ÖZET

SİTİDİN ANALOGLARININ ORAL FORMÜLASYONLARI VE BUNLARIN KULLANIM YÖNTEMLERİ

Mevcut açıklama, oral uygulama için sitidin analogları içeren farmasötik bileşimler sunar; buradaki bileşimler, esas olarak midede sitidin analogunu serbest bırakır. Ayrıca, burada sağlanan oral formülasyonları kullanarak hastalıkların ve rahatsızlıkların tedavisi için yöntemler sunulmaktadır.

İSTEMLER

1. Deneğe, terapötik olarak etkili miktarda bir 5'azasitidin içeren farmasötik bileşimin oral yoldan uygulanmasını içeren, kanseri olan bir deneğin tedavi edilmesinde kullanılmaya yönelik farmasötik bir bileşim olup, özelliği; söz konusu bileşimin, çabuk salınımlı bir bileşim olması ve söz konusu kanserin akut miyeloid lösemi olmasıdır.

2. İstem 1'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; ayrıca ilave bir terapötik ajan içermesidir.

3. İstem 1 veya 2'ye göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu bileşimin enterik kaplı olmamasıdır.

4. İstem 1 ila 3'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu bileşimin tek birimlik bir dozaj formu olmasıdır.

5. İstem 4'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu tek birimlik dozaj formunun bir tablet veya bir kapsül olmasıdır.

6. İstem 5'e göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu bileşimin ayrıca mannitol, mikrokristalin selüloz, krospovidon ve magnezyum stearat arasından seçilen bir eksipiyan içermesi ve söz konusu bileşimin ayrıca bir permeasyon arttırıcı içermesidir.

7. İstem 6'ya göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu permeasyon arttırıcının, d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat olması ve isteğe bağlı olarak söz konusu d-alfatokoferil polietilen glikol 1000

süksinatın, formülasyon içinde formülasyonun toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %2 oranında bulunmasıdır.

8. İstem 1 ila 7'den herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; esas olaran bir sitidin deaminaz inhibitörünü içermemesi veya esas olarak tetrahidroüridin içermemesidir.

9. İstem 1 ila 8'den herhangi birine göre kullanıma yönelik farmasötik bileşim olup, özelliği; söz konusu bileşimin, oral uygulamanın ardından en az yaklaşık 200 ng-sa/mL veya en az yaklaşık 400 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değerine ulaşması veya söz konusu bileşimin, oral uygulamanın ardından en az yaklaşık 100 ng/mL veya en az yaklaşık 200 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması veya söz konusu bileşimin, oral uygulamanın ardından maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 60 dakikadan daha az, yaklaşık 90 dakikadan daha az veya 180 dakikadan daha az bir sürede ulaşmasıdır.

10. İstem 1 ila 9'dan herhangi birine göre bileşim olup, özelliği; söz konusu deneğin bir insan olmasıdır.

TARİFNAME

SİTİDİN ANALOGLARININ ORAL FORMÜLASYONLARI VE BUNLARIN KULLANIM YÖNTEMLERİ

I.

II. BULUŞUN ALANI

Burada, bireylerde oral uygulamaya yönelik sitidin analogları veya bunların tuzları, solvatları, hidratları, prekürsörleri ve/veya türevlerini içeren farmasötik formülasyonlar sağlanmıştır. Burada ayrıca, diğerlerinin yanı sıra kanser, anormal hücre proliferasyonu ile ilişkili bozukluklar, hematolojik bozukluklar ve immünolojik bozukluklar dahil olmak üzere hastalıkların ve bozuklukların tedavi edilmesi için söz konusu formülasyonların üretilmesine yönelik yöntemler ve bu formülasyonların kullanılmasına yönelik yöntemler sağlanmıştır.

III. BULUŞUN GEÇMİŞİ

Kanser, dünya çapında majör bir halk sağlığı problemidir ve 2005'te tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 570.000 kanser ile ilişkili ölüm olması beklenmiştir. *Bkz. örn.* Jemal *ve diğ.*, *CA Cancer J. Clin.* 55(1): 10-30 (2005). Birçok kanser türü tıbbi literatürde açıklanmıştır. Bunların örnekleri arasında kan, kemik, akciğer (örn. küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri), kolon, meme, prostat, yumurtalık, beyin ve bağırsak kanseri bulunur. Kanser insidansı, genel popülasyon yaşlandıkça ve yeni kanser formları geliştikçe artmaya devam etmektedir. Kanserli hastaların tedavi edilmesine yönelik etkili terapilere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), hematopoietik kök hücre bozukluklarından oluşan çeşitli bir gruptur. MDS, ABD'de yaklaşık 40.000-50.000 ve Avrupa'da 75.000-85.000 bireyi etkilemektedir. MDS, bozulmuş morfoloji ve matürasyon (dismiyelopoiez) ile birlikte hücresel bir ilik, periferal kan sitopeni ve etkili olmayan kan hücresi üretiminden kaynaklanan

değişken bir akut lösemiye ilerleme riski ile karakterize edilebilir. *Bkz. örn. The Merck Manual* 953 (17. baskı, 1999); List *ve diğ., J. Clin. Oncol.* 8:1424 (1990).

MDS, miyeloid, eritroid ve megakaryositik serilerdeki dispilastik değişimler dahil olmak üzere bir veya daha fazla hematopoetik dizide (lineage) displastik değişimlerin varlığı nedeniyle gruplanmıştır. Bu değişimler, üç dizinin birinde veya daha fazlasında sitopenilere neden olur. MDS hastaları anemi, nötropeni (enfeksiyonlar) ve/veya trombositopeni (kanama) ile ilişkili komplikasyonlar geliştirebilir. MDS'li hastaların yaklaşık %10 ila yaklaşık %70'i akut lösemi geliştirebilir. MDS'nin erken evrelerinde sitopenilerin temel nedeni, artan programlı hücre ölümüdür (apoptoz). Hastalık ilerlediği ve lösemiye dönüştüğü için lösemi hücrelerin proliferasyonu sağlıklı iliği bastırır. Hastalığın seyri değişebilir; ağrısız seyreden bir hastalık gibi davranan bazı vakalar olduğu gibi akut formda bir lösemiye dönüşen çok kısa klinik seyirli, agresif olarak davranan başka vakalar da bulunur. Yüksek riskli MDS'si olan insanların çoğu zamanla kemik iliği yetmezliği yaşar. MDS hastalarının en fazla %50'si, AML'ye gelişmeden önce enfeksiyon veya kanama gibi komplikasyonlara direnç gösteremez.

Primer ve sekonder MDS, hastanın önceki hikayesi göz önüne alınarak tanımlanır: kemoterapi, radyoterapi veya toksik maddelere profesyonel maruziyet şeklindeki önceki tedaviler, sekonder MDS'yi primer MDS'den ayırt eden faktörlerdir. Sitogenetik olarak, iki grup arasındaki bir fark, anormal karyotiplerin karmaşıklığıdır; çoklu değişiklikler, sekonder bozukluklarda daha sık görülürken tek kromozomlu sapmalar, primer MDS için tipiktir. Bazı ilaçlar, 17p için hidroksiüre ve 11q23 ve 21q22 için topoizomeraz inhibitörleri gibi spesifik hedeflere sahip olabilir. MDS'nin malign hücrelerinde genetik değişiklikler, temel olarak olası tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere genetik materyal kaybına neden olur.

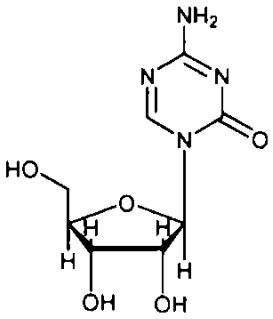
Uluslararası bir hematolog grubu olan French-American-British

(FAB) Cooperative Group, MDS'yi beş alt gruba ayırmıştır ve bunları, akut miyeloid lösemiden ayırmıştır. *Bkz. örn. The Merck Manual* 954 (17. baskı, 1999); Bennett J. M., *ve diğ., Ann. Intern. Med.*, 103(4): 620-5 (1985); ve Besa E. C., *Med. Clin. North Am.* 76(3): 599-617 (1992). Hastaların kemik iliği hücrelerinde altta yatan bir trilineage displastik değişim tüm alt tiplerde bulunur. MDS'nin patobiyolojisi, belirli MDS sınıflandırma sistemleri ve MDS'nin tedavisi ve yönetimi için özel yöntemler hakkında bilgiler mevcuttur. *Bkz. örn.* U.S. Patent No. 7,189,740 (yayınlanma tarihi: 13 Mart 2007).

Nükleosit analogları, viral enfeksiyonların ve kanserin tedavisinde klinik olarak kullanılmıştır. Nükleosit analoglarının çoğu, anti-metabolitler olarak sınıflandırılır. Hücreye girdikten sonra nükleosit analogları art arda nükleosit 5'-mono-fosfatlar, di-fosfatlar ve tri-fosfatlara fosforile edilir.

Azasitidin, AZA veya 4-amino-1-ß-D-ribofuranosil-1,3,5-triazin-2(1*H*)-on olarak da bilinen 5-Azasitidin (National Service Center tanımlaması NSC-102816; CAS Kayıt Numarası 320-67-2), piyasada halen ilaç ürünü VIDAZA® olarak pazarlanmaktadır. 5-Azasitidin, bir nükleosit analoğu, daha spesifik olarak bir sitidin analoğudur. 5-Azasitidin, ilgili doğal nükleositin, sitidinin bir antagonistidir. 5-Azasitidin ve 5-aza-2'-deoksisitidin (deoksisitidinin bir analoğu olan desitabin olarak da bilinir) ayrıca deoksisitidin antagonistleridir. Bu sitidin analogları ve bunların ilgili doğal nükleositleri arasındaki yapısal fark, sitozin halkasının 5. pozisyonunda bir karbon yerine bir azotun bulunmasıdır. 5-Azasitidin, $C_8H_{12}N_4O_5$ molekül formülü, mol başına 244,21 gram molekül ağırlığı ve aşağıdaki yapıya sahip olarak tanımlanabilir:

Sitidin analogları sınıfının diğer üyeleri arasında örneğin şunlar bulunur: 1-ß-D-arabinofuranosilsitozin (Sitarabin veya ara-C); 5-aza-2'-deoksisitidin (Desitabin veya 5-aza-CdR); psödoizositidin (psi ICR); 5-floro-2'-deoksisitidin (FCdR); 2'-deoksi-2',2'-diflorositidin (Gemsitabin); 5-aza-2'-deoksi-2',2'-diflorositidin; 5-aza-2'-deoksi-2'-florositidin; 1-ß-D-ribofuranosil-2(1*H*)-pirimidinon (Zebularin); 2',3'-dideoksi-5-floro-3'-tiyasitidin (Emtriva); 2'-siklositidin (Ansitabin); 1-ß-D-arabinofuranosil-5-azasitozin (Fazarabin veya ara-AC); 6-azasitidin (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azasitidin (dH-aza-CR); N^4-pentiloksikarbonil-5'-deoksi-5-florositidin (Kapesitabin); N^4-oktadesil-sitarabin ve elaidik asit sitarabin.



5-Azasitidin.

Replike edici DNA'ya dahil edilmesinden sonra, 5-azasitidin veya 5-aza-2'-deoksisitidin, DNA metiltransferazları ile kovalent bir kompleks oluşturur. DNA metiltransferazları, de novo DNA metilasyonundan ve replike edici DNA'nın yavru DNA iplikçiklerinde yerleşik metilasyon desenlerinin çoğaltılmasından sorumludur. DNA metiltransferazların 5-azasitidin veya 5-aza-2'-deoksisitidin ile inhibe edilmesi DNA hipometilasyonuna yol açar ve böylece normal fonksiyonları, normal hücre döngüsü regülasyonunda yer alan genlerin yeniden eksprese edilmesiyle morfolojik olarak displastik, olgunlaşmamış hematopoetik hücrelere ve kanser hücrelerine geri kazandırır. Bu sitidin analoglarının sitotoksik etkileri, normal hücre büyümesi kontrol mekanizmalarına artık cevap vermeyen kanser hücreleri de dahil olmak üzere hızla bölünen hücrelerin ölümüne neden olur.

5-aza-2'-deoksisitidinin aksine 5-azasitidin de RNA'ya katılır. Azasitidinin sitotoksik etkileri, DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonu, RNA ve DNA'ya dahil olma ve DNA hasar yolaklarının aktivasyonu gibi birçok mekanizmadan kaynaklanabilir.

5-Azasitidin ve 5-aza-2'-deoksisitidin, klinik denemelerde test edilmiştir ve örneğin miyelodisplastik sendromların (MDS), akut miyeloid löseminin (AML), kronik miyeloid lösemi (KML), akut lenfositik lösemi (ALL) ve Hodgkin olmayan lenfomanın (NHL) tedavisinde önemli ölçüde anti-tümör aktivitesi göstermiştir. *Bkz. örn.* Aparicio *ve diğ., Curr. Opin. Invest. Drugs* 3(4): 627-33 (2002). 5-Azasitidin, MDS tedavisi için NCI destekli denemelerden geçmiş ve MDS'nin tüm FAB alt tiplerinin tedavisi için onaylanmıştır. *Bkz. örn.* Kornblith *ve diğ., J. Clin. Oncol.* 20(10): 2441-2452 (2002); Silverman *ve diğ., J. Clin. Oncol.* 20(10): 2429-2440 (2002). 5-Azasitidin, sitotoksik aktivitesi ve DNA metiltransferazın inhibisyonu yoluyla AML'ye dönüşümü azaltarak MDS'nin doğal seyrini değiştirebilir. Bir Faz III çalışmasında, subkütanöz olarak uygulanan 5-azasitidin, yüksek riskli MDS'li deneklerde yaşam süresini ve AML'ye dönüşüm veya ölüme kadar geçen süreyi uzatmıştır. *Bkz. örn.* P. Fenaux *ve diğ., Lancet Oncol.*, 2009, 10(3):223-32; Silverman *ve diğ., Blood* 106(11): Abstract 2526 (2005). 5-Azasitidin ve diğer sitidin analogları, çeşitli proliferatif bozuklukların tedavisinde subkütan (SC) veya intravenöz (IV) uygulanmak üzere onaylanmıştır. Sitidin analoglarının oral dozu, örneğin SC uygulamasıyla meydana gelebilecek enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonların ortadan kaldırılmasıyla ve/veya gelişmiş hasta uyumunun sağlanmasıyla hastalar ve doktorlar için daha arzu edilebilir ve uygun olacaktır. Bununla birlikte sitidin analoglarının oral yoldan verilmesi, kimyasal kararsızlık, enzimatik kararsızlık ve/veya zayıf geçirgenlik kombinasyonları nedeniyle zor olmuştur. Örneğin sitidin analogları, asidik gastrik ortamda aside dayanıksız ve kararsız olarak düşünülmüştür. Sitidin analoglarının oral dozaj formlarının

geliştirilmesine yönelik önceki girişimler, aktif farmasötik terkip maddesinin (API), midede terapötik olarak kabul edilemez hidroliz olduğu anlaşılan ve kabul edilenden korunması için ilaç çekirdeğinin enterik kaplanmasını gerektirmiştir ve böylece ilaç, tercihen ince bağırsakta jejunum gibi alt gastrointestinal sistemin spesifik bölgelerinde absorbe edilir. *Bkz. örn.* Sands, *ve diğ.*, U.S. Patent Yayın No. 2004/0162263 (Başvuru No. 10/698,983). Buna ek olarak, teknikte genel olarak kabul edilen bir inanç ise suyun formülasyon sırasında sistidin analoglarının zararlı hidrolitik bozunmasına yol açtığı ve ardından dozaj formundaki API'nın stabilitesini etkilediği yönünde olmuştur. Sonuç olarak, sitidin analoglarının oral yoldan verilmesi için ilaç çekirdeğine uygulanan kaplamalar, daha önce API'nın suya maruz kalmasını en aza indirgemek için organik çözücü bazlı sistemlerle sınırlı kalmıştır.

Diğerlerinin yanı sıra daha avantajlı dozaj miktarları veya dozaj sürelerini; gelişmiş farmakokinetik profiller, farmakodinamik profiller veya güvenlik profiller; uzun süreli veya ikame terapilerinin faydalarının değerlendirilmesini; biyolojik aktiviteyi en üst seviyeye çıkaran iyileştirilmiş tedavi rejimlerinin geliştirilmesini; yeni hastalıkların veya rahatsızlıkların tedavisi için sitidin analoglarının kullanılmasını ve/veya diğer potansiyel avantajlı faydaların potansiyel olarak sağlanması için 5-azasitidin gibi sitidin analoglarının oral formülasyonlara ve dozaj formlarına büyük bir ihtiyaç bulunmaktadır.

IV. BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluş, deneğe terapötik olarak etkili miktarda bir 5'azasitidin içeren farmasötik bileşimin oral yoldan uygulanmasını içeren, bir kanseri olan bir deneğin tedavi edilmesinde kullanılmaya yönelik farmasötik bir bileşim sağlar ve burada söz konusu bileşim, çabuk salınımlı bir bileşimdir ve söz konusu kanser akut miyeloid lösemidir. Burada sitidin

analoglarını içeren farmasötik bileşimler sağlanır ve söz konusu bileşimler, oral uygulamadan sonra midede önemli ölçüde API salar. Burada ayrıca, diğerlerinin yanı sıra kanser, anormal hücre proliferasyonu ile ilişkili bozukluklar, ve immünolojik bozukluklar dahil olmak üzere hastalıkların ve bozuklukların tedavi edilmesi için söz konusu bileşimlerin üretilmesine yönelik yöntemler ve bu bileşimlerin kullanılmasına yönelik yöntemler sağlanmıştır.

Söz konusu sitidin analoğu, 5-azasitidindir. Diğer sitidin analogları 5-aza-2'-deoksisitidin (desitabin veya 5-aza-CdR), 1-ß-D-arabinofuranosilsitozin (Sitarabin veya ara-C); psödoizositidin (psi ICR); 5-floro-2'-deoksisitidin (FCdR); 2'-deoksi-2',2'-diflorositidin (Gemsitabin); 5-aza-2'-deoksi-2',2'-diflorositidin; 5-aza-2'-deoksi-2-florositidin; 1-ß-D-ribofuranosil-2(1*H*)-pirimidinon (Zebularin); 2',3'-dideoksi-5-floro-3'-tiyasitidin (Emtriva); 2'-siklositidin (Ansitabin); 1-ß-D-arabinofuranosil-5-azasitozin (Fazarabin veya ara-AC); 6-azasitidin (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azasitidin (dH-aza-CR); N^4-pentiloksikarbonil-5'-deoksi-5-florositidin (Kapesitabin); N^4-oktadesil-sitarabin; elaidik asit sitarabin veya bunların türevleri veya ilgili analoglarıdır.

Burada belirli uygulamalar, bir sitidin analoğu içeren tek birimlik dozaj formlarında bileşimler sağlar. Burada belirli uygulamalar, enterik kaplı olmayan bileşimler sağlar. Burada belirli uygulamalar, bir sitidin analoğu içeren tabletler halinde bileşimler sağlar. Burada belirli uygulamalar, bir sitidin analoğu içeren kapsüller halinde bileşimler sağlar. Kapsüller, örneğin bir sert jelatinli kapsül veya bir yumuşak jelatinli kapsül olabilir ve belirli uygulamalar hidroksipropil metilselüloz (HPMC) kapsülleri sağlar. Belirli uygulamalarda tek birimlik dozaj formları, isteğe bağlı olarak ayrıca bir veya daha fazla eksipiyan içerir. Belirli uygulamalarda tabletler, isteğe bağlı olarak ayrıca bir veya daha fazla eksipiyan içerir. Başka uygulamalarda kapsüller, isteğe bağlı olarak ayrıca bir

veya daha fazla eksipiyan içerir. Belirli uygulamalarda bileşim, oral uygulamadan sonra API'nın hızlı salınımını etkileyen bir tablettir. Belirli uygulamalarda kapsül, oral uygulamadan sonra API'nın hızlı salınımını etkileyen bir tablettir. Özel uygulamalarda tablet, bir sitidin analogu içeren bir ilaç çekirdeği içerir ve ayrıca isteğe bağlı olarak ilaç çekirdeğinin bir kaplamasını içerir ve burada kaplama, su gibi sulu bir çözücü veya etanol gibi sulu olmayan bir çözücü kullanılmasıyla ilaç çekirdeğine uygulanır. Burada belirli uygulamalar, oral yoldan verilmesi amaçlanan sitidin analoglarının formülasyonlarının üretilmesine yönelik yöntemler sağlar. Burada ayrıca, ambalaj malzemesini, bir sitidin analoğunun oral formülasyonunu ve formülasyonun örneğin bir kanser, anormal hücre proliferasyonu ile ilişkili bir bozukluk, bir hematolojik bozukluk veya bir immünolojik bozukluk dahil olmak üzere belirli hastalıkların veya bozuklukların tedavisine yönelik olduğunu gösteren bir etiket içeren imalat ürünleri sağlanmıştır.

Belirli uygulamalarda burada sağlanan oral formülasyonlar, ihtiyacı olan bireylerde sinerjik bir terapötik etki sağlamak için bir veya daha fazla terapötik ajan ile birlikte uygulanır. Belirli uygulamalarda burada sağlanan oral formülasyonlar, ihtiyacı olan bireylerde bir resansitizasyon etkisi sağlamak için bir veya daha fazla terapötik ajan ile birlikte uygulanır. Birlikte uygulanan ajanlar, burada tarif edildiği gibi bir kanser terapötik ajan olabilir. Belirli uygulamalarda, birlikte uygulanan ajan(lar), örneğin oral yoldan veya enjeksiyon yoluyla dozlanabilir. Belirli uygulamalarda, 5-azasitidin içeren tabletler ve kanserin tedavi edilmesi için tabletlerin üretilmesi ve kullanılmasına yönelik yöntemler burada sağlanmıştır. Belirli uygulamalarda tabletler, isteğe bağlı olarak ayrıca bir veya daha fazla eksipiyan örneğin, yapışmayı önleyici madde, seyrelticiler, yağlayıcılar, renklendiriciler, dağıtıcılar, granülleştirici ajanlar, bağlayıcı ajanlar, polimerler ve/veya kaplayıcı ajanlar içerir. Burada sağlanan

belirli formülasyonların hazırlanmasında yararlı bileşenlerin örnekleri, Etter *ve diğ.*, U.S. Patent Başvurusu Yayın No. 2008/0057086 (Başvuru No. 11/849,958) yayınında tarif edilmiştir.

Buradaki spesifik uygulamalar, diğerlerinin yanı sıra, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren farmasötik bileşimler sağlar ve burada söz konusu bileşim, bir bireye oral yoldan uygulandıktan sonra mide içinde büyük ölçüde 5-azasitidini serbest bırakır. Başka uygulamalar, aşağıdaki şekilde bileşimler sağlar: çabuk salınımlı bileşimler; bir enterik kaplamaya sahip olmayan (başka bir deyişle enterik kaplı olmayan); tabletler; kapsüller; ayrıca burada açıklanan herhangi bir eksipiyandan seçilen bir eksipyan içeren; ayrıca bir permeasyon arttırıcı içeren; ayrıca d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat içeren; ayrıca formülasyonda formülasyonun toplam ağırlığının ağırlıkça yaklaşık %2'si kadar bir permeasyon arttırıcı içeren; esasen bir sitidin deaminaz inhibitörü içermeyen; esasen tetrahidrouridin içermeyen; en az yaklaşık 40 mg 5-azasitidin içeren; en az yaklaşık 400 mg 5-azasitidin içeren; en az yaklaşık 1000 mg 5-azasitidin içeren; bir deneğe oral yoldan uygulanmasının ardından en az yaklaşık 200 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değerine ulaşan; bir deneğe oral yoldan uygulanmasının ardından en az yaklaşık 400 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değerine ulaşan; bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra en az yaklaşık 100 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşan; bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra en az yaklaşık 200 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşan; bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra yaklaşık 90 dakikadan az bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşan ve/veya bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra yaklaşık 60 dakikadan az bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşan.

