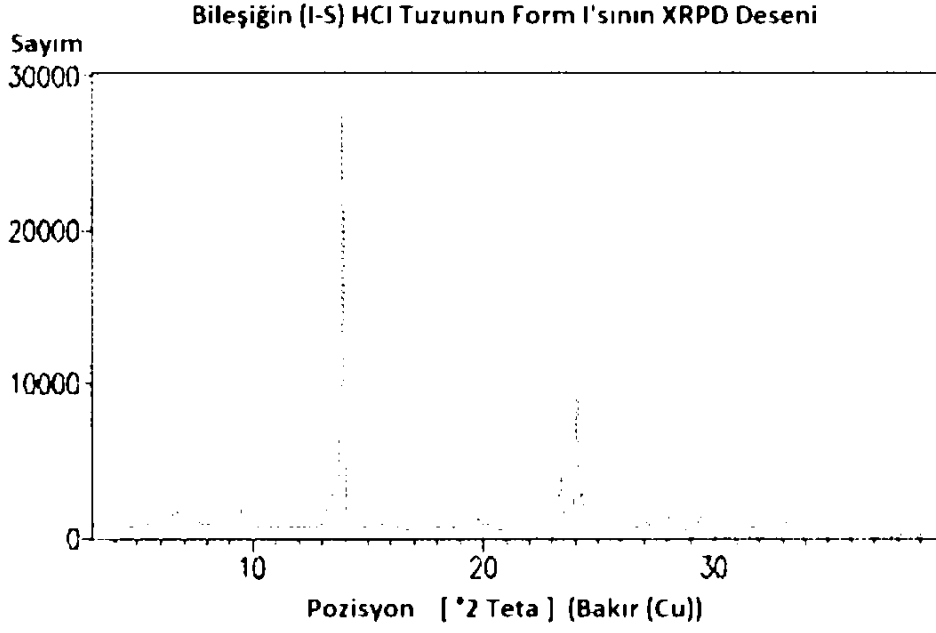


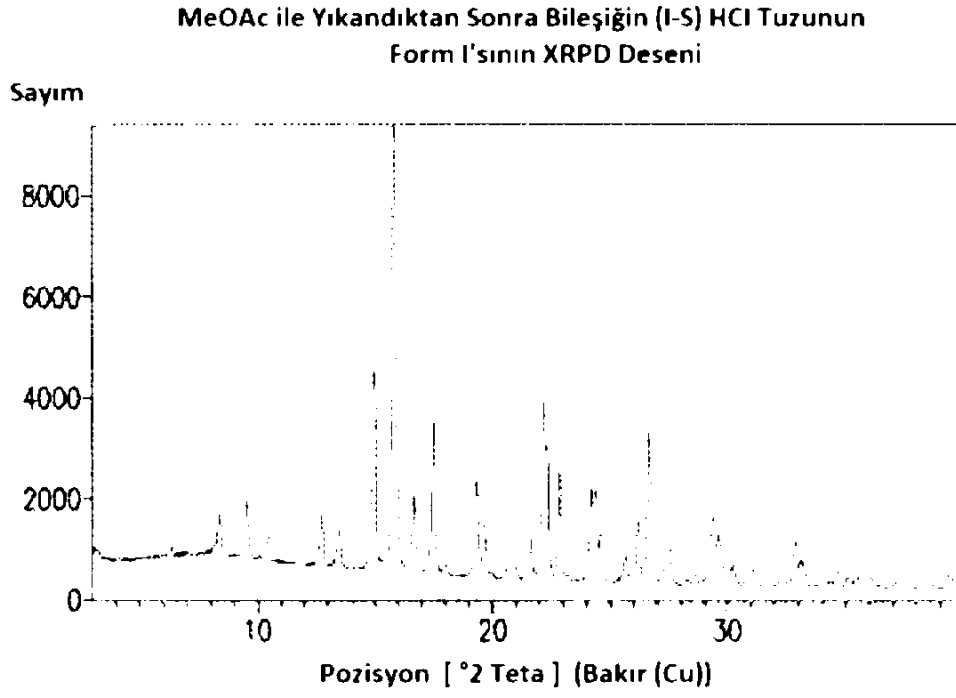
ŞEKİL 87

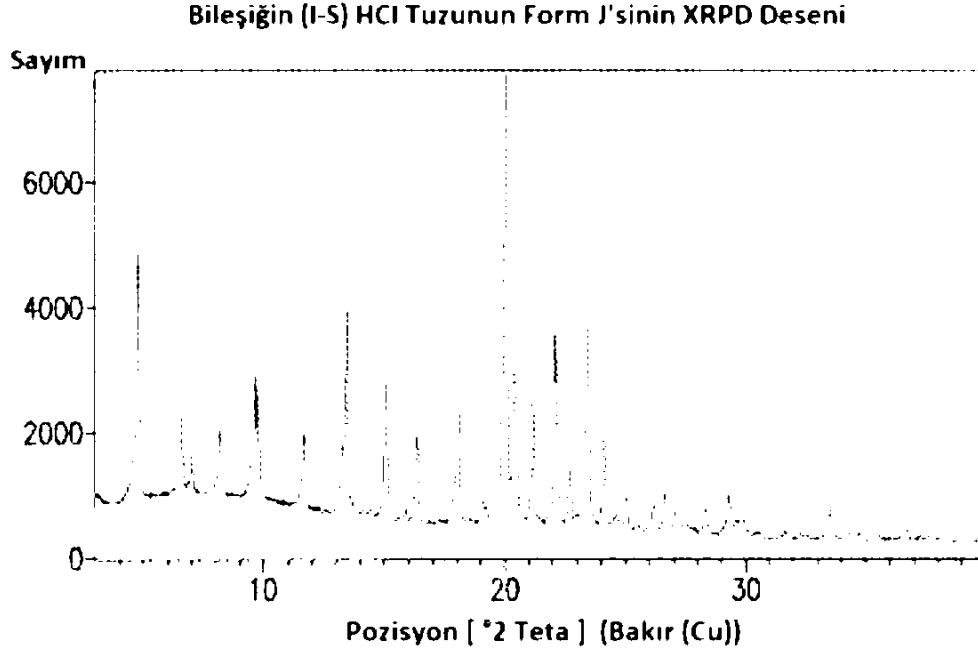
**ŞEKİL 88**

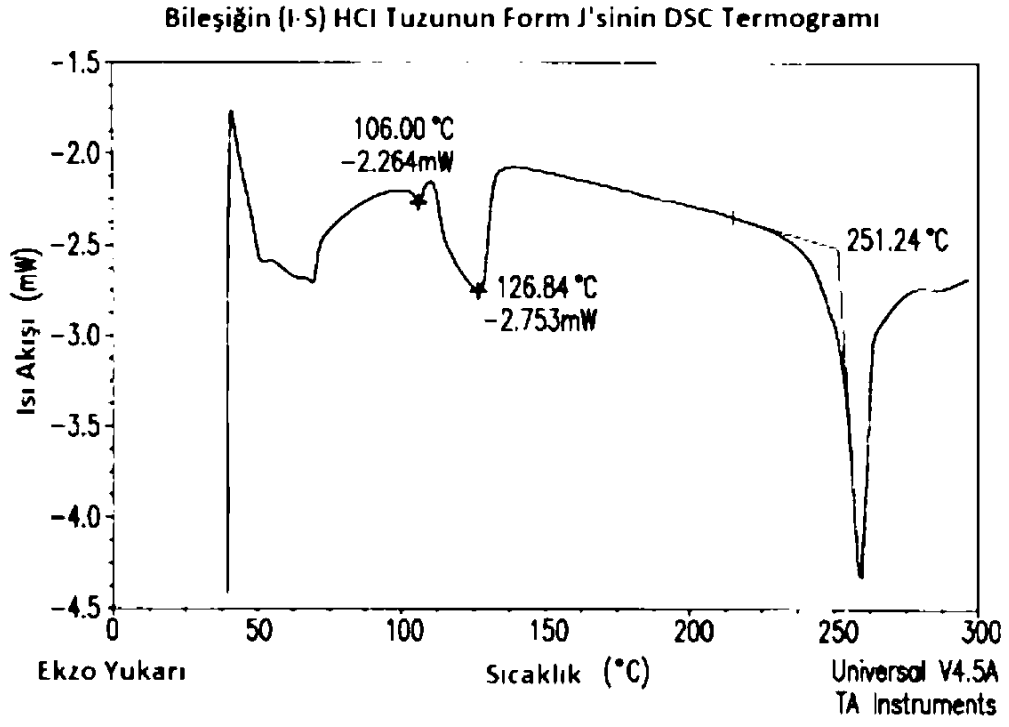
Bileşğin (I-S) HCl Tuzunun Form H'sinin ^1H -NMR Spektrumu