Buradaki spesifik uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, 5-azasitidini büyük ölçüde mide

içinde salan ve oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 200 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değerini elde eden, oral olarak uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar.

Buradaki spesifik uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, 5-azasitidini büyük ölçüde mide içinde salan ve oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 400 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değerini elde eden, oral olarak uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar.

Buradaki spesifik uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, 5-azasitidini büyük ölçüde mide içinde salan ve oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 100 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonunu elde eden, oral olarak uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar.

Buradaki spesifik uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, 5-azasitidini büyük ölçüde mide içinde salan ve oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 200 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonunu elde eden, oral olarak uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar.

Buradaki spesifik uygulamalar, 5-azasitidini büyük ölçüde mide içinde salan ve oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna örneğin yaklaşık 6 saatten daha az, yaklaşık 5 saatten daha az, yaklaşık 4 saatten daha az, yaklaşık 3 saatten daha az, yaklaşık 2,5 saatten daha az, yaklaşık 2 saatten daha az, yaklaşık 1,5 saatten daha az, yaklaşık 1 saatten daha az, yaklaşık 45 dakikadan daha az veya yaklaşık 30 dakikadan daha az bir sürede ulaşan, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, oral uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar. Spesifik uygulamalarda, gıdanın varlığı, toplam maruziyeti ve/veya maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresini etkiler (örneğin uzatır).

Buradaki spesifik uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda 5-azasitidin içeren, 5-azasitidini büyük ölçüde mide içinde salan ve oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonunu kadar en az yaklaşık 60 dakikalık bir süre elde

eden, oral olarak uygulamaya yönelik bir farmasötik bileşim sağlar.

Buradaki spesifik uygulamalar, tek birimlik dozaj formları, tabletler veya kapsüller şeklinde daha önce bahsedilen bileşimlerin herhangi birini sağlar.

Başka uygulamalarda söz konusu yöntem ayrıca ihtiyacı olan deneğe, burada açıklanan ilave terapötik ajanlar arasından seçilen ilave bir terapötik ajanın birlikte uygulanmasını içerir; bileşim, çabuk salınımlı bir bileşimdir; bileşimde enterik bir kaplama bulunmaz; bileşim ayrıca bir permeasyon arttırıcı içerir; bileşim ayrıca bir permeasyon arttırıcı d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat içerir; bileşim ayrıca formülasyon içinde formülasyonun toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %2 d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat içerir; söz konusu yöntem ayrıca bir sitidin deaminaz inhibitörünün sitidin analoğu ile birlikte uygulanmasını içerir; bileşim, tek birimlik bir dozaj formudur; bileşim, bir tablettir; bileşim, bir kapsüldür; bileşim ayrıca, burada açıklanan eksipiyanlardan seçilen bir eksipiyan içerir; 5-azasitidin miktarı en az yaklaşık 40 mg'dır; 5-azasitidin miktarı en az yaklaşık 400 mg'dır; 5-azasitidin miktarı en az yaklaşık 1000 mg'dır; söz konusu yöntem ile deneğe yapılan oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 200 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değeri elde edilir; söz konusu yöntem ile deneğe yapılan oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 400 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan değeri elde edilir; söz konusu yöntem ile deneğe yapılan oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 100 ng/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonu elde edilir; söz konusu yöntem ile deneğe yapılan oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 100 ng/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonu elde edilir; söz konusu yöntem ile ayrıca deneğe yapılan oral uygulamadan sonra yaklaşık 90 dakikadan daha az bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır ve/veya söz konusu yöntem ile ayrıca deneğe yapılan oral uygulamadan sonra

yaklaşık 60 dakikadan daha az bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Buradaki başka uygulamalar, aşağıdaki özelliklere sahip yukarıda bahsedilen bileşimler sağlar: yaklaşık 40 mg, yaklaşık 400 mg veya yaklaşık 1000 mg'lık bir miktarda 5-azasitidin içerme; oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 200 ng-sa/mL veya 400 ng-sa/mL'lik bir eğri altında kalan alan elde etmek üzere hazırlanma; oral uygulamadan sonra en az yaklaşık 100 ng/mL veya 200 ng/mL'lik bir maksimum plazma konsantrasyonu elde etmek üzere hazırlanma; uygulandıktan yaklaşık 60 dakika veya 90 dakikadan daha az bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak üzere hazırlanma; çabuk salınımlı bir bileşim formunda hazırlanma; burada sağlanan her türlü ilave terapötik ajan arasından seçilen bir ilave terapötik ajan ile kombinasyon halinde hazırlanma; miyelodisplastik sendromu veya akut miyeloid lösemi tedavisine yönelik olması; ayrıca bir permeasyon arttırıcı içermesi; ayrıca permeasyon arttırıcı d-alfa -tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat içermesi; tek birimlik dozaj formları halinde olması; tabletler veya kapsüller halinde olması ve/veya ayrıca burada açıklanan her türlü eksipiyan arasından seçilen bir eksipiyan içermesi. Başka uygulamalar, diğerlerinin yanı sıra ayrıca burada sağlanan bir hastalık veya bozukluğu olan bir deneğin burada sağlanan farmasötik bir bileşimin uygulanmasıyla tedavi edilmesine yönelik yöntemler sağlar ve burada söz konusu tedavi, deneğin sağkalımının iyileşmesiyle sonuçlanır.

V. ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, oral dozlama için azasitidin içeren özel tabletleri yapmak için kullanılabilecek prosesleri ve adımları temsil eder; spesifik uygulamalarda, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla adım atlanabilir.

Şekil 2, bir çoklu doz arttırma çalışmasında 1. ve 7. günde 75 mg/m^2 azasitidinin SC dozlamasının ardından insan PK profillerini gösterir (n = 18). X ekseni zamanı gösteri; Y ekseni azasitidin

plazma konsantrasyonlarını (ortalama ± SD) gösterir.

Şekil 3, bir çoklu doz arttırma çalışmasında SC (75 mg / m^2) ve PO (240 mg, 300 mg ve 360 mg) azasitidin dozlamasının ardından insan PK profillerini gösterir. Azasitidin plazma PK profilleri, çeşitli dozlar arasında karşılaştırılır. X ekseni zamanı gösteri; Y ekseni azasitidin plazma konsantrasyonlarını (ortalama ± SD) gösterir.

Şekil 4, bir hastadan (Denek 02008, 80 yaşında erkek, RAEB-1) bir çoklu doz arttırma çalışması sırasında toplanan PD verilerini gösterir. Hasta, azasitidin Formülasyon #3, 240 mg ile dozlanmıştır. Trombositler (K/µL), Hgb (g/dL), ANC (K/µL) ve Göreli BM Blastı (%), çalışma boyunca örnekleme tarihlerine göre grafiğe dökülmüştür.

Şekil 5, bir hastadan (Denek 02007, 76 yaşında erkek, CMML) bir çoklu doz arttırma çalışması sırasında toplanan PD verilerini gösterir. Hasta, azasitidin Formülasyon #3, 240 mg ile dozlanmıştır. Trombositler (K/µL), Hgb (g/dL), ANC (K/µL) ve Göreli BM Blastı (%), çalışma boyunca örnekleme tarihlerine göre grafiğe dökülmüştür.

Şekil 6, bir hastadan (Denek 02004, 61 yaşında erkek, MDS, MDACC) bir çoklu doz arttırma çalışması sırasında toplanan PD verilerini gösterir. Hasta, azasitidin Formülasyon #1, 120 mg ile dozlanmıştır. Trombositler (K/µL), Hgb (g/dL), ANC (K/µL) ve Göreli BM Blastı (%), çalışma boyunca örnekleme tarihlerine göre grafiğe dökülmüştür. Şekil 7, bir Hızlı Aza Klinik Değerlendirme (RACE) çalışması CL008'in çalışma tasarımını gösterir. Bir tedavi döngüsü içerisinde çeşitli günlerde verilen dozlar gösterilmiştir. Doz, dozlar arasında en az 48 saat olduğu sürece ± 1 günde uygulanabilir.

Şekil 8, bir RACE klinik çalışmasından SC (124 mg, 75 mg/m^2) ve PO (180 mg, 360 mg, 1.200 mg, Formülasyon 4) azasitidin dozlamasından sonra tek bir hastadan (Denek 106003, N = 1) elde edilen insan PK profillerini gösterir. SC ve PO dozları için AUC (0-t) değerleri gösterilmiştir.

Şekil 9, bir RACE klinik çalışmasından SC (120 mg, 75 mg/m^2) ve PO (180 mg, 360 mg, 1.200 mg, Formülasyon 6) azasitidin dozlamasından sonra tek bir hastadan (Denek 106004, N = 1) elde edilen insan PK profillerini gösterir. SC ve PO dozları için AUC(0-∞) değerleri gösterilmiştir.

Şekil 10, klinik çalışmalarda SC ve oral azasitidin uygulamasının ardından insan PK profillerini (doğrusal ölçek) gösterir.

Şekil 11, klinik çalışmalarda SC ve oral azasitidin uygulamasının ardından insan PK profillerini (yarı log ölçeği) gösterir.

Şekil 12, klinik çalışmalarda çeşitli dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, *#4* ve *#6* ile birlikte SC azasitidin dozlamasından ve oral azasitidin dozlamasından sonraki insan AUC değerlerini gösterir (CL005 ve CL008).

Şekil 13, klinik çalışmalarda çeşitli dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, #4, ve #6 ile birlikte SC azasitidin dozlamasından ve oral azasitidin dozlamasından sonra hastalardaki insan Cmaks değerlerini gösterir.

Şekil 14, çeşitli dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, #4, ve #6 ile birlikte oral azasitidin dozlamasından sonra hastalardaki göreli oral biyoyararlanımı gösterir.

Şekil 15, çeşitli dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, #4, ve #6 ile birlikte oral azasitidin dozlamasından sonra SC uygulamasına göre insanlar maruziyet yüzdesini gösterir.

Şekil 16, Formülasyon #3 ve #6 ve 180 mg ile oral azasitidin dozajını takiben zamana karşı insan plazma konsantrasyonunun (doğrusal ölçek) profillerini gösterir (n=6). Şekil 17, Formülasyon #3 ve #6 ve 360 mg ile oral azasitidin dozajını takiben zamana (sa) karşı insan plazma konsantrasyonunun (ng/ml) doğrusal ölçek profillerini gösterir (n=6).

Şekil 18, Formülasyon *#3* ve #6 için hesaplanan doğrusal regresyon çizgileriyle azasitidin dozuna (mg) karşı bireysel ("ind") ve ortalama azasitidin ACU(0-inf) (ng*sa/ml) için bir değer

grafiğini gösterir.

Şekil 19, Formülasyon #3 veya #6 ile dozlamadan sonra azasitidin dozuna karşı azasitidin göreli oral biyoyararlanım (%) (ortalama ± SD) karşılaştırmasını gösterir.

Şekil 20, Formülasyon #3 veya #6'nın oral uygulamasından sonra azasitidin dozuna (mg) karşı **SC** dozuna (ortalama ± SD) kıyasla azasitidin maruziyetinin bir karşılaştırmasını gösterir.

VI. BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

A. Tanımlar

Tarifname ve ekteki istemlerde kullanılan "bir", "bu" ifadeleri, aksi açıkça belirtilmediği sürece tekil göndermelerinin yanı sıra çoğul göndermeleri de kapsar.

"Yaklaşık" veya "yaklaşık olarak" terimi, kısmen, değerin nasıl ölçüleceğine veya belirlendiğine bağlı olarak, teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenen belirli bir değer için kabul edilebilir bir hata anlamına gelir. Belirli uygulamalarda "yaklaşık" veya "yaklaşık olarak" terimleri, 1, 2, 3 veya 4 standart sapma dahilinde anlamına gelir. Belirli uygulamalarda, "yaklaşık" veya "yaklaşık olarak" terimleri, verilen bir değer veya aralığın %30, %25, %20, %15, %10, %9, %8, %7, %6, %5, %4, %3, %2, %1, %0,5, %0,1 veya %0,05'i anlamına gelir.

Burada kullanıldığı şekliyle, aksi belirtilmediği sürece "tedavi etmek" ve "tedavi" veya "tedavi edilmesi" terimleri, bir hastalık veya bozukluğun veya hastalık veya bozukluk ile ilişkili bir veya daha fazla semptomun yok edilmesini veya hafifletilmesini ifade eder. Belirli uygulamalarda terimler, bir hastalık veya bozukluğa sahip bir deneğe bir veya daha fazla profilaktik veya terapötik ajanın uygulamasından kaynaklanan hastalık veya bozukluğun yayılmasını veya kötüleşmesini en aza indirmeyi ifade eder. Bazı uygulamalarda terimler, belirli bir hastalığın semptomlarının başlamasından sonra burada sağlana bir bileşiğin veya dozaj formunun bir veya daha fazla ilave aktif ajan ile veya bunlar olmadan uygulanmasını ifade eder.

Burada kullanıldığı şekliyle ve aksi belirtilmediği sürece "önleme" ve "önlenmesi" terimleri, bir hastalığın veya bozukluğun veya bir veya daha fazla semptomunun başlamasının, tekrarlanmasının veya yayılmasının önlenmesini ifade eder. Belirli uygulamalarda terimler, özellikle burada sağlanan hastalık veya bozukluk riski taşıyan deneklere, semptomların başlamasından önce burada sağlanan bir bileşiğin veya dozaj formunun bir veya daha fazla ilave aktif ajan ile veya bunlar olmadan uygulanmasını veya bunlarla gerçekleştirilen tedaviyi ifade eder. Terimler, belirli hastalığın bir semptomunun inhibisyonunu veya azaltılmasını kapsar. Özellikle aile öyküsünde bir hastalık bulunan denekler, belirli uygulamalarda önleyici rejimler için adaydır. Buna ek olarak, öyküsünde tekrar eden semptom bulunan denekler ayrıca önlemeye yönelik potansiyel adaylardır. Bu bağlamda "önleme" terimi, "profilaktik tedavi" terimi ile birbirinin yerine kullanılabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle ve aksi belirtilmediği sürece "yönetme" ve "yönetilmesi" terimleri, bir hastalığın veya bozukluğun veya bir veya daha fazla semptomunun ilerlemesinin, yayılmasının veya kötüleşmesinin önlenmesini veya yavaşlatılmasını ifade eder. Genellikle, bir deneğin profilaktik ve/veya terapötik bir ajandan elde ettiği faydalı etkiler, hastalığın veya bozukluğun iyileşmesi ile sonuçlanmaz. Bu bakımdan "yönetilmesi" terimi, hastalığın tekrar edilmesini önlemek veya en aza indirmek amacıyla belirli bir hastalıktan muzdarip olan bir deneğin tedavisi edilmesini kapsar.

Burada kullanıldığı şekliyle, belirli bir bozukluğun semptomlarının, belirli bir farmasötik bileşimin uygulanmasıyla iyileştirilmesi, bileşimin uygulanmasına atfedilebilecek veya bununla ilişkili olabilecek kalıcı veya geçici herhangi bir azalmayı ifade eder.

Burada kullanılan bir bileğin "terapötik olarak etkili miktarı" ve "etkili miktarı" terimleri, aksi özellikle belirtilmedikçe, bir hastalığın veya bozukluğun tedavisinde veya yönetiminde

terapötik bir fayda sağlamak için veya söz konusu hastalık veya bozukluk ile ilişkili bir veya daha fazla semptomun geciktirilmesi veya en az indirilmesi için yeterli bir miktar anlamına gelir. Bir bileşiğin "terapötik olarak etkili miktarı" ve "etkili miktarı", hastalığın veya bozukluğun tedavisinde veya yönetiminde terapötik bir fayda sağlayan, tek başına veya bir veya daha fazla başka ajan ile kombinasyon halindeki terapötik ajanın bir miktarı anlamına gelir. "Terapötik olarak etkili miktar" ve "etkili miktar" terimleri, genel tedaviyi geliştiren, hastalık veya bozukluğun semptomlarını veya nedenlerini azaltan veya önleyen veya başka bir terapötik ajanın terapötik etkinliğini arttıran bir miktarı kapsayabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle, bir bileşiğin "profilaktik olarak etkili bir miktarı", aksi belirtilmediği sürece, bir hastalığı veya rahatsızlığı önlemek veya hastalığın tekrar etmesini önlemek için yeterli bir miktardır. Bir bileşiğin profilaktik olarak etkili miktarı, hastalığın önlenmesinde profilaktik bir fayda sağlayan, tek başına veya bir veya daha fazla başka ajan ile kombinasyon halindeki terapötik ajanın bir miktarı anlamına gelir. "Profilaktik olarak etkili miktar" terimi, genel profilaksiyi geliştiren veya başka bir profilaktik ajanın profilaktik etkinliğini artıran bir miktarı kapsayabilir.

Burada kullanıldığı şekliyle "tümör" terimi, malign veya iyi huylu tüm neoplastik hücre büyümesini ve proliferasyonu ve tüm kanser öncesi ve kanserli hücreler ve dokuları ifade eder. Burada kullanıldığı şekliyle "neoplastik" terimi, anormal doku büyümesiyle sonuçlanan kötü huylu veya iyi huylu disregüle veya düzensiz hücre büyümesinin herhangi bir formunu ifade eder. Bu nedenle "neoplastik hücreler" terimi, disregüle veya düzensiz hücre büyümesine sahip malign ve iyi huylu hücreleri içerir.

"Kanser" ve "kanserli" terimleri, tipik olarak regüle edilemeyen hücre büyümesi ile karakterize edilen memelilerde fizyolojik durumu ifade eder veya tanımlar. Kanser örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kanla bulaşan (örneğin lenfoma,

lösemi) ve katı tümörler bulunur.

Burada kullanıldığı şekliyle "bileşim", "formülasyon" ve "dozaj formu" terimlerinin, belirtilen terkip maddeleri/maddelerini (belirtilmesi durumunda belirtilen miktarlarda) içeren bileşimleri ve belirtilen miktar(la)rda belirtilen terkip maddesi (maddeleri) kombinasyonundan doğrudan veya dolaylı olarak elde edilen her türlü ürünü kapsaması amaçlanır. "Farmasötik" veya "farmasötik olarak kabul edilebilir" terimi ile, bileşim, formülasyon veya dozaj formundaki her türlü seyreltici (ler), eksipiyan(lar) veya taşıyıcının (ların) diğer terkip maddesiyle (maddeleriyle) uyumlu olduğu ve alıcı için zararlı olmadığı kastedilmiştir. Aksi belirtilmedikçe "bileşim", "formülasyon" ve "dozaj formu" terimleri burada birbirlerinin yerine kullanılır.

Burada sağlanan bir bileşim, formülasyon veya dozaj formuna referansla kullanıldığında "çabuk salınımlı" terimi, bileşimin, formülasyonun veya dozaj formunun, API'nın bir kısmının veya tamamının bileşim, formülasyon veya dozaj formundan oral uygulamadan sonra midenin dışına mekansal ve/veya zamansal salımını geciktirmeye yarayan bir bileşen (örneğin bir kaplama) içermediği anlamına gelir. Belirli uygulamalarda çabuk salınımlı bir bileşim, formülasyon veya dozaj formu, oral uygulamanın ardından API'yı büyük ölçüde mide içinde salar. Spesifik uygulamalarda, çabuk salınımlı bir bileşim, formülasyon veya dozaj formu, gecikmeli salımlı değildir. Spesifik uygulamalarda çabuk salınımlı bir bileşim, formülasyon veya dozaj formu, enterik bir kaplama içermez.

"Enterik kaplı olmayan" terimi, burada kullanıldığında aktif terkip maddesinin/maddelerinin midenin dışına (örneğin bağırsaklarda) salınmasını amaçlayan bir kaplama içermeyen farmasötik bir bileşim, formülasyon veya dozaj formunu ifade eder. Belirli uygulamalarda, enterik kaplı olmayan bir bileşim, formülasyon veya dozaj formu, aktif terkip maddesinin/maddelerinin büyük ölçüde mide içinde salacak şekilde

tasarlamıştır.

"Önemli ölçüde mide içinde" terimi, burada sağlanan bir bileşim, formülasyon veya dozaj formuna referansla kullanıldığında sitidin analoğunun en az yaklaşık %99'u, en az yaklaşık %95'i, en az yaklaşık %90'ı, en az yaklaşık %85, en az yaklaşık %80'i, en az yaklaşık %75'i, en az yaklaşık %70'i, en az yaklaşık %65'i, en az yaklaşık %60'ı, en az yaklaşık %55'i, en az yaklaşık %50'i, en az yaklaşık %45'i, en az yaklaşık %40'ı, en az yaklaşık %35'i, en az yaklaşık %30, en az yaklaşık %25'i, en az yaklaşık %20'i, en az yaklaşık %15'i veya en az yaklaşık %10'u mide içinde salınır. "Mide içinde salınan" terimi ve burada kullanılan ilgili terimler, sitidin analoğunun, mideyi çevreleyen hücreler boyunca ve daha sonra vücuda alınması veya taşınması için uygun hale getirildiği prosesi ifade eder.

"Denek" terimi, burada bunlarla sınırlı olmamak üzere primatlar (örn. insanlar), inekler, koyunlar, keçiler, atlar, köpekler, kediler, tavşanlar, sıçanlar, fareler ve benzerleri dahil olmak üzere memeliler gibi hayvanları kapsayacak şekilde tanımlanır. Spesifik bir uygulamada söz konusu denek, bir insandır.

"Birlikte uygulama" ve "kombinasyon halinde" ifadeleri, iki veya daha fazla terapötik ajanın aynı anda, eş zamanlı olarak veya belirli bir zaman sınırı olmaksızın sırayla uygulanmasını içerir. Bir uygulamada ajanlar, hücrede veya deneğin vücudunda aynı zamanda bulunur veya biyolojik veya terapötik etkilerini aynı zamanda gösterir. Bir uygulamada terapötik ajanlar, aynı bileşim veya birim dozaj formu içindedir. Başka uygulamalarda terapötik ajanlar, ayrı bileşimler veya birim dozaj formları içindedir. Belirli uygulamalarda, birinci ajan, ikinci bir terapötik ajanın uygulanmasından önce (örneğin 5 dakika, 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat, 48 saat, 72 saat, 96 saat, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 8 hafta veya 12 hafta önce), ikinci bir terapötik ajan ile aynı anda veya ikinci bir terapötik ajanın uygulanmasından (örneğin 5 dakika, 15 dakika, 30 dakika,

45 dakika, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat, 48 saat, 72 saat, 96 saat, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 5 hafta, 6 hafta, 8 hafta veya 12 hafta sonra) uygulanabilir.

"İzotopik bileşim" terimi, belirli bir atomik pozisyonda mevcut her bir izotopun miktarını belirtir ve "doğal izotopik bileşim", belirli bir atomik pozisyon için doğal olarak oluşan izotopik bileşim veya bolluğu ifade eder. Doğal izotopik bileşimleri içeren atomik pozisyonlar ayrıca burada "zenginleştirilmemiş" olarak ifade edilebilir. Aksi belirtilmedikçe, burada belirtilen bileşiklerin atomik pozisyonları, o atomun herhangi bir kararlı izotopunu göstermek içindir. Örneğin aksi belirtilmedikçe, bir pozisyonun spesifik olarak "H" veya "hidrojen" şeklinde belirtildiği durumlarda, pozisyonun hidrojeni doğal izotopik bileşiminde içerdiği anlaşılmalıdır.