ŞEKİL 89

**ŞEKİL 90**

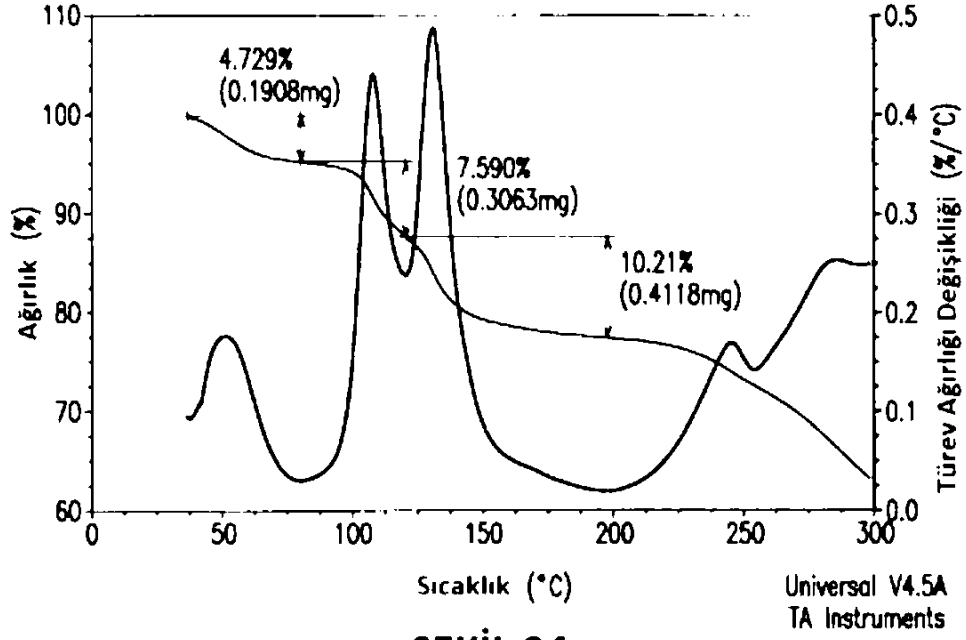
**ŞEKİL 91**

**ŞEKİL 92**

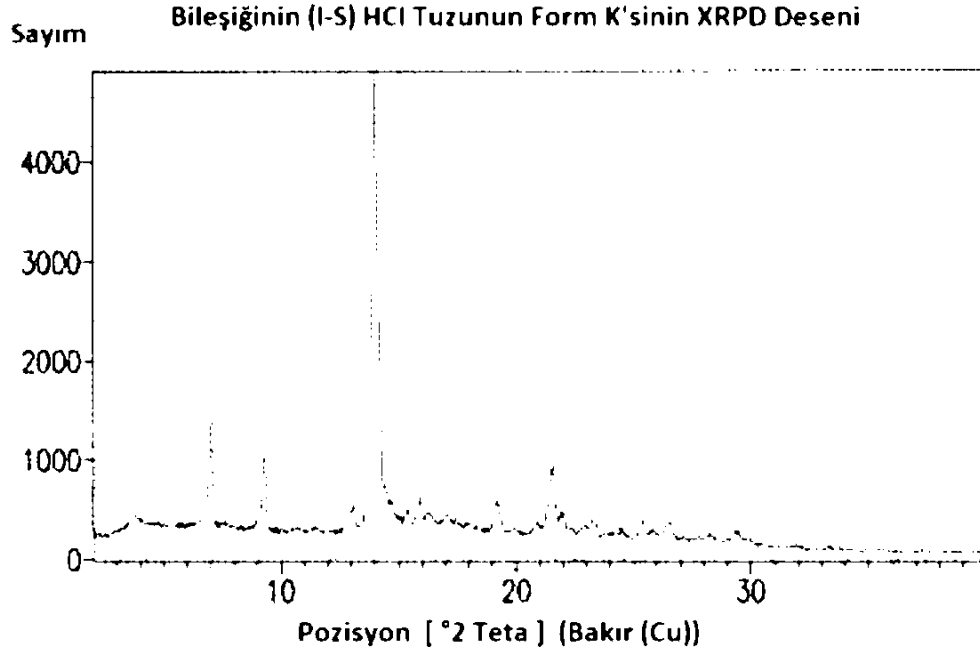


ŞEKİL 93

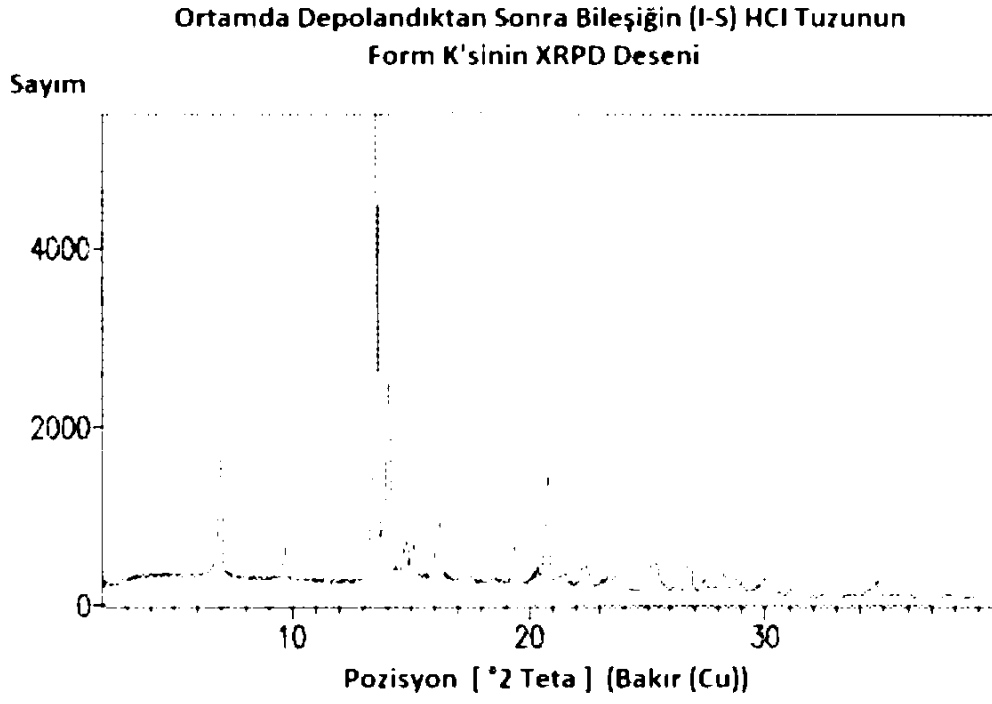
Bileşiğin (I-S) HCl Tuzunun Form J'sinin TGA Termogramı