"İzotopik olarak zenginleştirilmiş" terimi, o atomun doğal izotopik bileşiminin dışında başka bir izotopik bileşime sahip bir atomik pozisyonu ifade eder. "İzotopik olarak zenginleştirilmiş" terimi, o atomun doğal izotopik bileşiminin dışında başka bir izotopik bileşime sahip bir atomik pozisyonu içeren bir bileşiği ifade edebilir. Burada kullanıldığı şekliyle bir "izotopolog", izotopik olarak zenginleştirilmiş bir bileşiktir.

"İzotopik zenginleştirme" terimi, söz konusu atomun doğal izotopik bileşiminin yerine, bir moleküldeki belirli bir atom pozisyonunda belirli bir izotop miktarının bir moleküle dahil edilme yüzdesini ifade eder. Örneğin, belirli bir pozisyonda %1'lik döteryum zenginleştirmesi, belirli bir örnekteki moleküllerin %1'inin belirtilen pozisyonda döteryum içerdiği anlamına gelir. Doğal olarak oluşan döteryum dağılımı yaklaşık %0,0156 olduğundan, zenginleştirilmemiş başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlenen bir bileşikte herhangi bir pozisyonda döteryum zenginleştirmesi yaklaşık %0,0156'dır.

"İzotop zenginleştirme faktörü" terimi, izotopik bileşim ile belirtilen izotopun doğal izotopik bileşimi arasındaki oranı

ifade eder.

Burada sağlanan bileşiklerle ilgili olarak, belirli bir atomik pozisyonun döteryum veya "D"ye sahip olduğu belirtildiğinde, söz konusu pozisyondaki döteryum bolluğunun, büyük ölçüde yaklaşık %0,015 olan doğal döteryum bolluğundan yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Döteryuma sahip olarak belirlenmiş bir pozisyon, özel uygulamalarda tipik olarak, belirlenmiş her bir döteryum pozisyonunda en az 1000 (%15 döteryum ekleme), en az 2000 (%30 döteryum ekleme), en az 3000 (%45 döteryum ekleme), en az 3500 (%52,5 döteryum ekleme), en az 4000 (%60 döteryum ekleme), en az 4500 (%67,5 döteryum ekleme), en az 5000 (%75 döteryum ekleme), en az 5500 (%82,5 döteryum ekleme), en az 6000 (%90 döteryum ekleme), en az 6333,3 (%95 döteryum ekleme), en az 6466,7 (%97 döteryum ekleme), en az 6600 (%99 döteryum ekleme) veya en az 6633,3'lük (%99,5 döteryum ekleme) bir minumum izotop zenginleştirme faktörüne sahiptir.

Burada sağlanan bileşiklerin izotop zenginleştirmesi ve izotop zenginleştirme faktörü, örneğin kütle spektrometresi, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ve kristalografi dahil teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel analitik yöntemler kullanılarak belirlenebilir.

B. Sitidin Analogları

1. Genel Bakış

Burada oral uygulamadan sonra midede büyük ölçüde API salan sitidin analoglarını içeren dozaj formları, formülasyonlar ve farmasötik bileşimler sağlanmıştır. Söz konusu sitidin analoğu, 5-azasitidindir. Diğer sitidin analogları arasında 5-aza-2'-deoksisitidin (desitabin veya 5-aza-CdR), 1-ß-D-arabinofuranosilsitozin (Sitarabin veya ara-C); psödoizositidin (psi ICR); 5-floro-2'-deoksisitidin (FCdR); 2'-deoksi-2',2'-diflorositidin (Gemsitabin); 5-aza-2'-deoksi-2',2'-diflorositidin; 5-aza-2'-deoksi-2'-florositidin; 1-ß-D-ribofuranosil-2(*1H*)-pirimidinon (Zebularin); 2',3'-dideoksi-5-floro-3'-tiyasitidin (Emtriva); 2'-siklositidin (Ansitabin); 1-

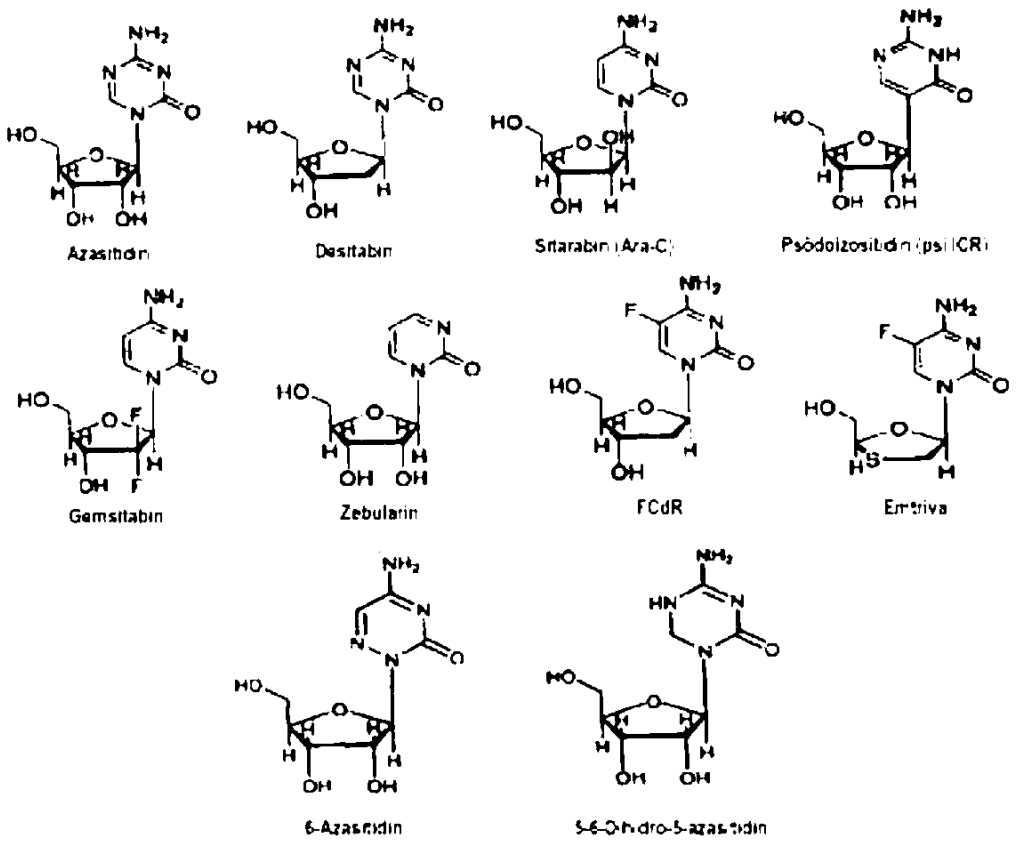
ß-D-arabinofuranosil-5-azasitozin (Fazarabin veya ara-AC); 6-azasitidin (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azasitidin (dH-aza-CR); N^4-pentiloksi-karbonil-5'-deoksi-5-florositidin (Kapesitabin); N^4-oktadesil-sitarabin; elaidik asit sitarabin veya bir sitidin analoğu ve bir yağlı asit içeren konjüge bir bileşik (bunlarla sınırlı olmamak üzere CP-4200 (Ciavis Pharma ASA) dahil bir azasitidin-yağlı asit konjügatı veya WO 2009/042767 sayılı yayından açıklanan bir bileşik, örneğin aza-C-5'-petrozlinik asit ester veya aza-C-5'-petrozlaidik asit ester) bulunur.

Burada tarif edilen sitidin analogları, örneğin sitidin analoglarının esterleşmiş türevlerini, örneğin esterlenmiş 5-azasitidin türevlerini içerir. Esterlenmiş türevler, sitidin analog molekülü üzerindeki bir veya daha fazla pozisyonda bir ester parçasını (örneğin bir asetil grubu) içeren sitidin analoglarıdır. Esterleşmiş türevler, ilgili alanda bilinen herhangi bir yöntemle hazırlanabilir. Belirli uygulamalarda, bir sitidin analoğunun esterleşmiş türevleri, sitidin analoğunun ön ilaçları olarak işlev görür ve böylece örneğin esterleşmiş bir türevin uygulanmasından sonra söz konusu türev, sitidin analoğu elde etmek için *in vivo* deasetile edilir. 2',3',5'-triasetil-5-azasitidin (TAC), istenen fiziksel-kimyasal ve terapötik özelliklere sahiptir. *Bkz. örn.* Uluslararası Yayın No. WO 2008/092127 (Uluslararası Yayın No. PCT/US2008/052124); Ziemba, A.J., *ve diğ.*, "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (Abstract No. 3369), In: *Proceedings of the 100 th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research;* 2009 Apr. 18-22; Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009.

Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan sitidin analoglarının tuzlarını, kokristallerini, solvatlarını (örn. hidratlar), komplekslerini, metabolitlerini ve/veya diğer türevlerini sağlar. Örneğin özel uygulamalar, 5-azasitidinin tuzlarını, kokristallerini, solvatlarını (örn. hidratlar), komplekslerini, metabolitlerini ve/veya diğer türevlerini

sağlar. Belirli uygulamalar, burada sağlanan sitidin analoglarının tuzları, kokristalleri, solvatları (örn. hidratlar) veya kompleksleri olmayan sitidin analoglarını sağlar. Örneğin özel uygulamalar, iyonize olmayan, solvatlanmamış (örn. susuz), kompleks olmayan bir formda 5-azasitidin sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan iki veya daha fazla sitidin analoğunun karışımlarını sağlar. Burada sağlanan sitidin analogları, burada atıfta bulunulan veya literatürde mevcut sentetik yöntemler ve prosedürler kullanılarak hazırlanabilir. Örneğin, 5-azasitidinin sentezlenmesine yönelik özel yöntemler, örneğin U.S. Patent No. 7,038,038 ve burada tartışılan referanslarda açıklanmıştır. 5-Azasitidin ayrıca Celgene Corporation, Warren, NJ şirketinden temin edilebilir. Burada sağlanan diğer sitidin analogları, teknikte uzman bir kişi tarafından bilinen daha önce açıklanan sentetik prosedürler kullanılarak hazırlanabilir.

Örnek niteliğindeki sitidin analogları, aşağıda sağlanan yapılara sahiptir:



2 . İzotopik Olarak Zenginleştirilmiş Sitidin Analogları

Burada izotopik olarak zenginleştirilmiş sitidin analogları, bunların ön ilaçları, sentetik ara ürünleri ve metabolitleri açıklanmıştır. Örneğin izotopik olarak zenginleştirilmiş 5-azasitidin.

Farmasötiklerin ("PK"), farmakodinamiklerin ("PD") ve toksisite profillerinin geliştirilmesi için farmasötiklerin izotopik olarak zenginleştirilmesi (örn. döteryumlama), daha önce bazı ilaç sınıfları ile gösterilmiştir. *Bkz. örn.* Lijinsky *et. al.*, Food Cosmet. Toxicol., 20:393 (1982); Lijinsky *et.* al., J.Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, Metabolism, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade, D., Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).

Herhangi bir teoriye bağlı kalmaksızın, bir ilacın izotop zenginleştirmesi örneğin aşağıdaki amaçlara yönelik olarak

kullanılabilir: (1) istenmeyen metabolitlerin azaltılması veya ortadan kaldırılması; (2) ana ilacın yarı ömrünün arttırılması; (3) istenen bir etkiyi elde etmek için gerekli dozların sayısının azaltılması; (4) istenen bir etkiyi elde etmek için gerekli bir doz miktarının azaltılması; (5) eğer oluşmuşsa aktif metabolitlerin oluşumunun arttırılması ve/veya (6) spesifik hücrelerde zararlı metabolitlerin üretiminin azaltılması ve/veya kasıtlı olsun veya olmasın kombinasyon terapisi için daha etkili ve/veya daha güvenli bir ilacın oluşturulması. Bir atomun, izotoplarından biri ile değiştirilmesi genellikle bir kimyasal tepkimenin tepkime hızında bir değişikliğe neden olabilir. Bu olgu, Kinetik İzotop Etkisi ("KIE") olarak bilinir. Örneğin bir C-H bağının, kimyasal bir tepkimede hız belirleyici bir adım (en yüksek geçiş durumu enerjisine sahip olan adım) sırasında kopması durumunda, söz konusu hidrojen için bir döteryumun ornatılması, tepkime hızında bir düşüşe neden olacaktır ve proses yavaşlayacaktır. Bu olgu, döteryum Kinetik İzotop Etkisi ("KIE") olarak bilinir. *Bkz. örn.* Foster *ve diğ.*, *Adv.* Drug Res., cilt 14, s. 1-36 (1985); Kushner *ve diğ.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., cilt 77, s. 79-88 (1999).

DKIE'nin büyüklüğü, belirli bir tepkimenin bir C-H bağının kopması ve aynı tepkimenin döteryumun hidrojen ile ornatılması durumundaki hızlar arasındaki oran olarak ifade edilir. DKIE, yaklaşık 1 (izotop etkisi yoktur) ila çok büyük sayılar, örneğin 50 veya daha fazla arasında değişebilir ve bu, tepkimenin, döteryumun hidrojen ile ornatıldığı durumdan elli veya daha fazla kat daha yavaş olabildiği anlamına gelir. Belirli bir teori ile sınırlı olmaksızın, yüksek DKIE değerleri, kısmen tünelleme olarak bilinen bir olguya bağlı olabilir ve bu, belirsizlik ilkesinin bir sonucudur. Tünelleme, bir hidrojen atomunun küçük kütlesine atfedilir ve bazen gerekli aktivasyon enerjisi bulunmadığında bir proton içeren geçiş durumlarının oluşabilmesinden dolayı meydana gelir. döteryum hidrojenden daha fazla kütleye sahip olduğundan, istatistiksel olarak bu fenomene

maruz kalma olasılığı çok daha düşüktür. Trityum ("T") araştırmada, füzyon reaktörlerinde, nötron jeneratörlerinde ve radyofarmasötiklerde kullanılan radyoaktif bir hidrojen izotopudur. Trityum, nükleusta 2 nötron bulunan ve 3 ucuna yakın bir atom ağırlığına sahip olan bir hidrojen atomudur. Doğal olarak çevrede düşük konsantrasyonlarda, çoğunlukla T_2O olarak bulunur. Trityum yavaş yavaş çürür (yarı ömür = 12,3 yıl) ve insan derisinin dış katmanına nüfuz edemeyen düşük enerjili bir beta partikülü yayar. Dahili maruz kalma, söz konusu izotopa bağlı en büyük tehlikedir; ancak, önemli bir sağlık riski oluşturmak için büyük miktarlarda alınması gerekir. döteryum ile karşılaştırıldığında, tehlikeli bir seviyeye ulaşmadan önce daha az miktarda trityum tüketilmelidir. Hidrojenin trityumun ("T") ile ornatılması, döteryumdan daha güçlü bir bağa neden olur ve sayısal olarak daha büyük izotop etkileri meydana getirir.

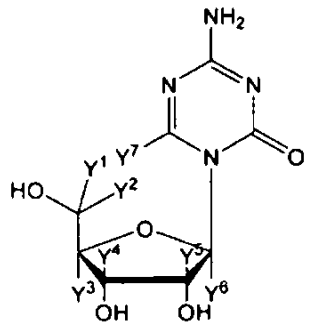
Benzer şekilde bunlarla sınırlı olmamak üzere karbonun ^{13}C ile veya nitrojenin ^{14}C ile, sülfidin ^{33}S, ^{34}S veya ^{36}S ile, nitrojenin ^{15}N ile ve oksijenin ^{17}O veya ^{18}O ile ornatılması dahil olmak üzere diğer elemanların izotoplar ile ornatılması, benzer bir kinetik izotop etkisine neden olabilir.

Hayvan vücudu, yabancı maddeleri, örneğin terapötik ajanları, kendi dolaşım sisteminden uzaklaştırmak amacıyla çeşitli enzimleri eksprese eder. Bu enzimlerin örnekleri arasında, bu yabancı maddeler ile tepkimeye girmek ve bunları renal atılım için daha polar ara maddelere veya metabolitlere dönüştürmek için sitokrom P450 enzimleri ("CYP'ler"), esterazlar, proteazlar, redüktazlar, dehidrojenazlar ve monoamin oksidazlar bulunur. Farmasötik bileşiklerin en yaygın metabolik tepkimelerinin bazıları, karbon-hidrojen (C-H) bağının bir karbon-oksijen (C-O) veya karbon-karbon (C-C) pi-bağına oksidasyonunu içerir. Elde edilen metabolitler, fizyolojik koşullar altında kararlı veya kararsız olabilir ve ana bileşiklere göre büyük ölçüde farklı farmakokinetik, farmakodinamik ve akut ve uzun vadeli toksisite profillerine

sahip olabilir. Birçok ilaç için bu oksidasyonlar hızlıdır. Sonuç olarak bu ilaçlar, sıklıkla çoklu veya yüksek günlük dozların uygulanmasını gerektirir.

Burada sağlanan bir bileşiğin belirli pozisyonlarındaki izotopik zenginleştirmesi, burada sağlanan bir bileşiğin farmakokinetik, farmakolojik ve/veya toksikolojik profillerini doğal izotopik bir bileşime sahip benzer bir bileşiğe kıyasla etkiler. Bir uygulamada döteryum zenginleştirmesi, metabolizma sırasında C-H bağının alanı üzerinde gerçekleştirilir.

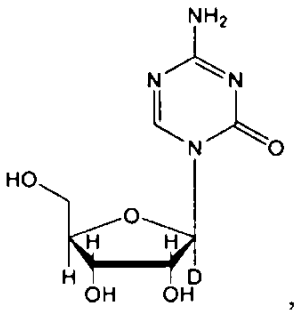
Buradaki belirli uygulamalar, döteryum bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitidin analogları sağlar ve burada 5-azasitidin molekülündeki bir veya daha fazla hidrojen, döteryum ile izotopik olarak zenginleştirilir. Burada belirli uygulamalarda formül (I) bileşikleri sağlanmıştır:



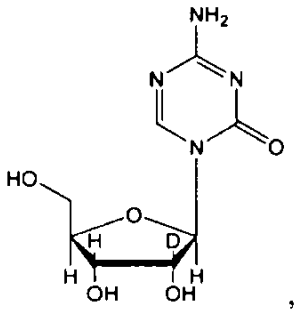
(I),

burada bir veya daha fazla Y atomu (başka bir ifadeyle Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, ve Y^7), döteryum ile isotopik olarak zenginleştirilmiş hidrojen(ler)dir ve kalan herhangi Y atomu/atomları, zenginleştirilmemiş hidrojen atomu/atomlarıdır. Belirli uygulamalarda bir, iki, üç, dört, beş, altı veya yedi Y atomu, döteryum ie izotopik olarak zenginleştirilmiştir ve kalan Y atomu/atomları, zenginleştirilmemiş hidrojen/hidrojenlerdir. Belirli uygulamalarda, Bileşik (I)'in riboz parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla Y atomu döteryum bakımından zenginleştirilmiştir. Özel örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki bileşikler bulunur ve burada "D" işareti, döteryum bakımından zenginleştirilmiş atomik pozisyonu

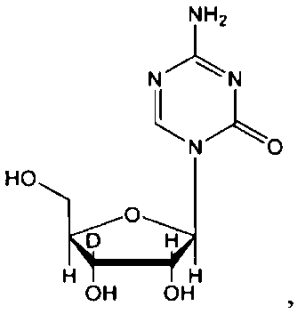
belirtir; başka bir ifadeyle, söz konusu bileşiği içeren bir örnek, belirtilen pozisyon(lar)da doğal döteryum bolluğunun üzerinde bir döteryum zenginleşmesine sahiptir:



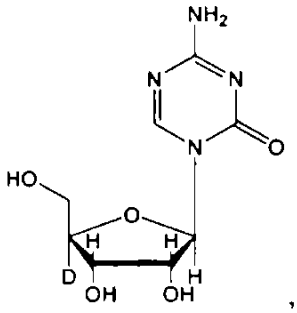
I-1 ,



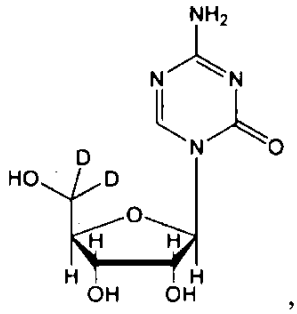
I-2 ,



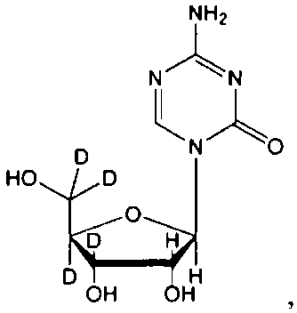
I-3 ,



I-4 ,

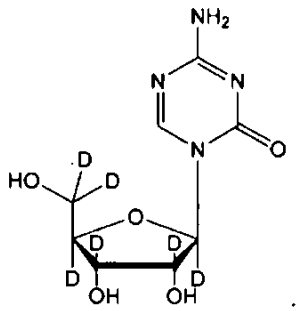


I-5 ,



I-6 ,

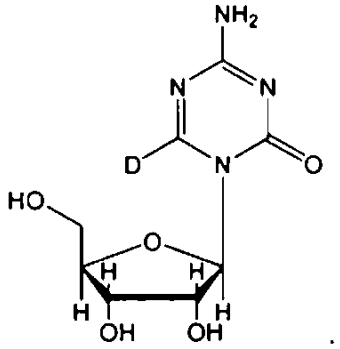
ve



I-7 .

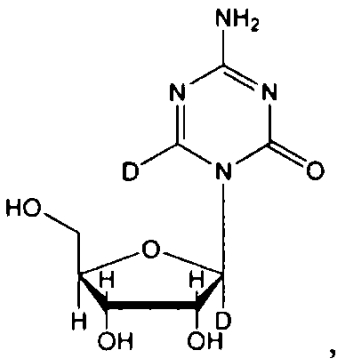
Belirli uygulamalarda, Bileşik (I)'in 5-azasitozin parçası üzerinde yer alan Y atomu döteryum bakımından zenginleştirilmiştir. Özel örnekler arasında aşağıdaki bileşik bulunur ve burada "D" işareti, döteryum bakımından zenginleştirilmiş atomik pozisyonu belirtir; başka bir ifadeyle, söz konusu bileşiği içeren bir örnek, belirtilen pozisyon(lar)da doğal döteryum bolluğunun üzerinde bir döteryum zenginleşmesine

sahiptir.