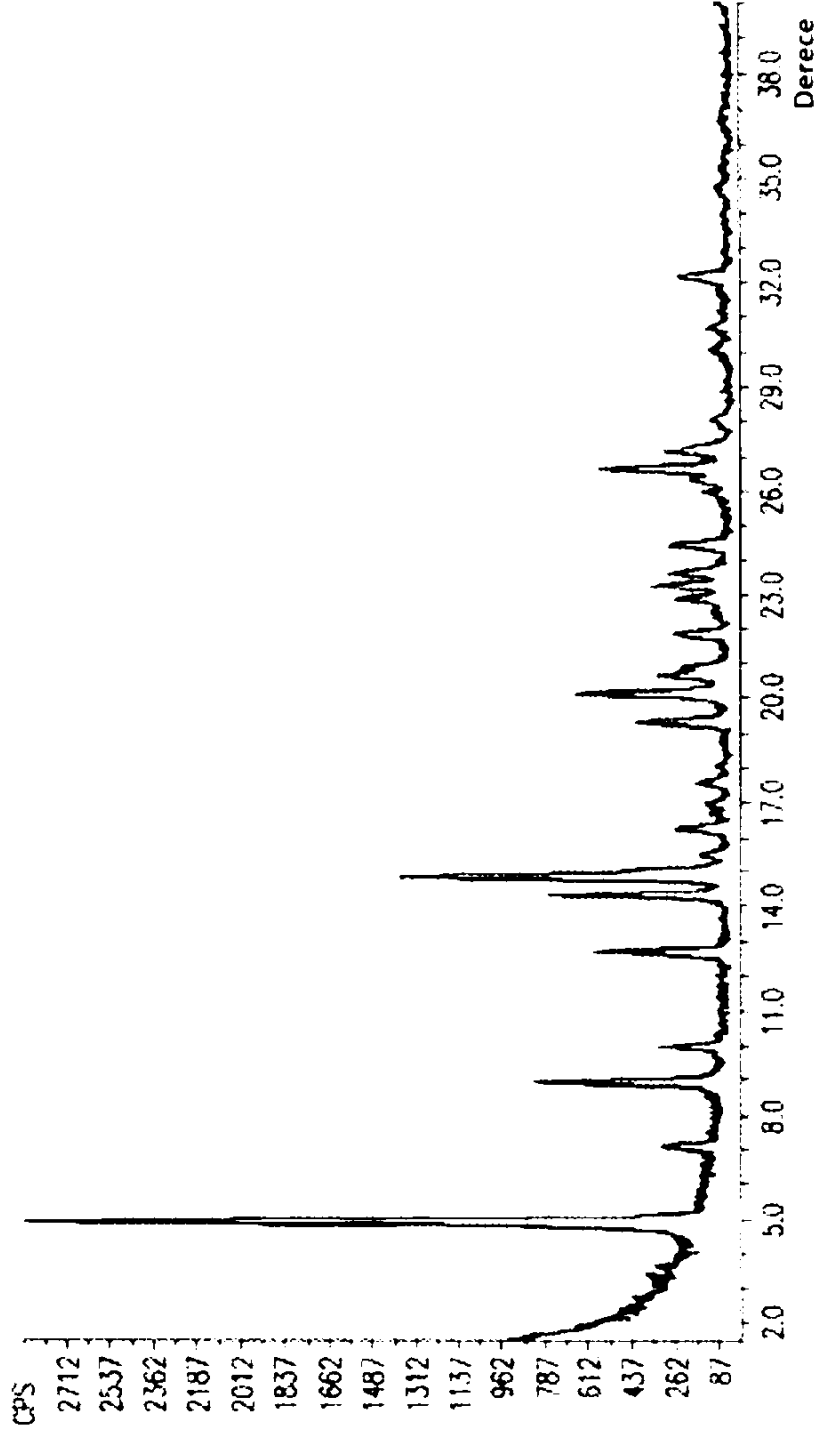
ŞEKİL 94



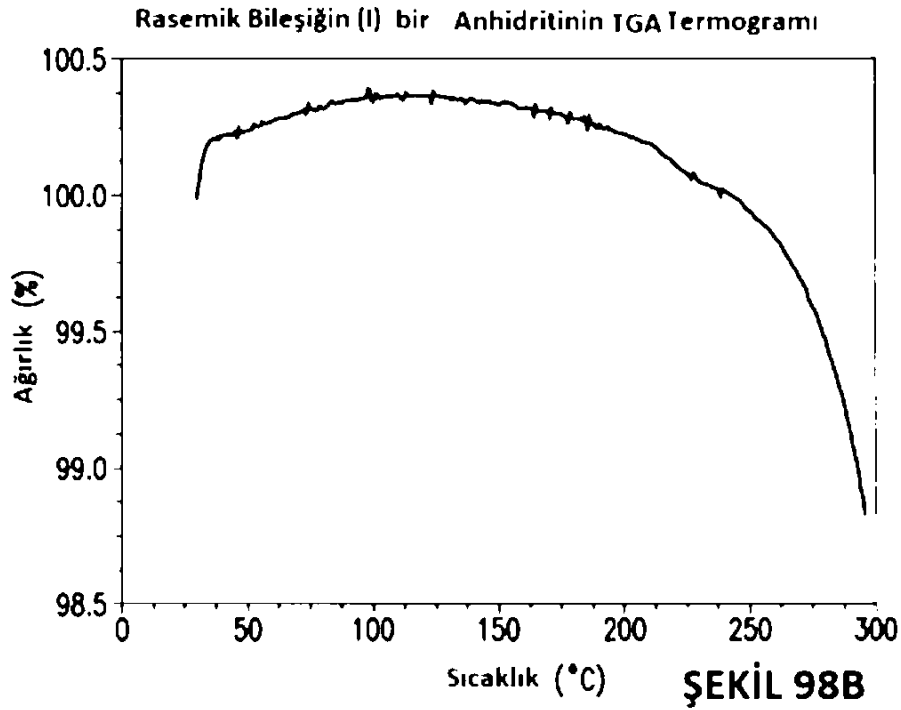
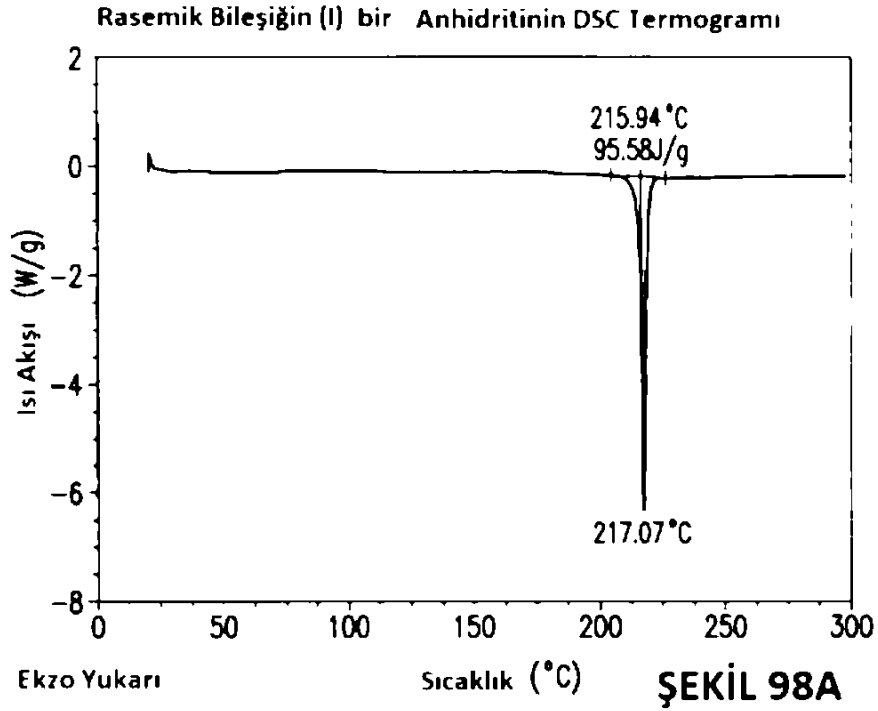