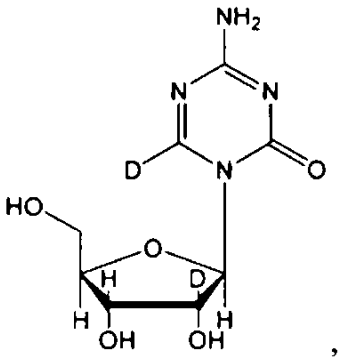


I-8

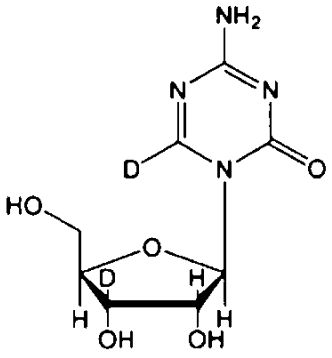
Belirli uygulamalarda, Bileşik (I)'in riboz parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla Y atomu ve 5-azasitozin parçası üzerinde yer alan Y atomu, döteryum bakımından zenginleştirilmiştir. Özel örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki bileşikler bulunur ve burada "D" işareti, döteryum bakımından zenginleştirilmiş atomik pozisyonu belirtir; başka bir ifadeyle, söz konusu bileşiği içeren bir örnek, belirtilen pozisyon(lar)da doğal döteryum bolluğunun üzerinde bir döteryum zenginleşmesine sahiptir:



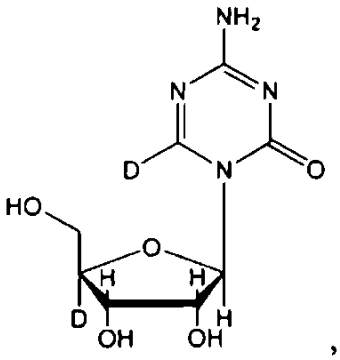
I-9 ,



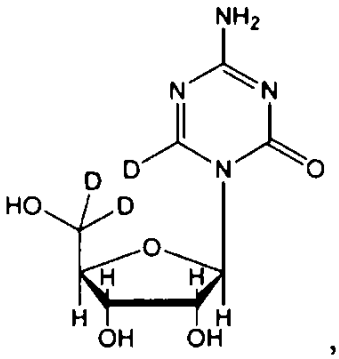
I-10 ,



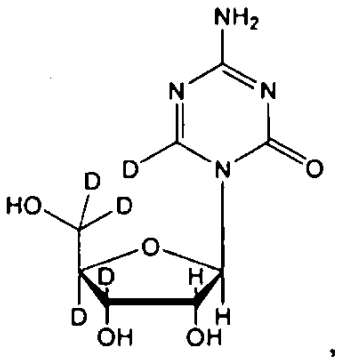
I-11 ,



I-12 ,

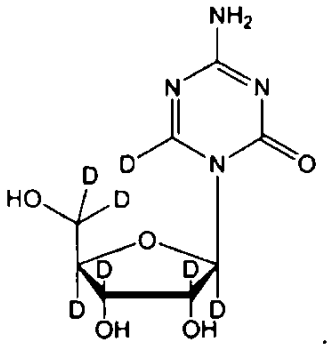


I-13 ,



I-14 ,

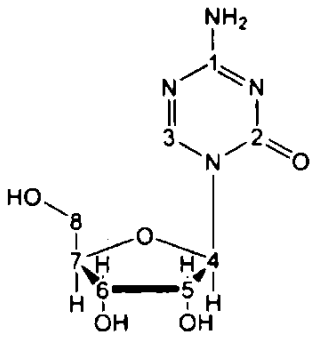
ve



I-15 .

Fizyolojik koşullar altında bir veya daha fazla döteryumun, hidrojen ile değiştirilebileceği anlaşılmıştır.

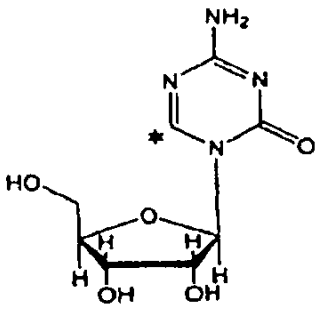
Buradaki belirli uygulamalar, karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitidin analogları sağlar ve burada 5-azasitidin molekülündeki bir veya daha fazla karbon, karbon-13 ile izotopik olarak zenginleştirilmiştir. Burada belirli uygulamalarda formül (II) bileşikleri sağlanmıştır:



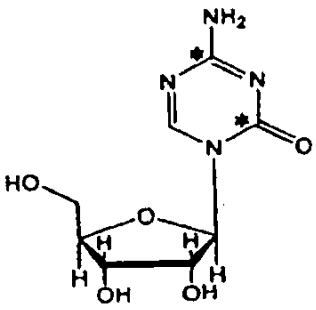
(II),

burada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8'ten biri veya daha fazlası, karbon-13 ile izotopik olarak zenginleştirilmiş karbon atomu/atomlarıdır ve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8'ten kalan atom(lar), zenginleştirilmemiş karbon atomu/atomlarıdır. Belirli uygulamalarda bir, iki, üç, dört, beş, altı, yedi veya sekiz karbon atomu (atom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8), karbon-13 ile izotopik olarak zenginleştirilmiştir ve kalan karbon atomu(atomları) zenginleştirilmemiştir.

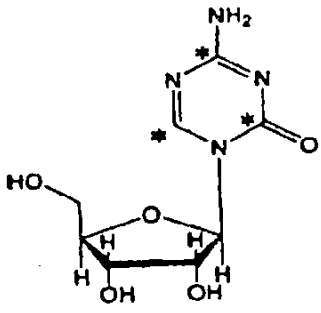
Belirli uygulamalarda, Bileşik (II)'nin riboz parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla karbon atomu karbon-13 bakımından zenginleştirilmiştir. Özel örnekler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki bileşikler bulunur ve burada yıldız ("*") işareti, karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş atomik pozisyonu belirtir; başka bir ifadeyle, söz konusu bileşiği içeren bir örnek, belirtilen pozisyon(lar)da doğal karbon-13 bolluğunun üzerinde bir karbon-13 zenginleştirmesine sahiptir:



11-12 ,



11-13 ve



11-14

Belirli uygulamalarda Bileşik (II)'nin riboz parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla karbon atomu ve 5-azasitozin parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir; başka bir ifadeyle riboz parçası için karbon-13 zenginleştirmesi ve azasitozin parçası için karbon-13 zenginleştirmesinin herhangi bir kombinasyonu burada yer almaktadır.

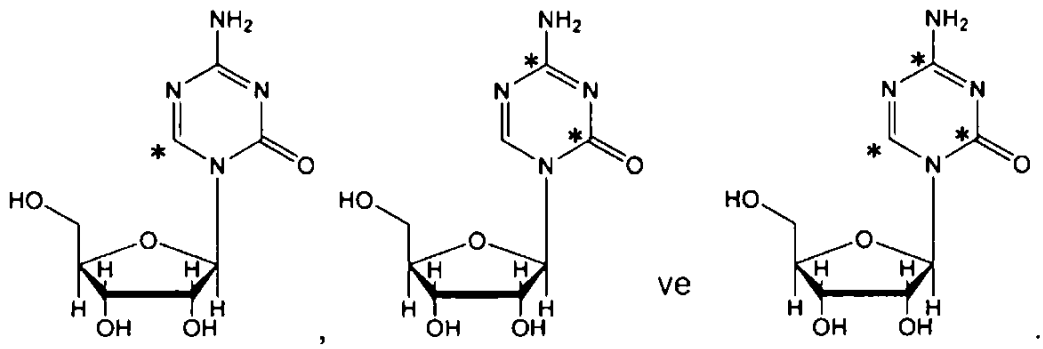
Belirli uygulamalarda, bir veya daha fazla karbon atomu, döteryum(lar) ile zenginleştirilmiştir veya bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir; başka bir ifadeyle, 5 azasitidinin döteryum zenginleştirme ve karbon-13 zenginleştirmesinin herhangi bir kombinasyonu burada yer almaktadır.

3. İzotopik Olarak Zenginleştirilmiş Sitidin Analoglarının Sentezi

Burada tarif edilen bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen herhangi bir yöntem kullanılarak sentezlenebilir. Örneğin, burada tarif edilen belirli bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen standart sentetik organik kimya teknikleri kullanılarak sentezlenir. Bazı uygulamalarda 5-azasitidinin sentezi için bilinen prosedürler kullanılır ve burada bir veya daha fazla reaktif, başlangıç maddeleri, öncüller veya ara ürünler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya daha fazla döteryum bakımından zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç maddesi, öncül veya ara ürün ve/veya bir veya daha fazla karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç maddesi, öncül veya ara ürün dahil olmak üzere bir veya daha fazla izotopik olarak zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç madddesi, öncül veya ara ürün ile değiştirilir. İzotopik olarak zenginleştirilmiş reaktifler, başlangıç maddeleri, öncüller ve ara ürünler ticari olarak temin edilebilir veya teknikte uzman kişilerce bilinen rutin kimyasal tepkimeler yoluyla hazırlanabilir. Bazı

uygulamalarda yollar, U.S. Patent No. 7,038,038 sayılı yayında açıklananlara dayanır.

Bazı uygulamalarda, döteryum bakımından zenginleştirilmiş bir riboz, döteryum bakımından zenginleştirilmiş bir 5-azasitozin, karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir atomik pozisyon gibi uygun bir izotopik olarak zenginleştirilmiş başlangıç maddesi, başka bir ifadeyle, söz konusu bileşiği içeren bir örnek, belirtilen konum(lar)da doğal karbon-13 bolluğunun üstünde bir karbon-13 ile zenginleşmesine sahiptir:



II-12 , **II-13** ve **II-14** .

Belirli uygulamalarda Bileşik (II)'nin riboz parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla karbon atomu ve 5-azasitozin parçası üzerinde yer alan bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir; başka bir ifadeyle riboz parçası için karbon-13 zenginleştirmesi ve azasitozin parçası için karbon-13 zenginleştirmesinin herhangi bir kombinasyonu burada yer almaktadır.

Belirli uygulamalarda, bir veya daha fazla karbon atomu, döteryum(lar) ile zenginleştirilmiştir veya bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir; başka bir ifadeyle, 5 azasitidinin döteryum zenginleştirme ve karbon-13 zenginleştirmesinin herhangi bir kombinasyonu burada yer almaktadır.

3. <u>İzotopik Olarak Zenginleştirilmiş Sitidin Analoglarının Sentezi</u>

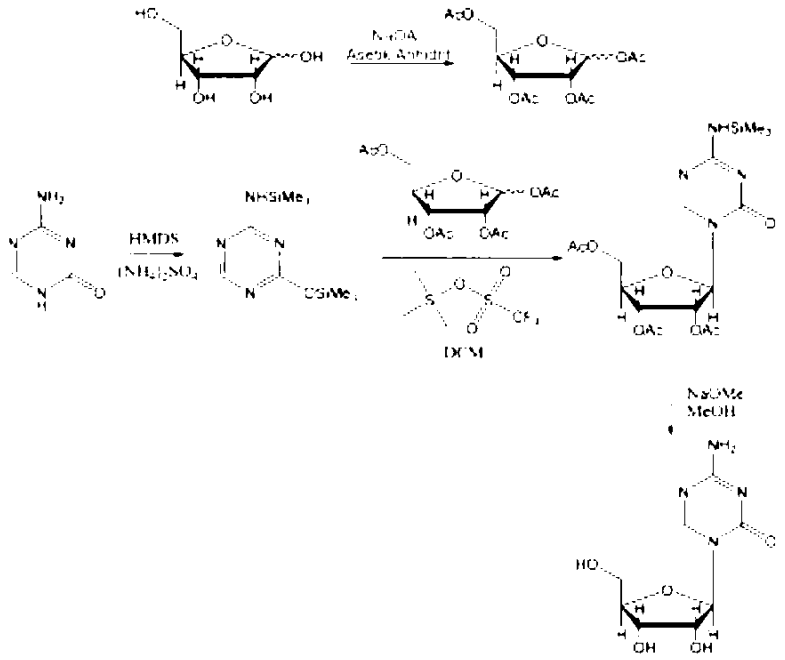
Burada tarif edilen bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen

herhangi bir yöntem kullanılarak sentezlenebilir. Örneğin, burada tarif edilen belirli bileşikler, teknikte uzman kişilerce bilinen standart sentetik organik kimya teknikleri kullanılarak sentezlenir. Bazı uygulamalarda 5-azasitidinin sentezi için bilinen prosedürler kullanılır ve burada bir veya daha fazla reaktif, başlangıç maddeleri, öncüller veya ara ürünler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya daha fazla döteryum bakımından zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç maddesi, öncül veya ara ürün ve/veya bir veya daha fazla karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç maddesi, öncül veya ara ürün dahil olmak üzere bir veya daha fazla izotopik olarak zenginleştirilmiş reaktif, başlangıç madddesi, öncül veya ara ürün ile değiştirilir. İzotopik olarak zenginleştirilmiş reaktifler, başlangıç maddeleri, öncüller ve ara ürünler ticari olarak temin edilebilir veya teknikte uzman kişilerce bilinen rutin kimyasal tepkimeler yoluyla hazırlanabilir. Bazı uygulamalarda yollar, burada bütün yönleriyle referans olarak dahil edilen U.S. Patent No. 7,038,038 sayılı yayında açıklananlara dayanır.

Belirli uygulamalarda, izotopik olarak zenginleştirilmiş uygun bir başlangıç maddesi, örneğin döteryum bakımından zenginleştirilmiş bir riboz, döteryum bakımından zenginleştirilmiş bir 5-azasitozin, karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir riboz ve/veya karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir 5-azasitozin, ilgili döteryum ve/veya karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitidinin hazırlanması için aşağıda yer alan şemada başlangıç maddesi olarak kullanılabilir (bkz. Şema 1). 5-azasitozin, U.S. Patent No. 7,038,038 sayılı yayında yer alan prosedürlerin izlenmesiyle silillenmiş bir 5-azasitozin elde etmek üzere heksametildisilazan (HMDS) ile muamele edilir. Tetraasetil-D-riboz, Brown *ve diğ.*, Biochemical Preparations, **1955**, *4*, 70-76 yayınında yer alan prosedürler takip edilerek D-ribozun asetik anhidrit içinde sodyum asetat ile tepkimeye sokulmasıyla

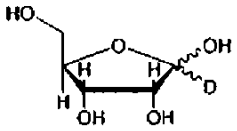
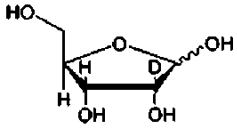
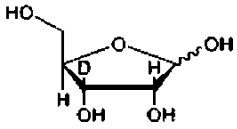
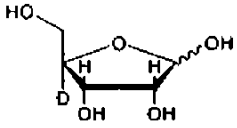
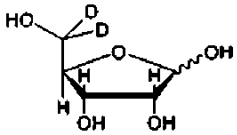
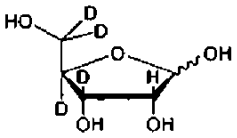
hazırlanır. Silillenmiş 5-azasitozin, TMS-triflat varlığında tetraasetil-D-riboza kenetlenir ve ortaya çıkan korumalı 5-azasitidin, 5-azasitidin, 5-azasitidin elde etmek üzere metanol içerisinde sodyum metoksit ile muamele edilir. *Bkz.* U.S. Patent No. 7,038,038.

Şema 1



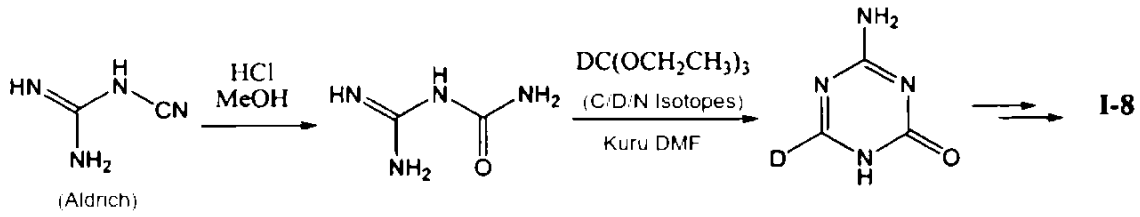
Bazı uygulamalarda, 5-azasitidinin riboz kısmında yer alan bir veya daha fazla hidrojen pozisyonu, döteryum ile zenginleştirilmiştir. Bu tür 5-azasitidin analogları, Şema 1 takip edilerek döteryum bakımından zenginleştirilmiş uygun bir ribozdan hazırlanabilir, ticari bir kaynaktan satın alınabilir veya literatürde yer alan prosedürler takip edilerek hazırlanabilir. Döteryum bakımından zenginleştirilmiş riboz başlangıç maddesinin spesifik örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Tablo 1'de sıralanan ve ilgili döteryum bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitidin analoglarına dönüştürülebilen aşağıdaki bileşikleri içerir.

TABLO 1

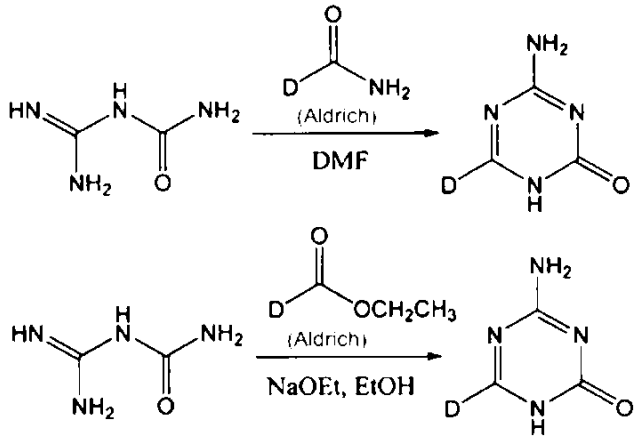
Başlangıç Maddesi	Yapı	Kaynak/Referans	5-Azasitidin Ürünü
D-Riboz-1-D		Cambridge Isotope Lab.	I-1
D-Riboz-2-D		Cambridge Isotope Lab.	I-2
D-Riboz-3-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-3
D-Riboz-4-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-4
D-Riboz-5,5'-D_2		Omicron Biochemicals, Inc.	I-5
D-Riboz-3,4,5,5'-D_4		J. Am. Chem. Soc. **1996**, *118*, 7929-7940 yayınında yer alan prosedürler takip edenek	I-6

Başka uygulamalarda, 5-azasitidinin 5-azasitozin halkasında yer alan hidrojen pozisyonu, döteryum ile zenginleştirilmiştir. Bu 5-azasitin analoğu, Şema 1 takip edilerek örneğin döteryumlanmış 5-azasitozinden hazırlanabilir. Döteryumlanmış 5-azasitozin, örneğin Şema 2'de gösterildiği gibi uygun döteryumlanmış reaktiflerden hazırlanabilir. *Bkz. örn.* Grundmann *ve diğ.*, Chem. Ber. **1954**, *87*, 19-24; Piskala *ve diğ.*, Zorbach ve Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Cilt 1, Wiley Interscience, New York, **1968**, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976.

Şema 2



5-azasitozin'in hazırlanması için alternatif koşullar:

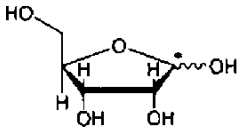
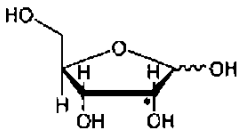
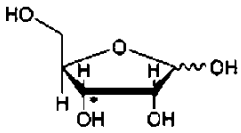
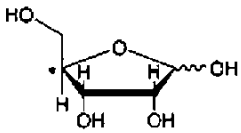
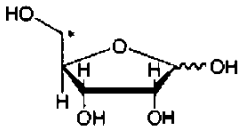
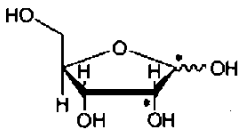


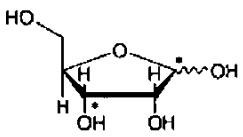
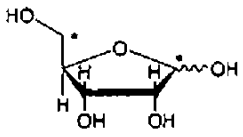
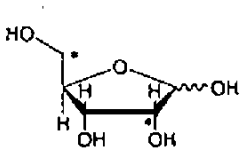
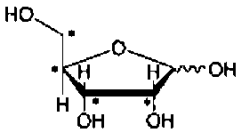
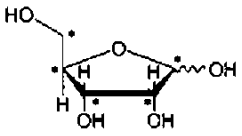
Başka uygulamalarda, 5-azasitidin halkası üzerindeki hidrojen pozisyonu ve 5-azasitidinin riboz kısmında yer alan bir veya daha fazla hidrojen pozisyonu, döteryum ile zenginleştirilmiştir. Bu 5-azasitidin analoğu, örneğin Şema 1 takip edilerek, uygun bir döteryumlanmış riboz başlangıç maddesinin döteryumlanmış 5-azasitozin ile kenetlenmesi ile hazırlanabilir. Örneğin bileşik I-9, I-10, I-11, I-12, I-13 ve I-14, Tablo 1'de yer alan ilgili döteryumlanmış riboz başlangıç maddelerinden ve Şema 2'ye göre hazırlanmış 5-azasitozinden hazırlanabilir.

Bazı uygulamalarda, 5-azasitidinin riboz kısmında yer alan bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir. Bu tür 5-azasitidin analogları, Şema 1 takip edilerek karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş uygun bir ribozdan hazırlanabilir, ticari bir kaynaktan satın alınabilir veya literatürde yer alan prosedürler takip edilerek

hazırlanabilir. Karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş riboz başlangıç maddesinin spesifik örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Tablo 2'de sıralanan ve ilgili karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitidin analoglarına dönüştürülebilen aşağıdaki bileşikleri içerir. (Yıldız "*" işareti, karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir atomik pozisyonu belirtir)

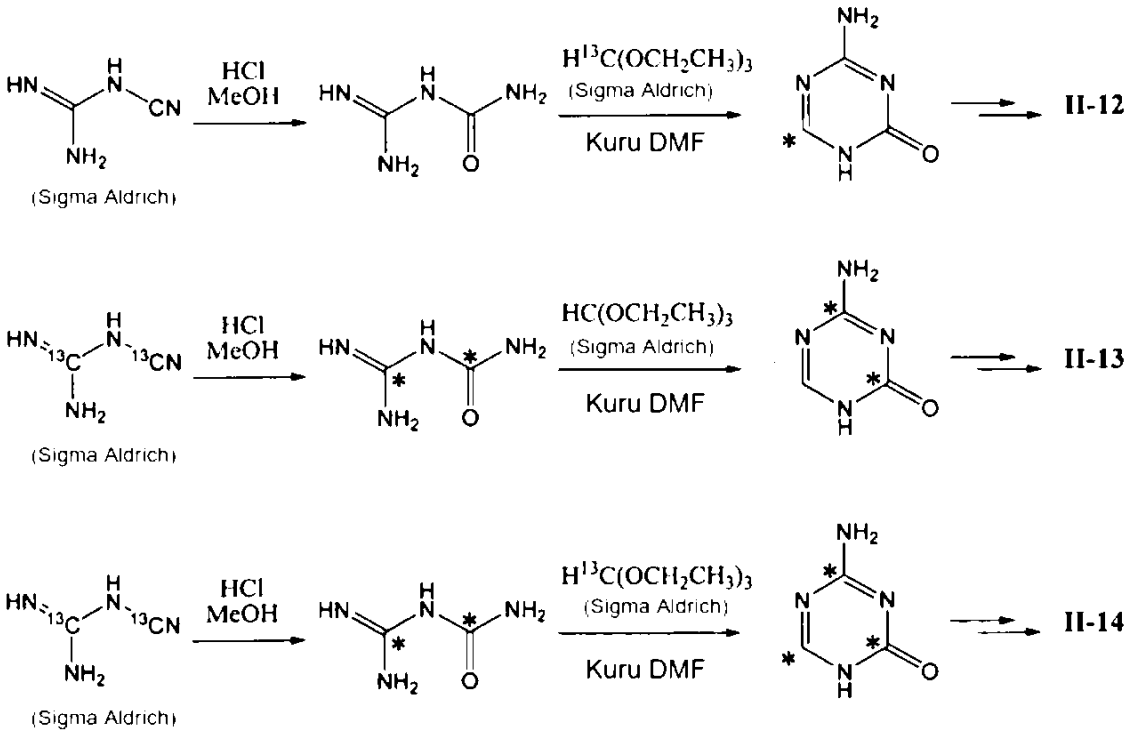
TABLO 2

Başlangıç Maddesi	**Yapı**	**Kaynak/Referans**	**5-Azasitidin Ürünü**
D-Riboz-1-^{13}C		Sigma Aldrich	II-1
D-Riboz-2-^{13}C		Sigma Aldrich	II-2
D-Riboz-3-^{13}C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-3
D-Riboz-4-^{13}C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-4
D-Riboz-5-^{13}C		Cambridge Isotope Lab.	II-5
D-Riboz-1,2-$^{13}C_2$		Sigma Aldrich	II-6

D-Riboz-1,3-$^{13}C_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-7
D-Riboz-1,5-$^{13}C_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-8
D-Riboz-2,5-$^{13}C_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-9
D-Riboz-2,3,4,5-$^{13}C_4$		Sigma Aldrich	II-10
D-Riboz-1,2,3,4,5-$^{13}C_5$		Cambridge Isotope Lab.	II-11

Başka uygulamalarda, 5-azasitozin halkasında yer alan bir veya daha fazla karbon atomu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir. Bu 5-azasitin analogları, Şema 1 takip edilerek karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir 5-azasitozinden hazırlanabilir. Karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitozin ara maddeleri, Şema 3'te gösterildiği gibi uygun karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş reaktiflerden hazırlanabilir. *Bkz. örn.* Grundmann *ve diğ.*, Chem. Ber. **1954**, *87*, 19-24; Piskala *ve diğ.*, Zorbach ve Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, Cilt 1, Wiley Interscience, New York, **1968**, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976.