ŞEKİL 95

**ŞEKİL 96**

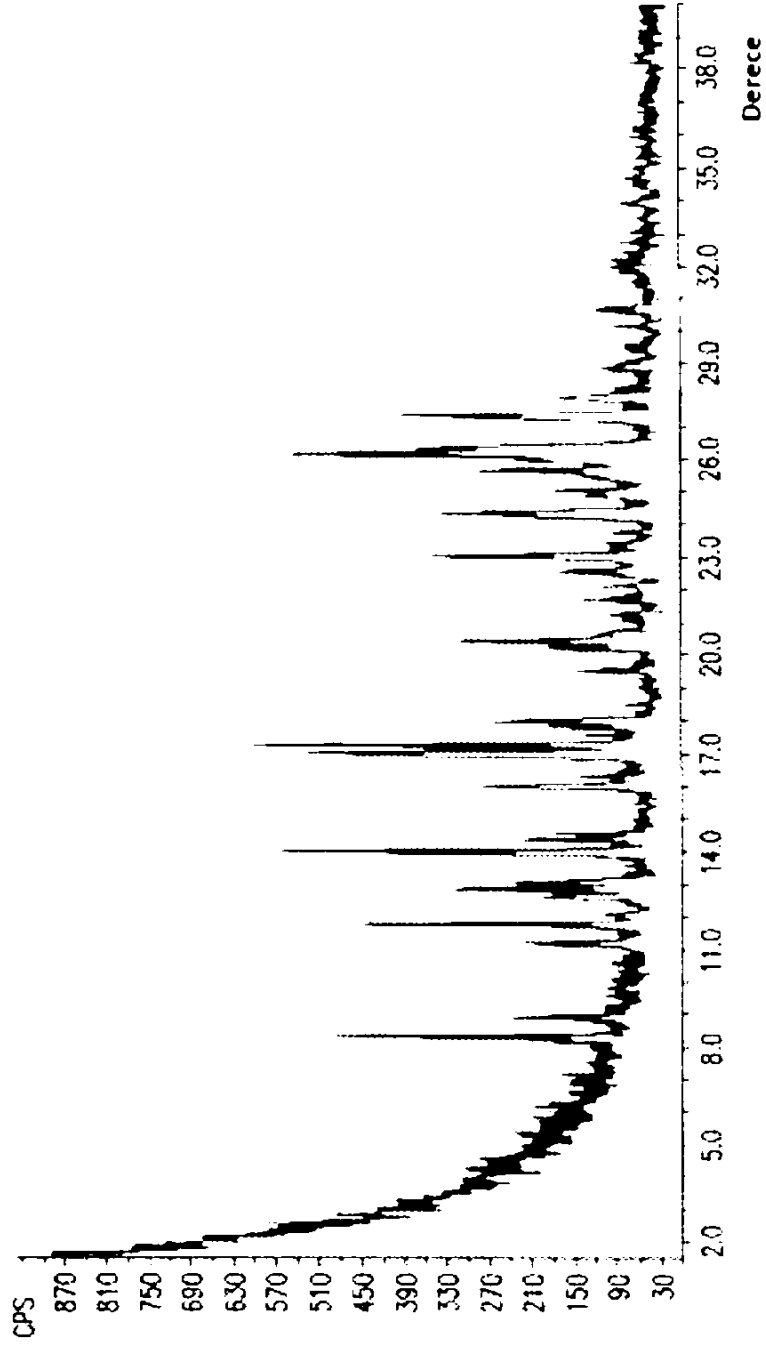
Rasemik Bileşğin (I) bir Anhidritinin XRPD Deseni