Şema 3



Başka uygulamalarda, 5-azasitidin halkası üzerindeki bir veya daha fazla karbon pozisyonu ve 5-azasitidinin riboz kısmında yer alan bir veya daha fazla karbon pozisyonu, karbon-13 ile zenginleştirilmiştir. Bu 5-azasitidin analogları, Şema 1 takip edilerek, uygun karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir başlangıç maddesinin karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş uygun bir 5-azasitozin ile kenetlenmesiyle hazırlanabilir. Örneğin bileşikler, Tablo 2'de yer alan karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş bir riboz başlangıç maddesinden ve Şema 3'e göre hazırlanan karbon-13 bakımından zenginleştirilmiş 5-azasitozinden hazırlanabilir.

Yukarıda tarif edilen yollar ve yöntemler, hem döteryum zenginleştirmeye hem de karbon-13 zenginleştirmeye sahip 5-azasitidinin bir izotopoloğunu sağlamak için modifiye edilebilir.

C. Farmasötik Formülasyonlar

1. Genel Bakış

Burada yer alan uygulamalar, 5-azasitidin gibi bir veya daha

fazla sitidin analoğu ve isteğe bağlı olarak bir permeasyon arttırıcı içeren farmasötik formülasyonlar ve bileşimleri içerir ve söz konusu formülasyonlar ve farmasötik bileşimler, oral uygulamaya yönelik hazırlanır. Özel bir uygulamada, söz konusu formülasyonlar ve bileşimler, sitidin analoğunun büyük ölçüde mide içinde salınmasına yönelik olarak hazırlanır. Özel uygulamalar, 5-azasitidin gibi bir veya daha fazla sitidin analoğunun burada sağlandığı gibi belirli tıbbi endikasyonların tedavi edilmesine yönelik farmasötik formülasyonlar ve bileşimlerin hazırlanmasında kullanılması ile ilgilidir. Burada sağlanan sitidin analoglarını içeren farmasötik formülasyonlar ve bileşimler, sitidin analoğunun ihtiyacı olan deneklere oral yoldan verilmesi için tasarlanmıştır. Oral yolla uygulama formatları arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, tabletler, kapsüller, kapsülümsü tabletler, çözeltiler, süspansiyonlar ve şuruplar bulunur ve ayrıca kapsüllenebilen veya kapsüllenemeyen çok sayıda granül, boncuk, toz veya topak içerebilir. Bu formatlar burada ayrıca, sitidin analoğu içeren "ilaç çekirdeği" olarak da ifade edilebilir. Buradaki özel uygulamalar, tablet veya kapsül halinde katı oral dozaj formları sağlar. Belirli uygulamalarda formülasyon, bir sitidin analoğu içeren bir tablettir.

Belirli uygulamalarda formülasyon, bir sitidin analoğu içeren bir kapsüldür. Belirli uygulamalarda burada sağlanan tabletler ve kapsüller, isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla eksipiyan örneğin, yapışmayı önleyici madde, seyrelticiler, yağlayıcılar, renklendiriciler, dağıtıcılar, granülleştirici ajanlar, bağlayıcı ajanlar, polimerler ve kaplayıcı ajanlar içerir. Belirli uygulamalarda formülasyon, çabuk salınımlı bir tablettir.

Belirli uygulamalarda formülasyon, sert jelatinli bir kapsüldür. Belirli uygulamalarda formülasyon, yumuşak jelatinli bir kapsüldür. Belirli uygulamalarda kapsül, bir hidroksipropil metilselüloz (HPMC) kapsülüdür. Belirli uygulamalarda

formülasyon, çabuk salınımlı bir kapsüldür. Belirli uygulamalarda formülasyon, API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı bir kapsüldür. Belirli uygulamalarda formülasyon, uygulamanın ardından büyük ölçüde ağızda çözünen hızlı parçalanan bir tablettir.

2. Burada Sağlanan Belirli Dozaj Formlarının Performansı

Belirli uygulamalarda, 5-azasitidin içeren formülasyonlar, oral uygulamadan sonra API'nın hızlı salınımını etkiler. Belirli uygulamalarda sitidin analogları, 5-azasitidin içeren formülasyonlar, terapötik veya profilaktik olarak etkili bir miktarda sitidin analoğu (ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla eksipiyan) içerir ve oral uygulamanın ardından API'nın hızla salınmasını sağlar.

Belirli uygulamalarda, sitidin analogları, 5-azasitidin içeren formülasyonlar, oral uygulamanın ardından API'nın büyük ölçüde mide içinde salınır. Formülasyonlar, oral uygulamanın ardından sitidin analoğunun hızla salınmasını sağlar.

Yetkin hekimlerin, bir ilacın, bir deneğin gastrointestinal kanalında salındığını değerlendirebilecekleri yöntemler teknikte bilinmektedir ve bu yöntemler, diğer yöntemlerinin yanında örneğin sintigrafik çalışmaları, sıvıyı gastrointestinal kanalın uyumlu bölümlerinde uyaran biyouyumlu bir ortamda test yapılmasını kapsar.

Buradaki özel uygulamalar, formülasyonun oral yoldan uygulandığı denekte, aynı sitidin analoğunun bir SC dozuna kıyasla belirli bir maruziyet elde eden bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik formülasyonlar (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyonlar) sağlar. Özel uygulamalar, bir SC dozuna kıyasla en az yaklaşık %5, en az yaklaşık %10, en az yaklaşık %15, en az yaklaşık %20, en az yaklaşık %25, en az yaklaşık %30, en az yaklaşık %35, en az yaklaşık %40, en az yaklaşık %45, en az yaklaşık %50, en az yaklaşık %55, en az yaklaşık %60, en az yaklaşık %65, en az yaklaşık %70, en az yaklaşık %75, en az

yaklaşık %80, en az yaklaşık %85, en az yaklaşık %90, en az yaklaşık %95 veya yaklaşık %100'lük bir maruziyet sağlayan oral formülasyonlar sağlar.

Belirli uygulamalarda, 5-azasitidin gibi bir sitidin analoğunu içeren formülasyon (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyon), formülasyon içindeki sitidin analoğunun belirli bir yüzdesini oral uygulamadan sonra sistemik olarak biyouyumlu hale getirir. Belirli uygulamalarda, deneğe oral yoldan formülasyon verildikten sonra, formülasyon içindeki sitidin analoğu büyük ölçüde mide içinde absorbe edilir ve sistemik maruziyet yoluyla vücuda yayılır. Özel uygulamalarda, burada sağlanan bir sitidin analoğunu içeren bir formülasyonun oral biyoyararlanımı, formülasyonda sitidin analoğunun toplam miktarının örneğin yaklaşık %1'den daha fazlası, yaklaşık %5'ten daha fazlası, yaklaşık %10'dan daha fazlası, yaklaşık %15'den daha fazlası, yaklaşık %20'den daha fazlası, yaklaşık %25'ten daha fazlası, yaklaşık %30'dan daha fazlası, yaklaşık %35'ten daha fazlası, yaklaşık %40'dan daha fazlası, yaklaşık %45'den daha fazlası, yaklaşık %50'den daha fazlası, yaklaşık %55'ten daha fazlası, yaklaşık %60'dan daha fazlası, yaklaşık %65'ten daha fazlası, yaklaşık %70'den daha fazlası, yaklaşık %75'ten daha fazlası, yaklaşık %80'den daha fazlası, yaklaşık %85'ten daha fazlası, yaklaşık %90'dan daha fazlası, yaklaşık %95'ten daha fazlası veya yaklaşık %100'den daha fazlasıdır.

Yetkin hekimlerin, bir ilaç formülasyonunun bir denekteki oral biyoyararlanımını değerlendirebildiği yöntemler teknikte bilinmektedir. Bu yöntemler arasında dozaj ile ilişkili belirli parametrelerin karşılaştırılması, bunlarla sınırlı olmamak üzere maksimum plazma konsantrasyonu ("Cmaks"), maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ("Tmaks") veya eğri altında kalan alan ("AUC") tayinleri bulunur.

Buradaki özel uygulamalar, formülasyonun oral yoldan verildiği denekte (örneğin bir insan) belirli bir AUC değeri (örn. AUC(O-

t) veya AUC(O-∞)) elde eden bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik formülasyonlar (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyonlar) sağlar. Özel uygulamalar, en az yaklaşık 25 ng-sa/mL, en az yaklaşık 50 ng-sa/mL, en az yaklaşık 75 ng-sa/mL, en az yaklaşık 100 ng-sa/mL, en az yaklaşık 150 ng-sa/mL, en az yaklaşık 200 ng-sa/mL, en az yaklaşık 250 ng-sa/mL, en az yaklaşık 300 ng-sa/mL, en az yaklaşık 350 ng-sa/mL, en az yaklaşık 400 ng-sa/mL, en az yaklaşık 450 ng-sa/mL, en az yaklaşık 500 ng-sa/mL, en az yaklaşık 550 ng-sa/mL, en az yaklaşık 600 ng-sa/mL, en az yaklaşık 650 ng-sa/mL, en az yaklaşık 700 ng-sa/mL, en az yaklaşık 750 ng-sa/mL, en az yaklaşık 800 ng-sa/mL, en az yaklaşık 850 ng-sa/mL, en az yaklaşık 900 ng-sa/mL, en az yaklaşık 950 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1000 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1100 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1200 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1300 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1400 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1500 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1600 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1700 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1800 ng-sa/mL, en az yaklaşık 1900 ng-sa/mL, en az yaklaşık 2000 ng-sa/mL, en az yaklaşık 2250 ng-sa/mL veya en az yaklaşık 2500 ng-sa/mL'lik bir AUC değeri elde eden oral formülasyonlar sağlar. Özel uygulamalarda AUC tayini, dozlamanın ardından hayvanların veya gönüllü insanların kan örneklerinden elde edilen bir zaman-konsantrasyon farmakokinetik profilinden elde edilir.

Buradaki özel uygulamalar, formülasyonun oral yoldan verildiği denekte belirli bir maksimum plazma konsantrasyonu ("Cmaks") elde eden bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik formülasyonlar (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyonlar) sağlar. Özel uygulamalar, sitidin analoğunun en az yaklaşık 25 ng/mL, en az yaklaşık 50 ng/mL, en az yaklaşık 75 ng/mL, en az yaklaşık 100 ng/mL, en az yaklaşık 150 ng/mL, en az yaklaşık 200 ng/mL, en az yaklaşık 250 ng/mL, en az

yaklaşık 300 ng/mL, en az yaklaşık 350 ng/mL, en az yaklaşık 400 ng/mL, en az yaklaşık 450 ng/mL, en az yaklaşık 500 ng/mL, en az yaklaşık 550 ng/mL, en az yaklaşık 600 ng/mL, en az yaklaşık 650 ng/mL, en az yaklaşık 700 ng/mL, en az yaklaşık 750 ng/mL, en az yaklaşık 800 ng/mL, en az yaklaşık 850 ng/mL, en az yaklaşık 900 ng/mL, en az yaklaşık 950 ng/mL, en az yaklaşık 1000 ng/mL, en az yaklaşık 1100 ng/mL, en az yaklaşık 1200 ng/mL, en az yaklaşık 1300 ng/mL, en az yaklaşık 1400 ng/mL, en az yaklaşık 1500 ng/mL, en az yaklaşık 1600 ng/mL, en az yaklaşık 1700 ng/mL, en az yaklaşık 1800 ng/mL, en az yaklaşık 1900 ng/mL, en az yaklaşık 2000 ng/mL, en az yaklaşık 2250 ng/mL veya en az yaklaşık 2500 ng/mL'lik bir Cmaks değeri elde eden oral formülasyonlar sağlar.

Buradaki özel uygulamalar, formülasyonun oral yoldan verildiği denekte belirli bir maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ("Tmaks") elde eden bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik formülasyonlar (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyonlar) sağlar. Özel uygulamalar, yaklaşık 10 dakikadan daha az, yaklaşık 15 dakikadan daha az, yaklaşık 20 dakikadan daha az, yaklaşık 25 dakikadan daha az, yaklaşık 30 dakikadan daha az, yaklaşık 35 dakikadan daha az, yaklaşık 40 dakikadan daha az, yaklaşık 45 dakikadan daha az, yaklaşık 50 dakikadan daha az, yaklaşık 55 dakikadan daha az, yaklaşık 60 dakikadan daha az, yaklaşık 65 dakikadan daha az, yaklaşık 70 dakikadan daha az, yaklaşık 75 dakikadan daha az, yaklaşık 80 dakikadan daha az, yaklaşık 85 dakikadan daha az, yaklaşık 90 dakikadan daha az, yaklaşık 95 dakikadan daha az, yaklaşık 100 dakikadan daha az, yaklaşık 105 dakikadan daha az, yaklaşık 110 dakikadan daha az, yaklaşık 115 dakikadan daha az, yaklaşık 120 dakikadan daha az, yaklaşık 130 dakikadan daha az, yaklaşık 140 dakikadan daha az, yaklaşık 150 dakikadan daha az, yaklaşık 160 dakikadan daha az, yaklaşık 170 dakikadan daha az, yaklaşık 180 dakikadan daha az, yaklaşık 190 dakikadan daha az, yaklaşık 200

dakikadan daha az, yaklaşık 210 dakikadan daha az, yaklaşık 220 dakikadan daha az, yaklaşık 230 dakikadan daha az veya yaklaşık 240 dakikadan daha az bir sitidin analoğu Tmaks değerine ulaşan oral formülasyonlar sağlar. Özel uygulamalarda Tmaks değeri, formülasyonun oral yoldan uygulandığı zamanda ölçülür.

3. Burada Sağlanan Belirli Dozaj Formlarının Tasarımı

Burada, oral uygulama sonrası örneğin büyük ölçüde mide içinde salınmak üzere belirli sitidin analoglarının, örneğin 5-azasitidinin absorpsiyonunu ve/veya etkili aktarımını en üst seviyeye çıkarmak için tasarlanmış dozaj formları sağlanmıştır. Dolayısıyla buradaki belirli uygulamalar, bir sitidin analoğunun, örneğin 5-azasitidinin, oral uygulama sonrasında API'nın örneğin büyük ölçüde mide içinde hızı bir şekilde salınması için tasarlanmış farmasötik eksipiyanların kullanıldığı katı oral bir dozaj formu sağlar. Özel çabuk salınımlı formülasyonlar, spesifik bir miktarda bir sitidin analoğunu ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla eksipiyanı içerir. Belirli uygulamalarda formülasyon, çabuk salınımlı bir tablet veya çabuk salınımlı bir kapsül (örneğin bir HPMC kapsülü) olabilir.

Burada, burada sağlanan sitidin analoglarını içeren burada sağlanan formülasyonların (örn. API'yı büyük ölçüde mide içinde salan çabuk salınımlı oral formülasyonlar ve/veya formülasyonlar) oluşturulmasına yönelik yöntemler sağlanmıştır. Belirli uygulamalarda burada sağlanan formülasyonlar, örneğin ilgili kitaplarda tarif edildiği gibi farmasötik formülasyon alanında uzman kişilerce bilinen geleneksel yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. *Bkz. örn.* REMİNGTON, THE SCİENCE AND PRACTİCE OF PHARMACY, 20. baskı, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL *ve diğ.*, PHARMACEUTİCAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELİVERY SYSTEMS, 7. baskı, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GİBSON, PHARMACEUTİCAL PREFORMULATİON AND FORMULATİON, CRC Press (2001). Özel uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar (örn. çabuk salınımlı oral formülasyonlar, API'yı büyük ölçüde mide içinde

salan formülasyonlar veya büyük ölçüde ağızda çözünen hızlı bir şekilde parçalanan formülasyonlar), spesifik bir miktarda bir sitidin analoğu, örneğin 5-azasitidin içerir. Özel uygulamalarda, formülasyondaki sitidin analoğunun spesifik miktarı, örneğin yaklaşık 10 mg, yaklaşık 20 mg, yaklaşık 40 mg, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 80 mg, yaklaşık 100 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 140 mg, yaklaşık 160 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 220 mg, en az yaklaşık 240 mg, yaklaşık 260 mg, yaklaşık 280 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 320 mg, yaklaşık 340 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 380 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 440 mg, yaklaşık 460 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 700 mg, yaklaşık 800 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 1000 mg, yaklaşık 1100 mg, yaklaşık 1200 mg, yaklaşık 1300 mg, yaklaşık 1400 mg, yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 1600 mg, yaklaşık 1700 mg, yaklaşık 1800 mg, yaklaşık 1900 mg, yaklaşık 2000 mg, yaklaşık 2100 mg, yaklaşık 2200 mg, yaklaşık 2300 mg, yaklaşık 2400 mg, yaklaşık 2500 mg, yaklaşık 3000 mg, yaklaşık 4000 mg veya yaklaşık 5000 mg'dır. Özel uygulamalarda, formülasyon içindeki sitidin analoğunun spesifik miktarı, örneğin en az yaklaşık 10 mg, en az yaklaşık 20 mg, en az yaklaşık 40 mg, en az yaklaşık 60 mg, en az yaklaşık 80 mg, en az yaklaşık 100 mg, en az yaklaşık 120 mg, en az yaklaşık 140 mg, en az yaklaşık 160 mg, en az yaklaşık 180 mg, en az yaklaşık 200 mg, en az yaklaşık 220 mg, en az yaklaşık 240 mg, en az yaklaşık 260 mg, en az yaklaşık 280 mg, en az yaklaşık 300 mg, en az yaklaşık 320 mg, en az yaklaşık 340 mg, en az yaklaşık 360 mg, en az yaklaşık 380 mg, en az yaklaşık 400 mg, en az yaklaşık 420 mg, en az yaklaşık 440 mg, en az yaklaşık 460 mg, en az yaklaşık 480 mg, en az yaklaşık 500 mg, en az yaklaşık 600 mg, en az yaklaşık 700 mg, en az yaklaşık 800 mg, en az yaklaşık 900 mg, en az yaklaşık 1000 mg, en az yaklaşık 1100 mg, en az yaklaşık 1200 mg, en az yaklaşık 1300 mg, en az yaklaşık 1400 mg, en az yaklaşık 1500 mg, en az yaklaşık 1600 mg, en az yaklaşık 1700 mg, en az yaklaşık 1800 mg, en az yaklaşık 1900 mg, en az yaklaşık

2000 mg, en az yaklaşık 2100 mg, en az yaklaşık 2200 mg, en az yaklaşık 2300 mg, en az yaklaşık 2400 mg, en az yaklaşık 2500 mg, en az yaklaşık 3000 mg, en az yaklaşık 4000 mg veya en az yaklaşık 5000 mg'dır.

Belirli uygulamalarda formülasyon, bir tablettir ve burada söz konusu tablet, standart, teknik alanda kabul edilen tablet işleme prosedürleri ve ekipmanı kullanılarak üretilir. Belirli uygulamalarda tabletlerin oluşturulmasına yönelik yöntem, tek başına veya bir veya daha fazla eksipiyan, örneğin taşıyıcılar, katkı maddeleri, polimerler vb. ile kombinasyon halinde sitidin analoğu içeren toz hale getirilmiş, kristalli ve/veya granüllü bir bileşimin doğrudan sıkıştırılmasıdır. Belirli uygulamalarda, doğrudan sıkıştırmaya alternatif olarak tabletler, yaş granülasyon veya kuru granülasyon prosesleri kullanılarak hazırlanabilir. Belirli uygulamalarda tabletler, sıkıştırılmak yerine nemli veya izlenebilir bir madde ile başlayarak kalıplanır. Belirli uygulamalarda, sıkıştırma ve granülasyon teknikleri kullanılır.

Belirli uygulamalarda formülasyon, bir kapsüldür ve burada söz konusu kapsül, standart, teknik alanda kabul edilen kapsül işleme prosedürleri ve ekipmanları kullanılarak üretilir. Belirli uygulamalarda, bir sitidin analoğu ve bitkisel yağ karışımı veya örneğin polietilen glikol ve benzerleri gibi sulu olmayan, su ile karışabilen maddelerin karışımını içeren yumuşak jelatinli kapsüller hazırlanabilir. Belirli uygulamalarda, katı bir pulverulent taşıyıcı, örneğin laktoz, sakkaroz, sorbitol, manitol, patates nişastası, mısır nişastası, amilopektin, selüloz türevleri veya jelatin ile kombinasyon halinde sitidin analoğunun granüllerini içeren sert jelatinli kapsüller hazırlanabilir. Belirli uygulamalarda, sert jelatinli bir kapsül kabuğu, jelatin ve küçük bir miktarda plastikleştirici, örneğin gliserol içeren bir kapsül bileşiminden hazırlanabilir. Belirli uygulamalarda, jelatine alternatif olarak kapsül kabuğu, bir karbonhidrat malzemesinden yapılabilir. Belirli uygulamalarda

kapsül bileşimi, gerektiğinde polimerler, renklendiriciler, tatlandırıcılar ve opaklaştırıcılar içerebilir. Belirli uygulamalarda kapsül, HPMC içerir. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğunun, örneğin 5 azasitidinin formülasyonu, sitidin analoğunda önemli ölçüde hidrolitik bozulmasına neden olmadan sulu çözücüler kullanılarak hazırlanır. Özel uygulamalarda, sitidin analoğunun, örneğin 5 azasitidinin formülasyonu, sitidin analoğunda önemli ölçüde hidrolitik bozulmasına neden olmadan sulu çözücüler kullanılarak ilaç çekirdeğine uygulanan bir kaplama içeren bir tablettir. Belirli uygulamalarda su, ilaç çekirdeğini kaplamak için çözücü olarak kullanılır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğunun oral dozaj formu, sulu çözücüler kullanılarak ilaç çekirdeğine uygulanan bir film kaplaması içeren bir tablettir. Özel uygulamalarda su, film kaplaması için çözücü olarak kullanılır. Özel uygulamalarda, sitidin analoğunu içeren tablet, farmasötik bileşimin bozulmasını etkilemeden sulu çözücüler kullanılarak film ile kaplanır. Özel uygulamalarda su, farmasötik bileşimin bozulmasına neden olmadan film kaplama çözücüsü olarak kullanılır. Belirli uygulamalarda, 5-azasitidin ve bir sulu film kaplama içeren bir oral dozaj formu, oral yolla aktarımdan sonra hızlı ilaç salımını sağlar. Belirli uygulamalarda, 5-azasitidin ve bir sulu film kaplama içeren oral dozaj formu, oral yolla uygulamadan sonra üst gastrointestinal yolda, örneğin midede, kontrollü ilaç salımını sağlar. Özel uygulamalarda, su bazlı film kaplamalı bir tablet, API olarak 5-azasitidin içerir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğu içeren sıkıştırılmış bir tablettir. Sitidin analoğuna ek olarak tablet, isteğe bağlı olarak (a) arzu edilen boyutta tabletler hazırlamak için bir formülasyona gerekli kütleyi ekleyebilen seyrelticiler veya dolgu maddeleri; (b) bir granülasyonun hazırlanmasını ve nihai tabletin bütünlüğünün korunmasını sağlayan formülasyon parçacıklarının yapışmasını

destekleyebilen bağlayıcılar veya yapıştırıcılar; (c) uygulama sonrasında gelişmiş ilaç mevcudiyeti için tabletlerin daha küçük parçacıklara parçalanmasını destekleyen parçalayıcılar veya parçalayıcı ajanlar; (d) tabletleme malzemesinin tablet kalıplarına akışını arttıran, delgeçlerin ve kalıpların aşınmasını en aza indiren, dolgu malzemesinin delgeçlere ve kalıplara yapışmasını önleyen ve bir parıltıya sahip bir tablet üreten yapışmayı önleyici maddeler, kayganlaştırıcılar, yağlayıcılar veya yağlayıcı ajanlar ve (e) renklendiriciler ve tatlandırıcılar gibi çeşitli yardımcı maddeler dahil olmak üzere bir veya daha fazla eksipiyan içerir. Sıkıştırmadan sonra burada sağlanan tabletler, burada tarif edildiği gibi çeşitli malzemelerle kaplanabilir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğu içeren çoklu sıkıştırılmış bir tablettir. Çoklu sıkıştırılmış tabletler, dolgu malzemesinin tek birden fazla sıkıştırmaya maruz bırakılarak hazırlanır. Sonuç, çok katmanlı bir tablet veya tablet içinde tablet şeklinde olabilir ve iç kısımdaki tablet, bir sitidin analoğu ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla eksipiyan içeren çekirdektir ve dış kısım ise kabuktur ve söz konusu kabuk, bir veya daha fazla eksipiyan içerir ve sitidin analoğu içerebilir veya içermeyebilir. Katmanlı tabletler, ilk olarak dolgu malzemesinin bir kısmının bir kalıpta sıkıştırılması ve ardından ilave dolgu malzemesinin eklenmesi ve ayrı dolguların sayısına bağlı olarak iki ve üç katmanlı tabletler oluşturulmasıyla hazırlanabilir. Her bir katman, kimyasal ve fiziksel uyumsuzluk nedenlerinden dolayı veya sadece çok katmanlı tabletin farklı bir görünüme sahip olması için farklı bir terapötik ajan veya kademeli bir ilaç salınımı için aynı terapötik ajanı içerebilir. Her bir dolgu parçası, farklı bir görüntüye sahip bir tablet hazırlamak için farklı renklere sahip olabilir. İç çekirdek olarak sıkıştırılmış bir tablete sahip tabletlerin hazırlanmasında, önceden oluşturulmuş tabletin, etrafındaki dolgu malzemesinin

sıkıştırılması amacıyla kalıbın içine düzgün bir şekilde yerleştirilmesi için özel makineler kullanılabilir.