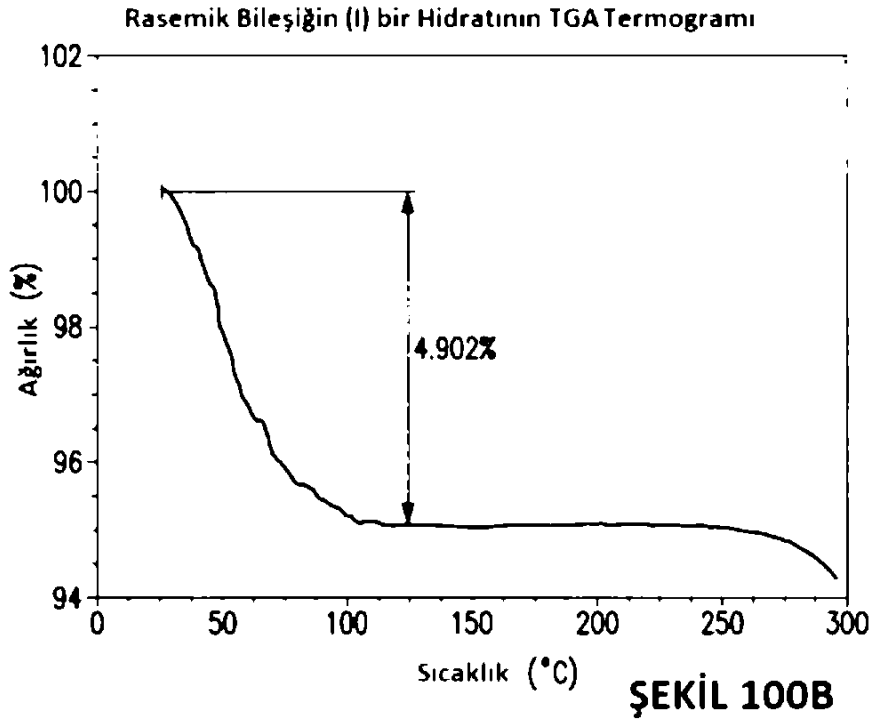
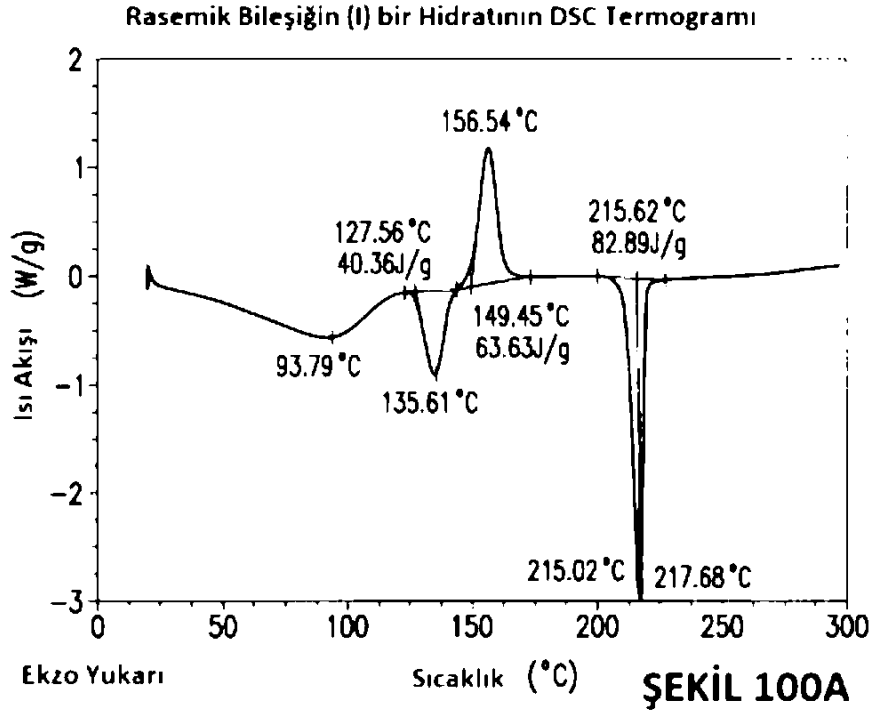
ŞEKİL 97