Belirli uygulamalarda, sitidin analoğunun sıkıştırılmış bir tableti, renkli veya renksiz bir şeker katmanıyla kaplanabilir. Kaplama, suda çözünür olabilir ve oral yoldan alındıktan sonra hızlı bir şekilde çözünebilir. Şeker kaplama, kaplanmış ilacı çevreden koruma ve sakıncalı bir tat veya kokuya karşı bir bariyer sağlama amacına hizmet edebilir. Şeker kaplama ayrıca sıkıştırılmış tabletin görünümünü iyileştirebilir ve tanımlayıcı üretici bilgilerinin basılmasına olanak sağlar. Belirli uygulamalarda şeker kaplı tabletler, orjinal, kaplanmamış tabletlerden %50 oranda daha büyük ve daha ağır olabilir. Tabletlerin şeker kaplaması, isteğe bağlı su adımlara ayrılabilir: (1) su yalıtımı ve kapatma (gerekmesi halinde); (2) alt kaplama; (3) düzleştirme ve son yuvarlama; (4) son işlemler ve renklendirme (istenmesi halinde); (5) baskı (gerekmesi halinde) ve (6) parlatma.

Belirli uygulamalarda, bir sitidin analoğunun sıkıştırılmış tableti, film ile kaplanabilir. Film kaplı tabletler, tablet üzerinde cilde benzer bir film oluşturabilen ince bir polimer katmanı ile kaplı sıkıştırılmış tabletler olabilir. Söz konusu film genellikle renklidir ve daha dayanıklı, daha az hacimlidir ve uygulaması daha az zaman alır. Bileşimi bakımından, söz konusu kaplama, parçalanmak ve gastrointestinal yolda arzu edilen lokasyonda çekirdek tablete maruz kalmak üzere tasarlanabilir. Sıkıştırılmış tabletin üzerine plastik benzeri bir malzemeden oluşan ince, sıkı bir kaplamanın yerleştirildiği film kaplama prosesi, esas olarak sıkıştırılmış tablet ile aynı ağırlıkta, şekilde ve büyüklükte kaplanmış tabletler üretebilir. Film kaplaması, tabletleri daha çekici ve ayırt edici hale getirmek için renklendirilebilir. Film kaplama çözeltileri susuz veya sulu olabilir. Özel uygulamalarda, sulu olmayan çözeltiler isteğe bağlı olarak tabletlerde istenen şekilde bir kaplamayı sağlamak için aşağıdaki malzemelerden birini veya daha fazlasını

içerebilir: (1) geleneksel kaplama koşulları altında tekrar üretilebilen ve selüloz asetat ftalat gibi çeşitli tablet biçimlerine uygulanabilir pürüzsüz, ince filmler üretebilen bir film oluşturucu; (2) örneğin polietilen glikol gibi vücut sıvılarının nüfuz etmesini ve ilacın terapötik kullanılabilirliğini sağlamak için filme suya çözünürlük veya geçirgenlik veren bir alaşım maddesi; (3) kaplamaya esneklik ve elastikiyet vermek ve böylece dayanıklılık sağlamak için hint yağı gibi bir plastikleştirici; (4) uygulama sırasında filmin yayılabilirliğini arttırmak için örneğin polioksietilen sorbitan türevleri gibi bir sürfaktan; (5) kaplanmış tabletlerin görünümünü çekici ve ayırt edici hale getirmek için opaklaştırıcılar ve renklendiriciler, örneğin bir opaklaştırıcı olarak titanyum dioksit ve bir renklendirici olarak FD&C veya D&C boyaları; (6) tabletin denek için kabul edilebilirliğini arttırmak için tatlandırıcılar, aroma vericiler veya aromalar, örneğin tatlandırıcı olarak sakkarin ve aroma verici ve aroma olarak vanilya; (7) ayrı bir parlatma işlemi olmadan tabletlere bir parlaklık verecek bir parlatıcı, örneğin balmumu ve (8) etkili ancak hızlı bir işlem sağlamak için hızlı buharlaşmayı kolaylaştıran diğer bileşenlerin tabletler üzerinde yayılmasını sağlayan uçucu bir çözücü, örneğin alkol-aseton karışımı. Belirli uygulamalarda, sulu bir film kaplama formülasyonu, şunlardan birini veya daha fazlasını içerebilir: (1) film oluşturucu polimer, örneğin hidroksipropil metil-selüloz, hidroksipropil selüloz ve metil selüloz olarak selüloz eter polimerleri; (2) plastikleştirici, örneğin gliserin, propilen glikol, polietilen glikol, dietil fitalat ve dibutil bazik asetat; (3) renklendirici ve opaklaştırıcı, örneğin FD&C veya D&C boyar maddeleri (lake) ve demir oksit pigmentleri veya (4) araç, örneğin su.

Belirli uygulamalarda, bir sitidin analoğunun sıkıştırılmış tableti, sıkıştırma kaplı olabilir. Bir granül veya toz formundaki kaplama malzemesi, özel bir tablet presiyle bir

tablet ilaç çekirdeğine sıkıştırılabilir.

Belirli uygulamalarda farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğunun jelatin kaplı bir tabletidir. Jelatin kaplı bir tablet, kaplanmış ürünün eşdeğer miktarda bir toz ile doldurulmuş bir kapsülden daha küçük olmasını sağlayan kapsül şeklinde sıkıştırılmış bir tablettir. Jelatin kaplamanın yutulması daha kolaydır ve açık kapsüllere kıyasla jelatin kaplı tabletlerin kurcalanıp kurcalanmadığı daha bellidir (tamper-evident).

Belirli uygulamalarda farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğunun dilaltı bir tabletidir. Dilaltı tabletinin, ağız mukozası yoluyla emilmesi için dilin altında çözülmesi amaçlanmıştır. Dilaltı tableti hemen çözülebilir ve ilacın hızlı bir şekilde salınmasını sağlayabilir.

Belirli uygulamalarda farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğunun çabuk salınımlı bir tabletidir. Belirli uygulamalarda çabuk salınımlı tablet, örneğin özel kaplama veya diğer teknikler gibi özel herhangi bir hız kontrol edici özelliği olmadan API'nın parçalanması ve salınması için tasarlanmıştır. Belirli uygulamalarda formülasyon, örneğin uygulamanın ardından büyük ölçüde ağızda çözünen hızlı parçalanan bir tablettir.

Belirli uygulamalarda farmasötik formülasyon, bir sitidin analoğunun uzatılmış salınımlı bir tabletidir. Belirli uygulamalarda uzatılmış salınımlı tablet, API'yı uzun bir süre boyunca ve büyük ölçüde mide içinde salmak üzere tasarlanmıştır.

Belirli uygulamalarda sıkıştırılmış tabletler, yaş granülasyonla hazırlanabilir. Yaş granülasyon, sıkıştırılmış tabletlerin üretilmesine yönelik yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve özel uygulamalarda, aşağıdaki adımlardan bir veya daha fazlasını gerektirir: (1) terkip maddelerinin tartılması ve karıştırılması; (2) nemli bir kütlenin hazırlanması; (3) nemli kütlenin pelletler veya granüller halinde taranması; (4) granülasyonun kurutulması; (5) granülasyonun kuru tarama yoluyla boyutlandırılması; (6) yağlayıcının eklenmesi ve karıştırılması

ve (7) sıkıştırma yoluyla tablet haline getirilmesi.

Belirli uygulamalarda sıkıştırılmış tabletler, kuru granülasyon yoluyla hazırlanabilir. Kuru granülasyon yöntemi ile toz karışım, büyük parçalar halinde sıkıştırılır ve ardından granüller halinde parçalanır veya boyutlandırılır. Ancak bu yöntemde aktif terkip maddesi veya seyrelticinin yapışma özelliği bulunur. Terkip maddelerinin tartılması ve karıştırılmasından sonra toz karışım topak haline getirilebilir veya büyük düz tabletler veya pelletler halinde sıkıştırılabilir. Ardından topaklar el ile veya bir değirmen marifetiyle parçalanır ve boyutlandırılmak üzere istenen boyutta bir gözcük (mesh) taramasından geçirilir. Yağlayıcı, normal bir şekilde eklenir ve tabletler, sıkıştırma yoluyla hazırlanır.

Alternatif olarak, topaklaştırma yerine toz sıkıştırıcılar, bir tozun yoğunluğunu arttırmak için tozu yüksek basınçlı silindirlerin arasında sıkıştırarak kullanılabilir. Sıkıştırılmış malzeme daha sonra parçalanır, boyutlandırılır ve yağlanır ve tabletler, normal bir şekilde sıkıştırma yoluyla hazırlanır. Topaklaştırma yerine genellikle silindirli sıkıştırma yöntemi tercih edilir. Silindirli sıkıştırma formülasyonlarında kullanılan bağlayıcı ajanlar arasında metilselüloz veya hidroksil-metilselüloz bulunur ve iyi bir tablet sertliği ve ufanabilirliği sağlar.

Belirli uygulamalarda sıkıştırılmış tabletler, doğrudan sıkıştırma yoluyla hazırlanabilir. Bazı granül kimyasallar, yaş veya kuru granülasyona gerek kalmadan doğrudan bir tablet makinesinde sıkıştırılmalarını sağlayan serbest akışma ve yapışma özelliklerine sahiptir. Bu niteliğe sahip olmayan kimyasallar için tabletlerin doğrudan sıkıştırma yoluyla üretilmesi için gerekli nitelikleri sağlayan özel farmasötik eksipiyanlar kullanılabilir. Özel tabletleme eksipiyanları arasında şunlar bulunur: dolgu maddeleri, örneğin sprey ile kurutulmuş laktoz, alfa-monohidrat laktozun mikro-kristalleri, sukroz-invert şeker-mısır nişastası karışımları, mikro-

kristalin selüloz, kristalin maltoz ve di-kalsiyum fosfat; parçalayıcı ajanlar, örneğin doğrudan sıkıştırma nişastası, sodyum karboksimetil nişastası, çapraz bağlı karboksimetilselüloz fiberleri ve çapraz bağlı polivinilpirrolidon; yağlayıcılar, örneğin magnezyum searat ve talk; kayganlaştırıcılar, örneğin isli silikon dioksit.

Belirli uygulamalarda burada sağlanan tabletler, kalıplama yoluyla hazırlanabilir. Kalıplanmış tabletler için baz, genellikle bir parça toz sakaroz ile veya bu olmaksızın ince toz haline getirilmiş laktoz karışımıdır. Dolgu hazırlanırken, ilaç, geometrik seyreltme yoluyla baz ile homojen hale gelecek şekilde karıştırılır. Toz karışımı, tozu nemlendirmek ve böylece sıkıştırmak için yeterli bir su ve alkol karışımı ile ıslatılabilir. Suyun, laktoz/sükroz bazının bir kısmı üzerindeki çözücü etkisi, toz karışımın kuruduktan sonra birleşmesini etkiler. Alkol kısmı kuruma prosesini hızlandırır.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan farmasötik formülasyonlar, sitidin analoğu ve isteğe bağlı olarak bir "ilaç çekirdeği" oluşturmak üzere bir veya daha fazla eksipiyan içerir. İsteğe bağlı eksipiyanlar arasında teknikte bilinen seyrelticiler (hacim arttırıcı maddeler), yağlayıcılar, parçalayıcılar, dolgu maddeleri, stabilizatörler, sürfaktanlar, koruyucular, renklendirici ajanlar, aroma verici ajanlar, bağlayıcı ajanar, eksipiyan destekleyiciler, kayganlaştırıcılar, permeasyon arttırıcı eksipiyanlar, plastikleştiriciler ve benzerleri bulunur. Bir farmasötik bileşimde içindeki bazı maddelerin birden fazla amaca hizmet etmesi teknikte uzman kişilerce anlaşılacaktır. Örneğin bazı maddeler, bir tabletin sıkıştırma işleminden sonra bir arada kalmasına yardımcı olan bağlayıcılar ve aynı zamanda hedef aktarım alanına ulaştığında tabletin parçalanmasına yardımcı olan parçalayıcılardır. Eksipiyanların seçimi ve kullanılacak miktarlar, formülasyon uzmanları tarafından tecrübeye dayanarak ve teknik alanda mevcut standart prosedürler ve referans

çalışmaların dikkate alınmasıyla belirlenebilir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla bağlayıcı içerir. Bağlayıcılar, örneğin tablete yapışkan nitelikler kazandırmak ve böylece tabletin sıkıştırma işlemi sonrasında bir bütün halinde kalmasını sağlamak için kullanılır. Uygun bağlayıcılar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, nişasta (mısır nişastası ve önceden jelatinleştirilmiş nişasta dahil), jelatin, şekerler (sakaroz, glikoz, dekstroz ve laktoz dahil), polietilen glikol, propilen glikol, mumlar ve doğal ve sentetik zamklar, örneğin akasya sodyum aljinat, polivinilpirolidon, selülozik polimerler (hidroksipropil selüloz, hidroksipropilmetilselüloz, metil selüloz, etil selüloz, hidroksietil selüloz, karboksimetil selüloz ve benzeri dahil), veegum, karbomer (örn. karbopol), sodyum, dekstrin, guar zamkı, hidrojenize bitkisel yağ, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, polimetakrilatlar, povidon (örn. KOLLIDON, PLASDONE), selüloz bulunur. Bağlayıcı ajanlar arasında örneğin akasya, agar, aljinik asit, kabomerler, karajenan, selüloz asetat ftalat, seratonya, kitosan, pudra şekeri, kopovidon, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, etilselüloz, jelatin, gliseril behenat, guar zamkı, hidroksietil selüloz, hidroksietilmetil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksipropil nişastası, hipromelloz, inulin, laktoz, magnezyum alüminyum silikat, maltodekstrin, maltoz, metilselüloz, poloksamer, polikarbofil, polidekstroz, polietilen oksit, polimetilakrilatlar, povidon, sodyum aljinat, sodyum karboksimetilselüloz, nişasta, önceden jelatinlenmiş nişasta, stearik asit, sakaroz, ve zein bulunur. Bağlanma ajanı, ilaç çekirdeğine göre ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si (w/w); ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %12'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %14'ü (w/w),

ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %16'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %18'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %22'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %24'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %26'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %28'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %32'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %34'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %36'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %38'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %40'ı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %42'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %44'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %46'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %48'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %50'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %52'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %54'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %56'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %58'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %60'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %62'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %64'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %66'sı (w/w) ilaç çekirdeğinin; yaklaşık %68'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %70'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %72'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %74'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %76'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %78'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %80'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %82'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %84'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %86'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %88'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %90'ı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %92'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %94'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %96'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça

yaklaşık %98'i (w/w) kadar veya uygun olduğu belirlendiği takdirde daha fazla miktarda olabilir. Belirli uygulamalarda, belirli bir bağlayıcı maddenin uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla seyreltici içerir. Seyrelticiler, örneğin kütlenin arttırılması ve böylece pratik bir büyüklükte tablet elde edilmesi için kullanılabilir. Uygun seyrelticiler arasında dikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, laktoz, selüloz, kaolin, mannitol, sodyum klorür, kuru nişasta, mikrokristalin selüloz (örn. AVICEL), mikroince selüloz, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, kalsiyum karbonat, kalsiyum sülfat, şeker, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, dibazik kalsiyum fosfat dihidrat, tribazik kalsiyum fosfat, kaolin, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, mannitol, polimetakrilatlar (örn. EUDRAGIT), potasyum klorür, sodyum klorür, sorbitol ve talk bulunur. Seyrelticiler arasında ayrıca amonyum aljinat, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat, selüloz asetat, sıkıştırılabilir şeker, pudra şekeri, dekstratlar, dekstrin, dekstroz, eritritol, etilselüloz, fruktoz, fumarik asit, gliseril palmitostearat, izomalt, kaolin, lasitol, laktoz, mannitol, magnezyum karbonat, magnezyum oksit, maltodekstrin, maltoz, orta zincirli trigliseritler, mikrokristalin selüloz, mikrokristalin silislenmiş selüloz, toz hale getirilmiş selüloz, polidekstroz, polimetilakrilatlar, simetikon, sodyum aljinat, sodyum klorür, sorbitol, nişasta, önceden jelatinleştirilmiş nişasta, sakaroz, sülfobutileter-ß-siklodekstrin, talk, kitre, trehaloz ve ksilitol bulunur. Seyrelticiler, bir tablet veya kapsül için istenen bir hacmin elde edilmesi için hesaplanan miktarlarda kullanılabilir; belirli uygulamalarda bir seyreltici, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %5'i veya daha fazlası, yaklaşık %10 veya daha fazlası, yaklaşık %15'i veya daha fazlası, yaklaşık %20'si veya daha fazlası, yaklaşık %22'si veya daha fazlası, yaklaşık %24'ü veya daha fazlası, yaklaşık

%26'sı veya daha fazlası, yaklaşık %28'i veya daha fazlası, yaklaşık %30'u veya daha fazlası, yaklaşık %32'si veya daha fazlası, yaklaşık %34'ü veya daha fazlası, yaklaşık %36 veya daha fazlası, yaklaşık %38'i veya daha fazlası, yaklaşık %40'ı veya daha fazlası, yaklaşık %42'si veya daha fazlası, yaklaşık %44'ü veya daha fazlası, yaklaşık %46'sı veya daha fazlası, yaklaşık %48'i veya daha fazlası, yaklaşık %50'si veya daha fazlası, yaklaşık %52'si veya daha fazlası, yaklaşık %54'ü veya daha fazlası, yaklaşık %56'sı veya daha fazlası, yaklaşık %58'i veya daha fazlası, yaklaşık %60'ı veya daha fazlası, yaklaşık %62'si veya daha fazlası, yaklaşık %64'ü veya daha fazla, yaklaşık %68'i veya daha fazla, yaklaşık %70'i veya daha fazlası, yaklaşık %72'si veya daha fazlası, yaklaşık %74'ü veya daha fazlası, yaklaşık %76'sı veya daha fazlası, yaklaşık %78'i veya daha fazlası, yaklaşık %80'i veya daha fazlası, yaklaşık %85'i veya daha fazlası, yaklaşık %90'ı veya daha fazlası veya ağırlıkça yaklaşık %95'i veya daha fazlası; ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u ila yaklaşık %90'ı (w/w) arasında; ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si ile yaklaşık %80'i (w/w) arasında; ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u ile yaklaşık %70'i (w/w) arasında; ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %40'ı ile yaklaşık %60'ı (w/w) arasında bir miktarda kullanılır. Belirli uygulamalarda, belirli bir seyrelticinin uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla yağlayıcı içerir. Yağlayıcılar, örneğin tablet üretimini kolaylaştırmak için kullanılabilir ve uygun yağlayıcı örnekleri arasında yerfıstığı yağı, pamuk tohumu yağı, susam yağı, zeytin yağı, mısır yağı ve kakao yağı gibi bitkisel yağlar, gliserin, magnezyum stearat, kalsiyum stearat ve stearik asit bulunur. Belirli uygulamalarda stearatlar, eğer mevcutsa, ilaç içeren çekirdeğin ağırlıkça en fazla yaklaşık %2'sini temsil eder. Diğer yağlayıcı örnekleri arasında kalsiyum stearat, gliserin monostearat, gliseril behenat, gliseril palmitostearat,

magnezyum lauril sülfat, magnezyum stearat, miristik asit, palmitik asit, poloksamer, polietilen glikol, potasyum benzoat, sodyum benzoat, sodyum klorür, sodyum lauril sülfat, sodyum stearil fumarat, stearik asit, talk ve çinko stearat bulunur. Özel uygulamalarda yağlayıcı, magnezyum stearattır. Belirli uygulamalarda yağlayıcı, ilaç çekirdeğine göre, ilaç çekirdeğinin yaklaşık %0,2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %0,4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %0,6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %0,8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1,0'ı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1,2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1,4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1,6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1,8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2,0'ı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2,2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin yaklaşık %2,4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin yaklaşık %2,6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin yaklaşık %2,8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3,0'ı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3,5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4,5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %7'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %12'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %14'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %16'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %18'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %25'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %35 w/w, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %40'ı w/w, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %0,2'si ile yaklaşık %10'u (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %0,5'i ile yaklaşık %5'i (w/w)

arasında veya ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i ile yaklaşık %3'ü (w/w) arasında bir miktarda mevcuttur. Belirli uygulamalarda, belirli bir yağlayıcının uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla parçalayıcı içerir. Parçalayıcılar, örneğin tabletin parçalanmasını kolaylaştırmak için kullanılabilir ve örneğin nişastalar, killer, selülozlar, aljinler, zamklar veya çapraz bağlı polimerler olabilir. Dağıtıcılar arasında aljinik asit, karboksimetilselüloz kalsiyum, karboksimetilselüloz sodyum (örn. AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), koloidal silisyum, silikon dioksit, kroskarmelloz sodyum, krospovidon (örn. KOLLIDON, POLYPLASDONE), guar zamkı, magnezyum alüminyum silikat, metil selüloz, mikrokristalin selüloz, polakrilin potasyum, toz selüloz, önceden jelatinlenmiş nişasta, sodyum aljinat, sodyum nişasta glikolat (örn. EXPLOTAB) ve nişasta bulunur. İlave dağıtıcılar arasında örneğin kalsiyum aljinat, kitosan, sodyum dokusat, hidroksipropil selüloz ve povidon bulunur. Belirli uygulamalarda parçalayıcı, ilaç çekirdeğine göre, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %7'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %9'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %12'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %14'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %16'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %18'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %22'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %24'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %26'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça

yaklaşık %28'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %32'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %32'sinden daha fazlası (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i ile yaklaşık %10'u (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si ile yaklaşık %8'i (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3'ü ile yaklaşık %7'si (w/w) arasında veya ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü ile yaklaşık %6'sı (w/w) arasında bir miktardadır. Belirli uygulamalarda, belirli bir parçalayıcının uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla stabilizör içerir. Stabilizatörler (absorpsiyon arttırıcılar olarak da bilinir), örneğin oksidatif tepkimeleri içeren ilaç ayrışma tepkimelerini inhibe etmek veya geciktirmek için kullanılabilir. Stabilize edici ajanlar arasında d-alfa - tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (E vitamini TPGS), akasya, albümin, aljinik asit, alüminyum stearat, amonyum aljinat, askorbik asit, askorbil palmitat, bentonit, butilize hidroksitolüen, kalsiyum aljinat, kalsiyum stearat, kalsiyum karboksimetilselüloz, karrageenan, ceratonia, koloidal silikon dioksit, siklodekstrinler, dietanolamin, edetatlar, etilselüloz, etilenglikol palmitostearat, gliserin monostearat, guar zamkı, hidroksipropil selüloz, hipromeloz, invert şeker, lesitin, magnezyum alüminyum silikat, monoetanolamin, pektin, poloksamer, polivinil alkol, potasyum aljinat, potasyum polakrilin, povidon, propil gallat, propilen glikol, propilen glikol aljinat, rafinoz, sodyum asetat, sodyum aljinat, sodyum borat, sodyum karboksimetil selüloz, sodyum stearil fumarat, sorbitol, stearil alkol, sufobutil-b-siklodekstrin, trehaloz, beyaz mum, ksantan zamkı, ksilitol, sarı mum ve çinko asetat bulunur. Belirli uygulamalarda stabilizatörler, ilaç çekirdeğine göre, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin

ağırlıkça yaklaşık %3'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %7'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %9'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %12'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %14'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %16'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %18'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %22'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %24'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %26'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %28'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %32'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i ile yaklaşık %10'u (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si ile yaklaşık %8'i (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3'ü ile yaklaşık %7'si (w/w) arasında veya ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü ile yaklaşık %6'sı (w/w) arasında bir miktardadır. Belirli uygulamalarda, belirli bir stabilizatörün uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar bir veya daha fazla kayganlaştırıcı içerir. Kayganlaştırıcılar, örneğin bir toz bileşimin veya granülatın akışkanlık özelliklerini iyileştirmek veya dozlama doğruluğunu arttırmak için kullanılabilir. Kayganlaştırıcı görevi gören eksipiyanlar arasında koloidal silisyum, silikon dioksit, magnezyum trisilikat, toz selüloz, nişasta, tribazik kalsiyum fosfat, kalsiyum silikat, toz selüloz, koloidal silisyum, silikon dioksit, magnezyum silikat, magnezyum trisilikat, silisyum, silikon dioksit, nişasta, tribazik kalsiyum fosfat ve talk bulunur. Belirli uygulamalarda kayganlaştırıcı, ilaç çekirdeğine

göre, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'inden daha az (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %5'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %6'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %7'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %8'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %9'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %10'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %12'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %14'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %16'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %18'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %20'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %22'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %24'ü (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %26'sı (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %28'i (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %30'u (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %32'si (w/w), ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %1'i ile yaklaşık %10'u (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %2'si ile yaklaşık %8'i (w/w) arasında, ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %3'ü ile yaklaşık %7'si (w/w) arasında veya ilaç çekirdeğinin ağırlıkça yaklaşık %4'ü ile yaklaşık %6'sı (w/w) arasında bir miktardadır. Belirli uygulamalarda, belirli bir kayganlaştırıcının uygun bir miktarı teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan formülasyonlar, bir veya daha fazla permeasyon arttırıcı (aynı zamanda örneğin permeabilite arttırıcı olarak da bilinir) içerir. Belirli uygulamalarda, permeasyon arttırıcı, bir sitidin analoğunun gastrointestinal duvardan (örneğin mide) geçmesini arttırır. Belirli uygulamalarda, permeasyon arttırıcı, kan akışına giren sitidin analoğunun oranını ve/veya miktarını değiştirir. Özel uygulamalarda, d-alfa-tokoferil polietilen glikol-1000 süksinat

(Vitamin E TPGS) permeasyon arttırıcı olarak kullanılır. Özel uygulamalarda, örneğin teknikte bilinen herhangi bir permeasyon arttırıcı dahil olmak üzere bir veya daha fazla başka uygun permeasyon arttırıcı kullanılır. Uygun permeasyon arttırıcıların spesifik örnekleri arasında aşağıdaki listede yer alanlar bulunur:

Ürün adı	**Kimyasal Ad**	**Tedarikçi Örneği**
Pluronik F 127	Poloksamer F 127	Sigma
Lutrol F 68	Poloksamer 188	BASF
Karbopol 934-P	Karbomer 934-P	Spectrum Chemical
Tween 80	Polisorbat 80	Sigma
Kitosan	Düşük Molekül Ağırlıklı	Aldrich
Kaprik asit/Na cap	Sodyum Dekanoat	Sigma
Laurik asit/Na laur	Sodyum Dodekanoat	Sigma
Disodyum EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit disodyum dihidrat	Sigma
Propilen glikol	1,2 Propanediol	Sigma
CM Selüloz	Karboksimetil Selüloz	Sigma
Labrasol	Kaprilokaproil makrogol-8 gliseritleri	Gattefosse
N,N-Dimetilasetamit	(en az %99)	Sigma
Vitamin E TPGS	d-Alfa-Tokoferil Polietilen Glikol-1000 Süksinat	Eastman
Solutol HS 15	Polietilen glikol 660 12-hidroksistearat	BASF
Labrafil M 1944 CS	Oleil Makrogolglieritler	Gattefosse

Diğer potansiyel permeasyon arttırıcılar arasında alkoller, dimetil sülfoksit, gliseril monooleat, glikofurol, izopropil miristat, izopropil palmitat, lanolin, linoleik asit, miristik asit, oleik asit, oleil alkol, palmitik asit, polioksietilen

alkil eterler, 2-pirrolidon, sodyum lauril sülfat ve timol bulunur.

Belirli uygulamalarda permeasyon arttırıcı, formülasyon içinde formülasyonun toplam ağırlığına göre ağırlıkça yaklaşık %0,1, yaklaşık %0,2, yaklaşık %0,3, yaklaşık %0,4, yaklaşık %0,5, yaklaşık %0,6, yaklaşık %0,7, yaklaşık %0,8, yaklaşık %0,9, yaklaşık %1, yaklaşık %1,1, yaklaşık %1,2, yaklaşık %1,3, yaklaşık %1,4, yaklaşık %1,5, yaklaşık %1,6, yaklaşık %1,7, yaklaşık %1,8, yaklaşık %1,9, yaklaşık %2, yaklaşık %2,1, yaklaşık %2,2, yaklaşık %2,3, yaklaşık %2,4, yaklaşık %2,5, yaklaşık %2,6, yaklaşık %2,7, yaklaşık %2,8, yaklaşık %2,9, yaklaşık %3, yaklaşık %3,1, yaklaşık %3,2, yaklaşık %3,3, yaklaşık %3,4, yaklaşık %3,5, yaklaşık %3,6, yaklaşık %3,7, yaklaşık %3,8, yaklaşık %3,9, yaklaşık %4, yaklaşık %4,1 yaklaşık %4,2, yaklaşık %4,3, yaklaşık %4,4, yaklaşık %4,5, yaklaşık %4,6, yaklaşık %4,7, yaklaşık %4,8, yaklaşık %4,9, yaklaşık %5, yaklaşık %5,1 yaklaşık %5,2, yaklaşık %5,3, yaklaşık %5,4, yaklaşık %5,5, yaklaşık %5,6, yaklaşık %5,7, yaklaşık %5,8, yaklaşık %5,9, yaklaşık %6, yaklaşık %6,1 yaklaşık %6,2, yaklaşık %6,3, yaklaşık %6,4, yaklaşık %6,5, yaklaşık %6,6, yaklaşık %6,7, yaklaşık %6,8, yaklaşık %6,9, yaklaşık %7, yaklaşık %7,1 yaklaşık %7,2, yaklaşık %7,3, yaklaşık %7,4, yaklaşık %7,5, yaklaşık %7,6, yaklaşık %7,7, yaklaşık %7,8, yaklaşık %7,9, yaklaşık %8, yaklaşık %8,1 yaklaşık %8,2, yaklaşık %8,3, yaklaşık %8,4, yaklaşık %8,5, yaklaşık %8,6, yaklaşık %8,7, yaklaşık %8,8, yaklaşık %8,9, yaklaşık %9, yaklaşık %9,1 yaklaşık %9,2, yaklaşık %9,3, yaklaşık %9,4, yaklaşık %9,5, yaklaşık %9,6, yaklaşık %9,7, yaklaşık %9,8, yaklaşık %9,9, yaklaşık %10, yaklaşık %10'dan daha fazlası, yaklaşık %12'den daha fazla, yaklaşık %14'ten daha fazla, yaklaşık %16'dan daha fazlası, yaklaşık %18'den daha fazla, yaklaşık %20'den daha fazla, yaklaşık %25'ten daha fazlası, yaklaşık %30'dan daha fazla, yaklaşık %35'ten daha fazla, yaklaşık %40'tan daha fazla, yaklaşık %45'ten daha fazla

veya yaklaşık %50'den daha fazla bir miktarda bulunur. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan uygun bir permeasyon arttırıcının uygun miktarı, teknikte uzman bir kişi tarafından belirlenir.

Herhangi bir teoriyle sınırlı kalmaksızın, burada sağlanan permeasyon arttırıcılar, diğerlerinin yanı sıra, bir sitidin analoğunun gastrointestinal duvar boyunca taşınmasını kolaylaştırma (örn. taşınma hızını veya derecesini arttırma) işlevi görür. Genel olarak, gastrointestinal duvar içindeki hareket, örneğin pasif difüzyon, ilacın bir zar boyunca sadece konsantrasyon gradyanı ile sürdürülen hareketi; taşıyıcı aracılı difüzyon, örneğin ilacın bir hücre zarı boyunca hücre zarı içine gömülü özel bir taşıma sistemi vasıtasıyla gerçekleştirdiği hareket; paraselüler difüzyon, örneğin bir ilacın bir zar boyunca hücrelerin içinden geçmeden iki hücre arasından geçerek gerçekleştirdiği hareket; ve transselüler difüzyon, örneğin bir ilacın hücre boyunca yaptığı hareket yoluyla gerçekleşebilir. Bunlara ek olarak, hücreye giren ilacın dışarı pompalayarak hücre içi ilaç birikimini önleyebilen çok sayıda hücresel protein vardır. Bunlar, bazen atım pompaları olarak adlandırılır. Bu tür bir akış pompası, vücuttaki birçok farklı dokuda bulunan (örn. ince bağırsak, plasental zar, kan-beyin bariyeri) p-glikoproteini içerir. Permeasyon arttırıcılar, diğerlerinin yanı sıra, yukarıda bahsedilen proseslerin herhangi birinin kolaylaştırılması (örneğin zarların akışkanlığını arttırarak, hücreler arasında sıkı bağlantıları açarak ve/veya atımın inhibe edilmesi) işlevini görebilir.

Belirli uygulamalarda, bir sitidin analoğunu, örneğin 5-azasitidini içeren burada sağlanan bileşimlerinde, esas olarak bir sitidin deaminaz inhibitörü bulunmaz (örn. bir sitidin deaminaz inhibitörü içermez). Belirli uygulamalarda, burada sağlanan bileşimlerde esas olarak sitidin deaminaz inhibitörü tetrahidrouridin (THU) bulunmaz (örneğin içermez). Buradaki belirli uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik bileşimler

sağlar ve burada söz konusu bileşimler, bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra sitidin analoğunu büyük ölçüde mide içinde salar ve söz konusu bileşimlerde, esas olarak bir sitidin deaminaz inhibitörü (örn. THU) bulunmaz (örn. içermez). Buradaki belirli uygulamalar, terapötik olarak etkili bir miktarda bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren farmasötik bileşimler sağlar ve burada söz konusu bileşimler, bir deneğe oral yoldan uygulandıktan sonra sitidin analoğunu büyük ölçüde mide içinde salar ve söz konusu bileşimlerde, esas olarak bir sitidin deaminaz inhibitörü (örn. THU) bulunmaz (örn. içermez) ve söz konusu bileşimler, burada sağlanan özel bir biyolojik parametreye ulaşır (örn. burada sağlanan özel bir Cmaks değeri, Tmaks değeri ve/veya AUC değeri). Belirli uygulamalarda, burada sağlanan esas olarak bir sitidin deaminaz inhibitörü (örn. THU) bulunmayan bir bileşim, örneğin 200 mg'dan daha az, 150 mg'dan daha az, 100 mg'dan daha az, 50 mg'dan daha az, 25 mg'dan daha az, 10 mg'dan daha az, 5 mg'dan daha az, 1 mg'dan daha az veya 0,1 mg'dan daha az sitidin deaminaz inhibitörü içerir.

4. İlave Terapötik Ajanlar

Özel uygulamalarda, burada sağlanan sitidin analog oral formülasyonlar ayrıca bir, iki, üç veya daha fazla başka farmasötik olarak aktif madde (burada ayrıca "ilave terapötik ajanlar", "ikinci aktif ajanlar" veya benzerleri olarak da adlandırılır) içerir. Özel uygulamalarda, burada sağlanan oral formülasyonlar, terapötik olarak etkili bir miktarda ilave terapötik ajan(lar) içerir. Özel uygulamalarda, sitidin analoğu (örneğin azasitidin) ve ilave terapötik ajan(lar), burada sağlanan yöntemler ve teknikte bilinen yöntemler de dahil olmak üzere aktif farmasötik terkip maddelerinin birlikte formüle edilmesine yönelik yöntemler kullanılarak aynı dozaj formunda birlikte formüle edilir. Başka uygulamalarda, sitidin analoğu ve ilave terapötik ajan(lar), farklı dozaj formlarında birlikte uygulanır. Belirli kombinasyonların, örneğin kanser türleri ve istenmeyen anjiyogenez veya anormal hücre proliferasyonu ile

ilişkili veya bunlarla karakterize edilen belirli hastalıklar ve durumlar dahil olmak üzere özel hastalıkların veya bozuklukların tedavisinde sinerjistik olarak işe yaradığına inanılmaktadır. Burada sağlanan sitidin analog oral dozaj formları, ayrıca belirli ikinci aktif ajanlar ile ilişkili advers etkileri hafifletmede işe yarayabilir ve bazı ikinci aktif ajanların, burada sağlanan sitidin analog oral dozaj formları ile ilişkili advers etkileri iyileştirmek için kullanılabilir. Belirli uygulamalarda burada sağlanan oral formülasyonlar, ihtiyacı olan bireylerde bir resansitizasyon etkisi sağlamak için bir veya daha fazla terapötik ajan ile birlikte uygulanır. İlave terapötik ajanlar, örneğin büyük moleküller (örn. proteinler) veya küçük moleküller (örn. sentetik inorganik, organometalik veya organik moleküller) olabilir. Burada açıklanan bileşimler ve yöntemlerde yararlı olan özel ilave terapötik ajanların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, sitotoksik ajanlar, anti-metabolitler, antifolatlar, HD AC inhibitörleri (örn. SNDX-275 veya MS-275 olarak da bilinen entinostat; veya suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) olarak da bilinen vorinostat veya *N*-hydroksi-*N'*-fenil-oktandiamid), DNA araya sokulan ajanları, DNA çapraz bağlama ajanları, DNA alkilasyon ajanları, DNA ayırma ajanları, topoizomeraz inhibitörleri, CDK inhibitörleri, JAK inhibitörleri, anti-anjiyojenik ajanlar, Bcr-Abl inhibitörleri, HER2 inhibitörleri, EGFR inhibitörleri, VEGFR inhibitörleri, PDGFR inhibitörleri, HGFR inhibitörleri, IGFR inhibitörleri, c-Kit inhibitörleri, Ras yolu inhibitörleri, PI3K inhibitörleri, çok hedefli kinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, anti-östrojenler, anti-androjenler, aromataz inhibitörleri, somatostatin analogları, ER modülatörleri, anti-tubulin ajanları, vinka alkaloitleri, taksanlar, HSP inhibitörleri, Smoothened (düzeltilmiş) antagonistler, telomeraz inhibitörleri, COX-2 inhibitörleri, anti-metastatik ajanlar, immün baskılayıcılar, antikorlar ve hormonal terapiler bulunur. Özel uygulamalarda, birlikte uygulanan terapötik ajan,

bir immünomodülatör bileşik, örneğin talidomid, lenalidomid veya pomalidomiddir. Birlikte uygulanan ajan, örneğin oral yoldan veya enjeksiyon yoluyla dozlanabilir.

İlave terapötik ajanların diğer örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hematopoetik büyüme faktörü, bir sitokin, bir anti-kanser ajan, gronülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), gronülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), eritropoietin (EPO), interlökin (IL), interferon (IFN), oblimersen, melfalan, topotekan, pentoksifillin, taxotere, irinotekan, siprofloksasin, doksorubisin, vinsristin, dakarbazin, Ara-C, vinorelbinin, prednizon, siklofosfamid, bortezomib, arsenik trioksit bulunur. Bu ilave terapötik ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere multipl miyelom tedavisine ilişkin olanlar dahil olmak üzere burada açıklanan yöntemler ve bileşimlerde özellikle yararlıdır.

İlave terapötik ajanların diğer örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere bir antikor (örn. rituksimab, anti-CD33), hematopoietik büyüme faktörü, sitokin, anti-kanser ajan, antibiyotik, cox-2 inhibitörü, immünomodülatör ajan, immünosupresif ajan, kortikosteroid veya bunların farmasötik olarak aktif mutantı veya türevi bulunur. Bkz. örn. S. Nand *ve diğ., Leukemia and Lymphoma,* 2008,49(11):2141-47 (AML ve yüksek riskli MDS'li yaşlı hastalara bir hidroksiüre, azasitidin ve düşük dozda gemtuzumab ozogamisin kombinasyonunun uygulanmasını içeren bir Faz II çalışmasını tarif eder ve bu kombinasyonun, söz konusu hasta grubunda AML ve yüksek riskli MDS tedavisinde güvenli ve etkili bir rejim olduğu sonucuna varılır). Bu ilave terapötik ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, burada açıklanan hastalıkların ve bozuklukların tedavisine ilişkin olanlar dahil olmak üzere burada açıklanan yöntemler ve bileşimlerde özellikle yararlıdır.

Büyük moleküllü aktif ajanların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hematopoietik büyüme faktörü, sitokin ve monoklonal ve poliklonal antikorlar bulunur. Tipik büyük

moleküllü aktif ajanlar, doğal olarak oluşan veya yapay olarak üretilen proteinler gibi biyolojik moleküllerdir. Özellikle yararlı olan proteinler arasında *in vitro* veya *in vivo* hematopoetik prekürsör hücrelerin ve immünolojik olarak aktif poietik hücrelerin sağkalımı ve/veya proliferasyonunuuyaran proteinler bulunur. Diğerleri, *in vitro* veya *in vivo* hücrelerde adanmış eritroid progenitörlerinin bölünmesini ve farklılaşmasını uyarır. Özel proteinler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, interlökinler, örneğin 1L-2 (rekombinant IL-11 ("rIL2") ve canarypox IL-2 dahil), IL-10, 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-I b; GM-CF ve GM-CSF; ve EPO bulunur.

Burada sağlanan yöntemler ve bileşimlerde kullanılabilecek özel proteinler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Amerika Birleşik Devletleri'nde Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA) ticari adı altında satılan filgrastim; Amerika Birleşik Devletleri'nde Leukine® (Immunex, Seattle, WA) ticari adı altında satılan sargramostim ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Epogen® (Amgen Thousand Oaks, CA) ticari adı altında satılan rekombinant EPO bulunur.

Rekombinant ve mutant GM-CSF formları, U.S. patent no. 5,391,485, 5,393,870 ve 5,229,496'da tarif edilen şekilde hazırlanabilir. Rekombinant ve mutant G-CSF formları, U.S. patent no. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; ve 5,580,755'te tarif edilen şekilde hazırlanabilir.

Buradaki uygulamalar natif, doğal olarak oluşan ve rekombinant proteinlerin kullanımını kapsar. Özel uygulamalar, dayandıkları proteinlerin farmakolojik aktivitelerinin en azından bir kısmını *in vivo* sergileyen doğal olarak oluşan proteinlerin mutantlarını ve türevlerini (örn. modifiye edilmiş formlar) kapsar. Mutantların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, proteinlerin doğal olarak oluşan formlarındaki ilgili kalıntılardan farklı bir veya daha fazla amino asit kalıntısına

sahip proteinler bulunur. Aynı zamanda "mutantlar" terimi, doğal olarak oluşan formlarında (örn. glikozillenmemiş formlar) mevcut karbonhidrat parçalarını içermeyen proteinleri kapsar. Türev örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, IgG1 veya IgG3'ün proteine veya ilgi konusu proteinin aktif kısmına kaynaştırılmasıyla oluşturulan proteinler gibi pegile edilmiş türevler ve füzyon proteinleri bulunur. *Bkz. örn.* Penichet, M.L. and Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Burada açıklanan oral formülasyonlar ile kombinasyon halinde kullanılabilecek antikorlar arasında monoklonal ve poliklonal antikorlar bulunur. Antikor örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, trastuzumab (Herceptin®), rituksimab (Rituxan®), bevasizumab (Avastin™), pertuzumab (Omnitarg™), tositumomab (Bexxar®), edrekolomab (Panorex®) ve G250 bulunur. Burada açıklanan oral formülasyonlar, ayrıca anti-TNF-α antikorlarını içerebilir, bu antikorlar ile birleştirilebilir veya bu antikorlar ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

Büyük moleküllü aktif ajanlar, anti-kanser aşılarının formunda uygulanabilir. Örneğin, IL-2, G-CSF ve GM-CSF gibi sitokinleri salgılayan veya salgılanmasına neden olan aşılar, burada sağlanan yöntemler, farmasötik bileşimler ve kitlerde kullanılabilir. *Bkz. örn.* Emens, L.A., *ve diğ., Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001). Bir uygulamada, ilave terapötik ajan (örn. büyük moleküllü bileşik), burada sağlanan bir sitidin analoğunun uygulaması (örn. oral uygulama) ile ilişkili bir advers etkisini azaltır, ortadan kaldırır veya önler. Özel sitidin analoğu ve tedavi edilen hastalık veya bozukluğa bağlı olarak, advers etkiler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, özel sitidin analoğu ile ilişkili teknikte bilinen diğer etkilerin yanı sıra anemi, nötropeni, febril nötropeni, trombositopeni, hepatotoksisite (örn. önceden var olan hepatik bozulmaya sahip hastalarda hepatoksisite dahil), yükselmiş serum kreatinin, böbrek yetmezliği, renal tübüler asidoz, hipokalemi, hepatik koma, mide bulantısı, kusma, dispepsi, abdominal ağrı,

pireksi, netropeni, diyare, kabızlık, ekimoz, peteşi, rigorlar, zayıflık, pnömoni, anksiyete, insomnia, letarji ve ağırlıkta azalma bulunur.