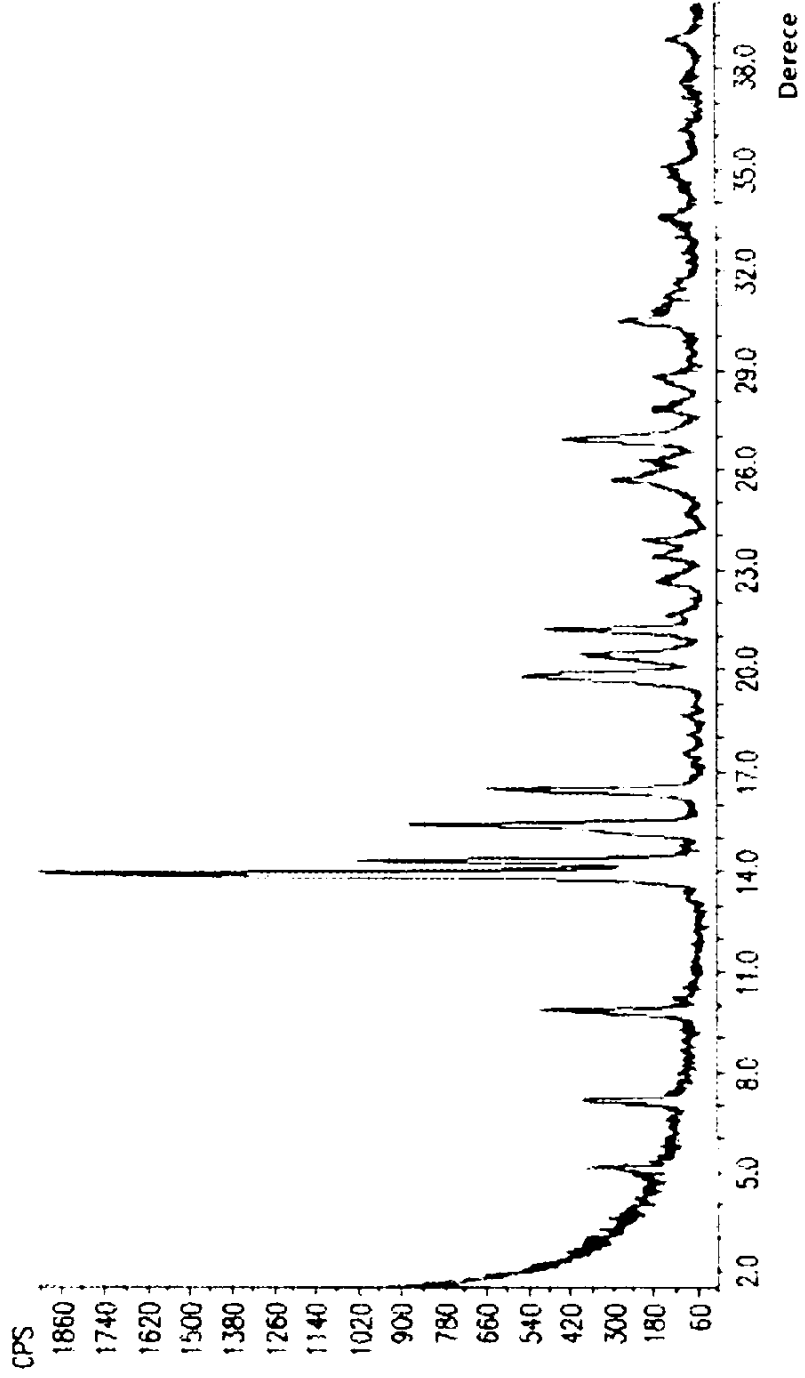
Rasemik Bileşğin (I) bir Hidratının XRPD Deseni



ŞEKİL 99

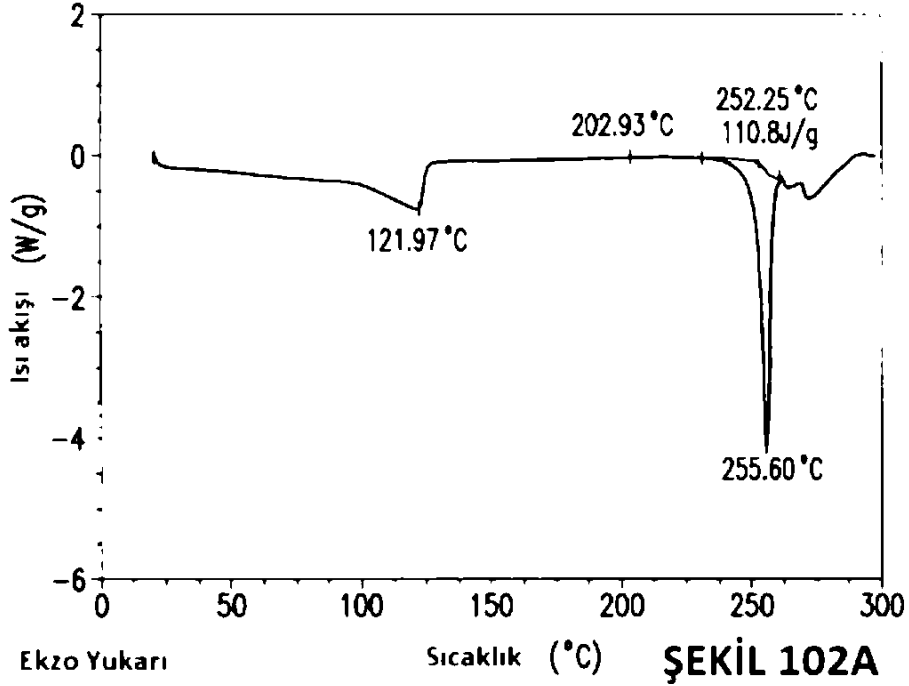


Rasemik Bileşğin (I) HCl Tuzunun bir Hidralitinin XRPD Deseni

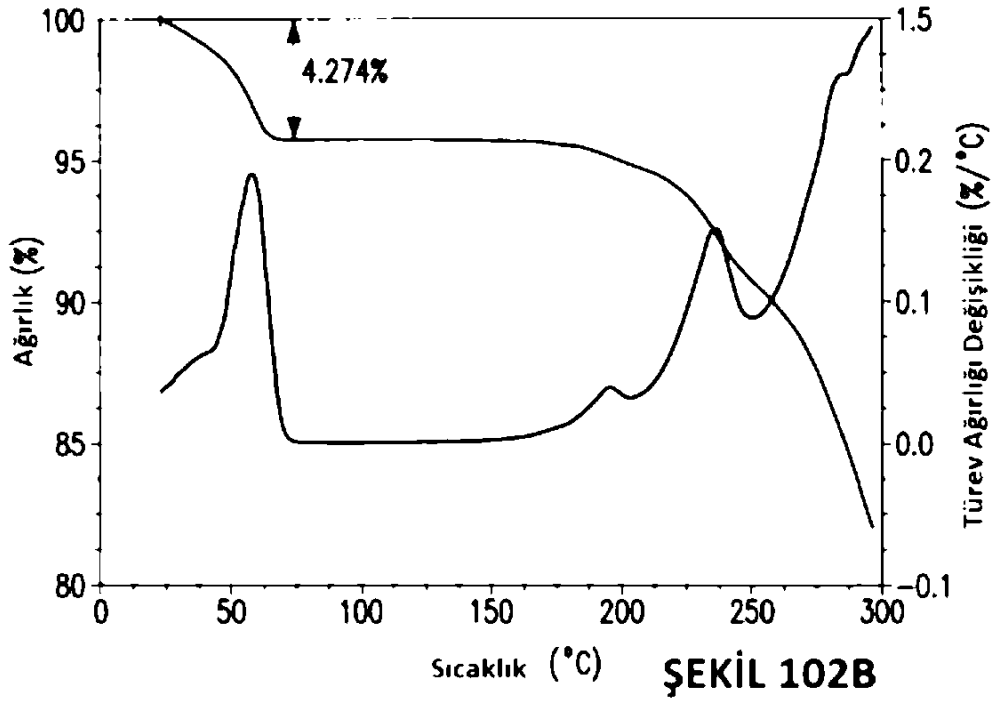


ŞEKİL 101

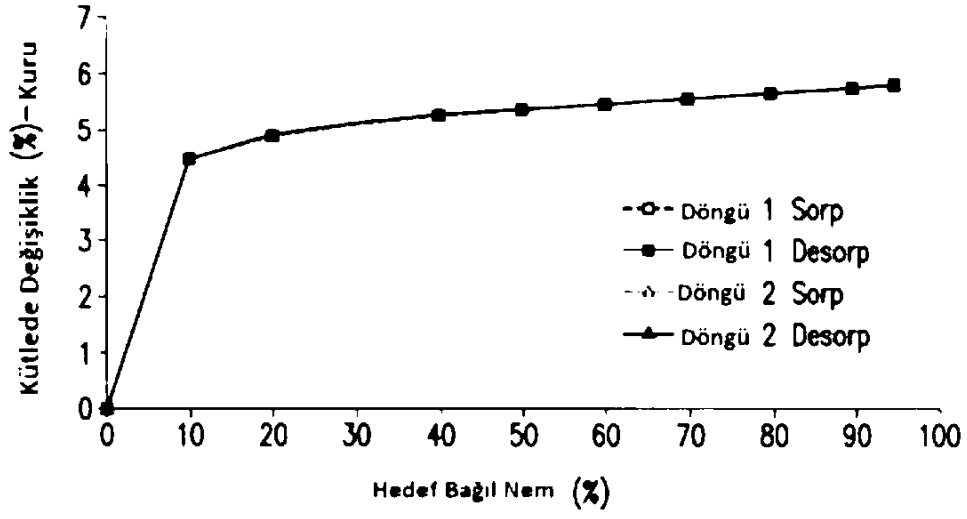
Rasemik Bileşimin (I) HCl Tuzunun bir Hidralitin DSC Termogramı



Rasemik Bileşimin (I) HCl Tuzunun bir Hidralitin TGA Termogramı

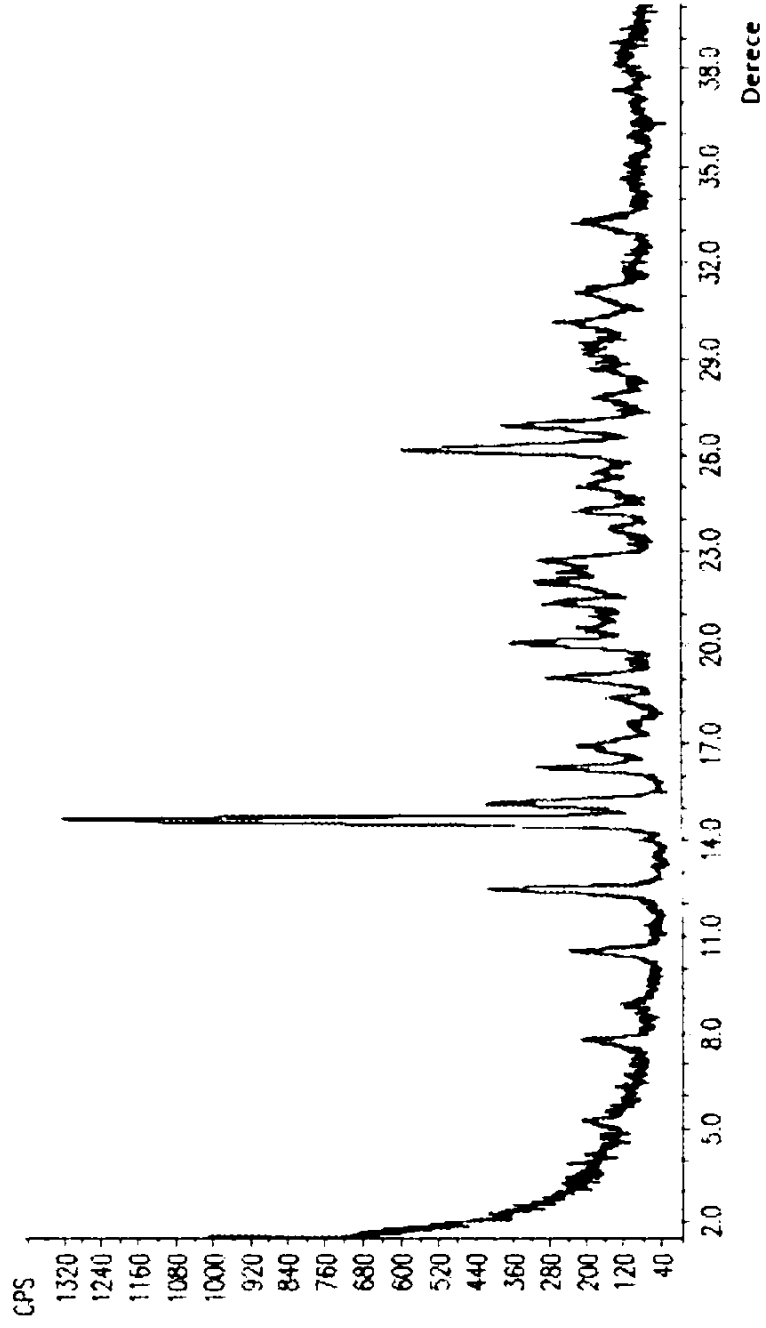


Rasemik Bileşğin (I) HCl Tuzunun bir Hidratının DVS İzoterm Grafiği

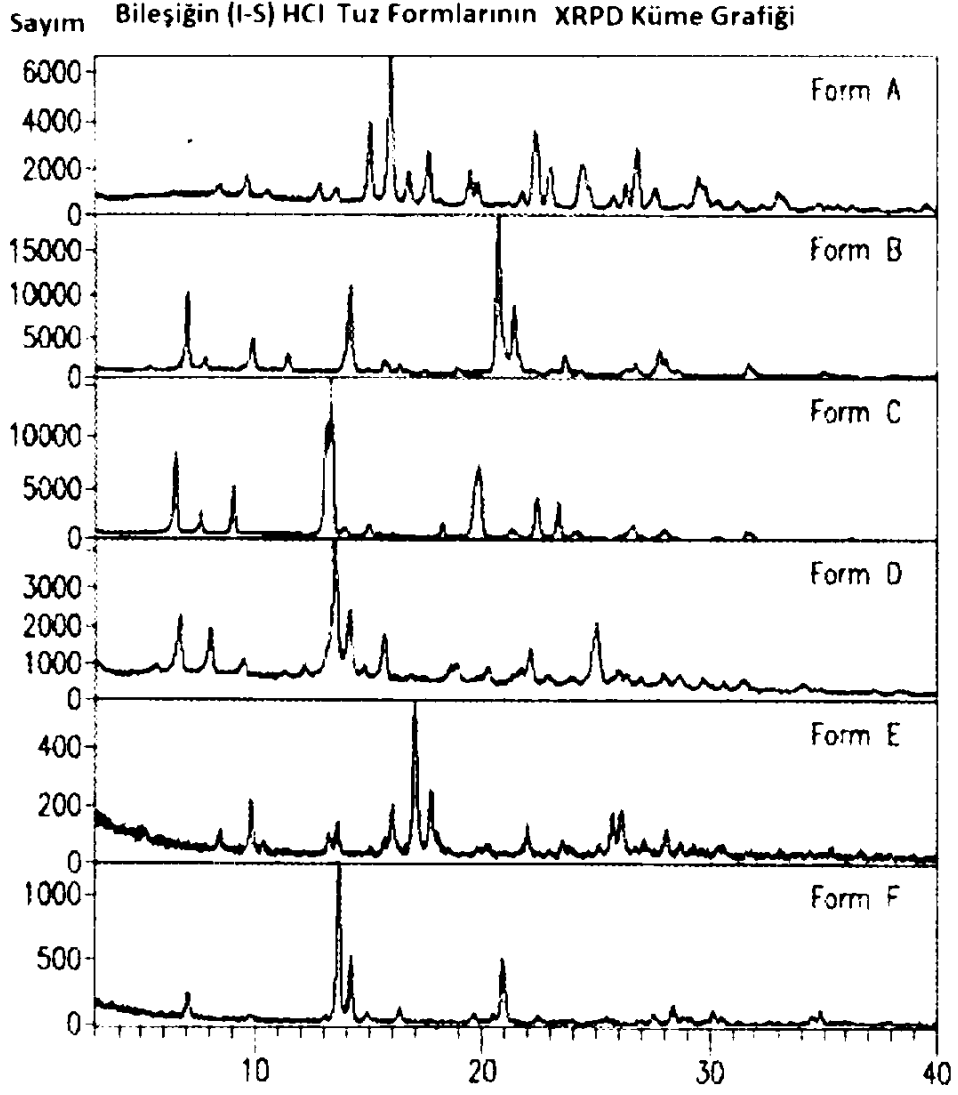


ŞEKİL 103

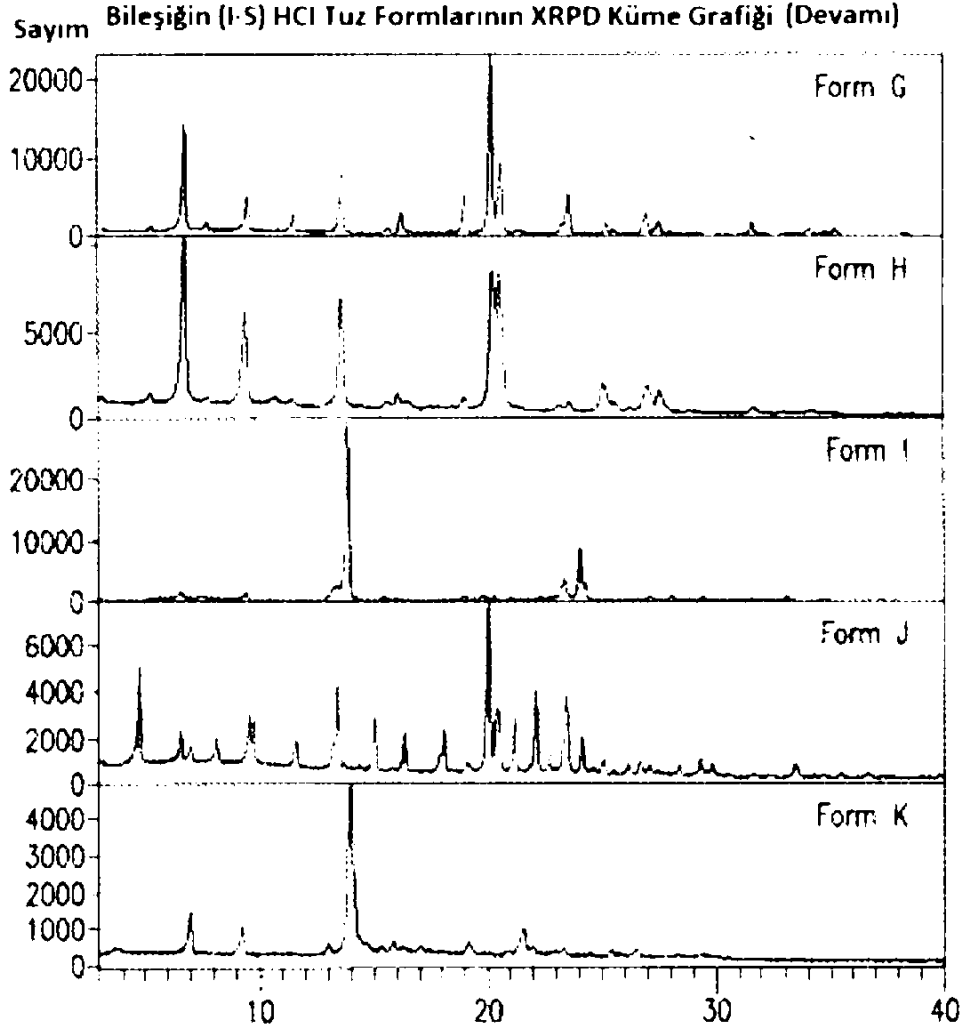
Rasemik Bileşğin (I) HCl Tuzunun bir MeOH Solvatının XRPD Deseni



ŞEKİL 104



ŞEKİL 105



ŞEKİL 105(Devamı)