Bazı büyük moleküllere benzer şekilde, birçok küçük moleküllü bileşiğin, burada açıklanan bir sitidin analoğu oral formülasyon ile birlikte uygulandığında (örn. bileşikten önce, bileşikten sonra veya aynı anda) sinerjistik bir etki sağlayabildiğine inanılmaktadır. Küçük moleküllü ikinci aktif ajanların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, anti-kanser ajanlar, antibiyotikler, immünosupresif ajanlar ve steroidler bulunur.

Anti-kanser ajanların örnekleri arasında bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla aşağıdakiler bulunur: acivisin; aklarubisin; akodazol hidroklorür; akronin; adozelesin; aldeslökin; altretamin; ambomisin; ametantron asetat; amsakrin; anastrozol; autramisin; asparaginaz; asperlin; azasitidin; azetepa; azotomisin; batimastat; benzodepa; bikalutamit; bisantren hidroklorür; bisnafit dimesilat; bizelesin; bleomisin sülfat; brekinar sodyum; bropirimin; busülfan; kaktinomisin; kalusteron; karasemid; karbetimer; karboplatin; karmustin; karabisin hidroklorür; karzelesin; sedefingol; selesoksib (COX-2 inhibitörü); klorambusil; sirolmisin; sisplatin; sladribin; srisnatol mesilat; siklofosfamid; sitarabin; dakarbazin; daktinomisin; daunorobisin hidroklorür; desitabin; deksormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesilat; diazikon; dosetaksel; doksorubisin; doksorubisin hidroklorür; droloksifen; droloksifen sitrat; dromostanolon propionat; duazomisin; edatreksat; eflomitin hidroklorür; elsamitrasin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirabisin hidroklorür; erbulozol; esorubisin hidroklorür; estramustin ; estramustin fosfat sodyum; etanidazol; etoposid; etoposid fosfat; etoprin; fadrozol hidroklorür; fazarabin; fenretinid; floksuridin; fludarabin fosfat; florourasil; florositabin; foskidon; fostriesin sodyum; gemsitabin; gemsitabin hidroklorür; hidroksiüre; idarubisin hidroklorür; ifosfamit; ilmofozin;

iproplatin; irinotekan; irinotekan hidroklorür; lanreotit asetat; letrozol; löprolit asetat; liarozol hidroklorür; lometregzol sodyum; lomustin; losoksantron hidroklorür; masoprokol; maytansin; mekloretamin hidroklorür; megestrol asetat; melengöstrol asetat; melfalan; menogaril; mersaptopurin; metotreksat; metotreksat sodyum; metoprin; meturedepa; mitindomid; mitokarsin; mitokromin; mitogillin; mitomalsin; mitomisin; mitosper; mitotan; mitoksantron hidroklorür; mikofenolik asit; nokodazol; nogalamisin; ormaplatin; oksisuran; paklitaksel; pegaspargaz; peliomisin; pentamustin; peplomisin sülfat; perfosfamit; pipobroman; piposülfan; piroksantron hidroklorür; plikamisin; plomestan; porfimer sodyum; porfiromisin; prednimustin; prokarbazin hidroklorür; puromisin; puromisin hidroklorür; pirazofurin; riboprin; safingol; safmgol hidroklorür; semustin; simtrazene; sparfosat sodyum; sparsomisin;

spirogermanyum hidroklorür; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozosin; sulofenur; talizomisin; tekogalan sodyum; toksoter; tegafur; teloksantron hidroklorür; temoporfin; teniposit; teroksiron e; testolakton; tiyamiprin; tiyoguanin; tiyotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifen sitrat; treztolon asetat; trikiribin fosfat; trimetreksat; trimetreksat glusuronat; triptorelin; tubulozol hidroklorür; urasil hardalı; uredepa; vapreotit; verteporfin; vinblastin sülfat; vinsristin sülfat; vindesin; vindesin sülfat; vinepidin sülfat; vinglisinat sülfat; vinlörozin sülfat; vinorelbinin tartrat; vinrosidin sülfat; vinzolidin sülfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin ve zorubisin hidroklorür.

Diğer anti-kanser ilaçlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, aşağıdakiler bulunur: 20-epi-1,25 dihidroksivitamin D3; 5-etinilurasil; abiratron; aklarubisin; asilfulven; adesipenol; adozelesin; aldeslökin; ALL-TK antagonistleri; altretamin; ambamustin; amidoks; amifostin; aminolevulinik asit; amrubisin; amsakrin; anagrelid; anastrozol; andrografikolit;

anjiyogenez inhibitörleri; antagonist D; antagonist G; andaraliks; anti-dorsalize morfogenetik protein-1; antiandrojen, prostatik karsinom; antiöstrojen; antineoplaston; antisens oligonükleotitler; afidikolin glikinat; apoptoz gen modülatörleri; apoptoz düzenleyiciler; apürinik asit; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaz; asulakrin; atamestan; atrimustin; aksinastatin 1; aksinastatin 2; aksinastatin 3; azasetron; azatoksin; azatirozin; bakkatin III türevleri; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistleri; benzoklorinler; benzoilstaurosporin; beta laktam türevleri; beta-aletin; betaklamisin B; betulinik asit; bFGF inhibitörü; bikalutamit; bisantren; bisaziridinilspermin; bisnafid; bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; butiyonin sülfoksimin; kalsipotriol; kalfostin C; kamptotesin türevleri; kapesitabin; karboksamit-amino-triazol; karboksiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; kartilaj türevli inhibitör; karzelesin; kasein kinaz inhibitörleri (ICOS); kastanospermin; sekropin B; setroreliks; klorinler; klorokinoksalin sülfonamit; sikaprost; cis-porfirin; kladribin; klomifen analogları; klotrimazol; kollismisin A; kollismisin B; kombretastatin A4; kombretastatin analoğu; konajenin; crambescidin 816; krisnatol; crambescidin 8; crambescidin A türevleri; curasin A; siklopentantrakinonlar; sikloplatam; sipemisin; sitarabin okfosfat; sitolitik faktör; sitostatin; dakliksimab; decitabin; dehidrodidemnin B; deslorelin; deksametaizon; deksifosfamit; 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; edelfozin; edrekolomab; eflornitin; elemen; emitefur; epirubisin; epristerid; estramustin analoğu; östrojen agonistleri; östrojen antagonistler; etanidazol; etoposit fosfat; eksemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinid; filgrastim; finasterid; flavopiridol; flezelastin; fluasteron; fludarabin;

florodaunorunisin hidroklorür; forfenimeks; formestan; fostriesin; fotemustin; gadolinyum teksafirin; galyum nitrat; galositabin; ganireliks; jelatinaz inhibitörleri; gemsitabin; glutatiyon inhibitörleri; hepsülfam; heregulin; heksametilen bisasetamit; hiperisin; ibantronik asit; idarubisin; idoksifene; idramanton; ilmofozin; ilomastat; imatinib (örn. Gleevec®), imikimod; immun uyarıcı peptitler; insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptör inhibitörü; interferon agonistlerş; interferonlar; interlökinler; iobenguan; iyododoksorubisin; ipomeanol, 4-; iroplakt; irsogladin; izobengazol; izohomohalikondrin B; itasetron; jasplakinolit; kahalalit F; lamellarin-N triasetat; lanreotit; leinamisin; lenograstim; lentinan sülfat; leptolstatin; letrozol; lösemi inhibe edici faktör; lökosit alfa interferon; löprolit+östrojen+progesteron; löprorelin; levamizol; liarozol; doğrusal poliamin analoğu; lipofilik disakkarit peptit; lipofilik platinyum bileşikler; lissoklinamit 7; lobaplatin; lombrikin; lometreksol; lonidamin; losoksantron; loksoribin; lurtotekan; lutesyum teksafirin; lizofilin; litik peptitler; maitansin; mannostatin A; marimastat; mazoprokol; maspin; matrilisin inhibitörler; matris metalloproteinaz inhibitörleri; menogaril; merbaron; metreelin; metiyoninaz; metoklopramit; MIF inhibitörü; mifepriston; miltefozin; mirimostim; mitoguazon; mitolaktol; mitomisin analogları; mitonafid; mitotoksin fibroblast büyüme faktörü-saporin; mitoksantron; mofaroten; molgramostim;Erbitux, insan koriyonik gonadotrofin; monofosforil lipit A+miyobakteriyum hücre duvarı sk; mopidamol; mustard antikanser ajanı; mikaperoksit B; mikobakteriyel hücre duvarı özütü; miriaporon; N-asetildinalin; N ile ornatılmış benzamitler; nafarelin; nagrestip; nalokson+pentazosin; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubisin; neridronik asit; nilutamit; nisamisin; nitrik oksit modülatörleri; nitroksit antioksidan; nitrullin; oblimersen (Genasense®); O^6-benzilguanin; oktreotit; okisenon; oligonükleotitler;

onapriston; ondansetron; ondansetron; orasin; oral sitokin indükleyici; ormaplatin; ozateron; oksaliplatin; oksaunomisin; paklitaksel; paklitaksel analogları; paklitaksel türevleri; palauamin; palmitoilrizoksin; pamidronik asit; panakstriol; panomifen; parabaktin; pazelliptin; pegaspargaz; peldesin; pentosan polisülfat sodyum; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamit; perillil alkol; fenazinomisin; fenilasetat; fosfataz inhibitörleri; pisibanil; pilokarpin hidroklorür; pirarubisin; piritreksim; plasetin A; plasetin B; plasminojen aktivatör inhibitörü; platinyum kompleksi; platinyum bileşikler; platinyum-triamin kompleksi; porfimer sodyum; porfiromisin; predniizon; propil bis-akridon; prostaglandin J2; proteazom inhibitörleri; Protein A bazlı immün modülatörü; protein kinaz C inhibitörü; protein kinaz C inhibitörleri, mikroalgal; protein tirozin fosfataz inhibitörleri; purin nükleosit fosforilaz inhibitörleri; purpurinler; pirazoloakridin; piridoksilize hemoglobin polioksietilen konjugatı; raf antagonistleri; raltitreksed; ramosetron; ras famezil protein transferaz inhibitörleri; ras inhibitörleri; ras-GAP inhibitörü; retelliptin demetilize; renyum Re 186 etidronat; rizoksin; ribozimler; RII retinamid; rohitukin; romurtid; rokuinimeks; rubiginon B1; ruboksil; safingol; saintopin; SarCNU; sarkofitol A; sargramostim; Sdi 1 mimetikleri; semustin; senesens türevli inhibitör 1; sens oligonükleotitler; sinyal transdüksiyon inhibitörleri; sizofiran; sobuzoksan; sodyum borokaptat; sodyum fenilasetat; solverol; somatomedin bağlayıcı protein; sonermin; sparfosik asit; spikamisin D; spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; skualamin; stipiamit; stromelisin inhibitörleri; sülfinozin; süperaktif vazoaktif intestinal peptit antagonisti; suradista; suramin; swainsonine; tallimustin; tamoksifen methiyodit; tauromustin; tazaroten; tekogalan sodyum; tegafur; tellurapirilyum; telomeraz inhibitörleri; temoporfin; teniposid; tetraklorodekaoksit; tetrazomin; thaliblastin; tiyokoralin; trombopoietin; trombopoietin mimetik; timalfasin;

timopoietin reseptör agonisti; timotrinan; tiroit uyarıcı hormon; tin etil etiyopurpurin; tirapazamin; titanosen biklorür; topsentin; toremifen; translasyon inhibitörleri; tretinoin; triasetiluridin; trikiribin; trimetreksat; triptorelin; tropisetron; turosterid; tirozin kinaz inhibitörleri; tirfostinler; UBC inhibitörleri; ubenimeks; urojenital sinus türevli büyüme inhibitör faktörü; urokinaz reseptör antagonistleri; vapreotit; variolin B; velarezol; veramin; verdiner; verteporfin; vinorelbinin; vinksaltin; vitaksin; vorozol; zanotron; zeniplatin; zilaskorb ve zinostatin stimalamer bulunur.

Spesifik ilave terapötik maddeler arasına, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, oblimersin (Genasense®), remisad, dosetaksel, selekoksib, melfalan, deksametaizon (Decadron®), steroitler, gemsitabin, sisplatinyum, temozolomid, etoposid, siklofosfamid, temodar, karboplatin, prokarbazin, gliadel, tamoksifen, topotekan, metotreksat, Arisa®, taksol, taksoter, florourasil, lökovorin, irinotekan, kseloda, CPT-11, interferon alfa , pegile interferon alfa (örn. PEG INTRON-A), kapesitabin, sisplatin, tiyotepa, fludarabin, karboplatin, lipozomal daunorobisin, sitarabin, doksetaksol, paklitaksel, vinblastin, IL-2, GM-CSF, dakarbazin, vinorelbinin, zoldronik asit, palmitronat, biaksin, busulfan, prednizon, bisfosfonat, arsenik trioksit, vinsristin, doksorubisin (Doxil®), paklitaksel, gansiklovir, adriamisin, estramustin sodyum fosfat (Emcyt®), sulindak ve etoposid bulunur.

D. Kullanım Yöntemleri

Burada kullanıldığı şekliyle, buradaki belirli uygulamalar, örneğin farklı dozlama miktarlarını ve/veya dozlama sürelerine izin verilmesine, alternatif farmakokinetik profilleri, farmakodinamik profilleri ve/veya güvenlik profillerinin sağlanmasına; uzun süreli ve/veya ikame terapilerinin değerlendirilmesine izin verilmesine; demetilasyonu ve/veya gen reekpsresyonunu en üst düzeye çıkaran tedavi rejimlerinin sağlanmasına; sürekli demetilasyonu uzatan tedavi rejimlerinin

sağlanmasına; sitidin analogları için yeni endikasyonların sağlanmasına ve/veya diğer potansiyel avantajlı faydaların sağlanmasına ilişkin yöntemlerde yararlı sitidin analoglarının oral formülasyonlarını sağlar. Özel uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, sitidin analoğunun çabuk salınmasını etkileyen bir formülasyonun oral yoldan uygulanmasını içerir. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu ve bir veya daha fazla terapötik ajan, sinerjik bir terapötik etki elde etmek için deneklere birlikte uygulanır. Birlikte uygulanan ajan, oral yoldan veya enjeksiyon yoluyla uygulanan bir kanser terapötik ajanı olabilir.

Belirli uygulamalarda, burada tarif edilen yöntemler, terapötik olarak etkili bir miktarda sitidin analoğu içeren bir formülasyonun oral yoldan uygulanmasını içerir. Burada sağlanan yöntemlere ilişkin özel terapötik endikasyonlar burada açıklanmıştır. Belirli uygulamalarda, farmasötik formülasyon içindeki sitidin analoğunun terapötik olarak etkili miktarı, burada açıklanan bir miktardır. Belirli uygulamalarda, farmasötik formülasyon içindeki sitidin analoğunun terapötik olarak etkili net miktarı, deneğin yaşı, ağırlığı, hastalığı ve/veya durumuna göre değişecektir.

Söz konusu bozukluk, AML'dir.

Belirli uygulamalarda, anormal hücre proliferasyon bozukluklarının tedavisine yönelik burada tarif edilen yöntemler, IV, SC ve oral uygulama yöntemlerinden en az ikisi kullanılarak bir sitidin analoğunun uygulanmasını içerir. Örneğin, burada tarif edilen özel yönler, bir sitidin analoğunun, örneğin 5-azasitidinin SC veya IV yoldan uygulandığı bir başlangıç tedavi döngüsünün ve ardından sitidin analoğunun oral yoldan uygulandığı tedavi döngülerinin uygulanmasını sağlar. Belirli yönlerde tedavi döngüleri, ihtiyaç duyan bir deneğe, çoklu günler (örn. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya 14 günden daha fazla) boyunca uygulanan çoklu dozları ve ardından isteğe bağlı olarak tedavi dozlama tatilleri

(örn. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 veya 14 günden daha fazla) içerir. Burada tarif edilen özel yönler, bir, iki, üç, dört, beş veya daha fazla başlangıç döngüsü için SC ve/veya IV uygulamasını ve ardından sonraki döngüler için oral uygulama içeren bir tedavi programı sağlar. Örneğin, 1. döngü için SC uygulamasını ve ardından sonraki döngüler için oral uygulama içeren bir tedavi programı. Burada tarif edilen yöntemler için uygun dozaj aralıklar ve miktarları, mevcut tarifnamede sunulmuştur. Örneğin belirli uygulamalarda, SC dozu yaklaşık 75 mg/m^2'dir. Belirli yönlerde oral doz, yaklaşık 60 mg, yaklaşık 80 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 480 mg veya yaklaşık 480 mg'dan daha fazladır. Belirli yönlerde oral dozlar, SC AUC'nin %80, %100 veya %120'sine ulaşacak şekilde hesaplanır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğunu içeren formülasyon(lar), günde bir kere, günde iki kere, günde üç kere, günde dört kere veya günde dört kereden fazla oral yoldan uygulanır. Örneğin belirli uygulamalarda, sitidin analoğu içeren formülasyon, yaklaşık 200 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 400 mg, yaklaşık 500 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 700 mg, yaklaşık 800 mg, yaklaşık 900 mg veya yaklaşık 1.000 mg sitidin analoğunun 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 veya 30 gün boyunca günde bir, iki, üç veya dört kere uygulanmasını içeren bir tedavi döngüsü kullanılarak uygulanır. Belirli uygulamalarda tedavi yöntemi, düşük dozlu sürekli uygulamayı içerir. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu içeren formülasyon, yaklaşık 300 mg sitidin analoğunun, 7 gün boyunca günde iki kere uygulanmasını içeren bir tedavi döngüsü kullanılarak uygulanır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu içeren formülasyon, yaklaşık 300 mg sitidin analoğunun, 14 gün boyunca günde iki kere uygulanmasını içeren bir tedavi döngüsü kullanılarak uygulanır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu içeren formülasyon, yaklaşık 300 mg sitidin analoğunun, 7 gün boyunca günde üç kere

uygulanmasını içeren bir tedavi döngüsü kullanılarak uygulanır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu içeren formülasyon, yaklaşık 300 mg sitidin analoğunun, 14 gün boyunca günde üç kere uygulanmasını içeren bir tedavi döngüsü kullanılarak uygulanır. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, burada sağlanan bir veya daha fazla döngünün kullanılması ve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 veya 12 aydan daha uzun bir süre boyunca bir veya daha fazla döngünün tekrar edilmesiyle bir sitidin analoğu içeren bir formülasyonun uygulanmasını içerir. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, burada sağlanan özel oral formülasyonların, örneğin sitidin analoglarının IV veya SC uygulaması ile ilişkili sınırlamaların aşılması için uygulanmasını içerir. Örneğin IV veya SC uygulama, bir sitidin analoğunun daha uzun süreler boyunca düzenli olarak verilebilmesini kısıtlar ve böylece sitidin analoğunun maksimum etkinliğini sınırlayabilir. Uzun süreli bir IV veya SC dozlama programının katılığına uymanın zorlukları nedeniyle, bir sitidin analoğuna uzun süreli SC veya IV maruziyeti, deneklerin (örn. multipl sitopenisi olan denekler) rejime devam etmemesine neden olabilir. *Bkz. örn.* Lyons, *RM., ve diğ.*, Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes, *J. Clin. Oncol.* (2009) (DOI: 10.1200/JCO.2008.17.1058). Dolayısıyla belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, SC veya IV sitidin analoğu uygulaması ile ilgili bu ve diğer sınırlamaların aşılması için burada sağlanan bir oral formülasyonunun uygulanmasını içerir. Örneğin belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, bir deneğe burada sağlanan bir oral formülasyonunun 7 veya daha fazla, 8 veya daha fazla, 9 veya daha fazla, 10 veya daha fazla, 11 veya daha fazla, 12 veya daha fazla, 13 veya daha fazla, 14 veya daha fazla, 15 veya daha fazla, 16 veya daha fazla, 17 veya daha fazla, 18 veya daha fazla, 19 veya daha fazla, 20 veya daha fazla veya 21 veya daha fazla gün boyunca günlük olarak uygulanmasını içerir. Buradaki belirli uygulamalar, sitidin analoğunun (örn.

azasitidin) IV veya SC uygulamaya kıyasla daha uzun bir süre boyunca düşük bir dozda verilmesini içeren burada sağlanan sitidin analoglarının oral formülasyonlarının uygulanmasını içeren yöntemler sağlar. Özel uygulamalarda, söz konusu yöntemler, burada sağlanan bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla doza bağlı sitopenilerin (örneğin azasitidin ile ilişkili doza bağlı sitopeni dahil) yönetilmesini içerir. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, burada sağlanan bir oral formülasyonunun, aynı sitidin analogunu içeren bir IV veya SC dozuna kıyasla daha gelişmiş bir güvenlik profili elde edecek şekilde uygulanmasını içerir.

Burada tarif edildiği şekilde belirli uygulamalar, burada sağlanan bir oral formülasyonunun, sitidin analoğunun IV veya SC uygulamasına kıyasla özel hastalıklar veya bozukluklarda daha gelişmiş tedaviye yönelik yöntemler sağlar. Özel uygulamalarda, buradaki belirli yöntemler, burada sağlanan oral formülasyonların, gelişmiş demetilasyona neden olacak şekilde daha uzun süreler boyunca daha düşük dozlarda uygulanmasını sağlar. Örneğin, burada sağlanan belirli yöntemler, sitidin analoğunun SC veya IV uygulama yoluyla dozlanması ile ilişkili belirli doz sınırlayıcı toksisiteye bağlı yan etkilerden kaçınılırken katı bir tümörün tedavi edilmesi için burada sağlanan bir oral formülasyonunun uygulanmasını içerir. Bir sitidin analoğunun uygulanmasıyla ilişkili belirli toksisiteye bağlı dezavantajlara bir örnek, K. Appleton *ve diğ., J. Clin. Oncol.*, Vol. 25(29):4603-4609 (2007) yayınında tarif edilmiştir.

Buradaki özel uygulamalar ayrıca burada sağlanan bir hastalık veya bozukluğu olan bir deneğin burada sağlanan farmasötik bir bileşimin oral yoldan uygulanmasıyla tedavi edilmesine yönelik yöntemler sağlar ve burada söz konusu tedavi, deneğin sağkalımının gelişmesiyle sonuçlanır. Belirli uygulamalarda gelişmiş sağkalım, bir veya daha fazla geleneksel bakım rejimine kıyasla ölçülür. Buradaki özel uygulamalar ayrıca burada sağlanan bir hastalık veya bozukluğu olan bir deneğin burada

sağlanan farmasötik bir bileşimin oral yoldan uygulanmasıyla tedavi edilmesine yönelik yöntemler sağlar ve burada söz konusu tedavi, gelişmiş etkinlik sağlar. Özel uygulamalarda, gelişmiş etkinlik, AU.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından önerildiği gibi kanser klinik deneyleri için bir veya daha fazla son nokta kullanılarak ölçülür. Örneğin FDA, Gudiance for Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (http://www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm) adlı bir kılavuz sağlamıştır. FDA son noktaları arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, Genel Sağkalım, Tümör Değerlendirmelerine Dayalı Son Noktalar, örneğin (i) Hastalıksız Sağkalım, (ii) Objektif Yanıt Oranı, (iii) Progresyona ve Progresyonsuz Sağkalıma Kadar Geçen Süre ve (iv) Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre bulunur. Semptom Son Noktalarını İçeren Son Noktalar arasında Spesifik Semptom Son Noktaları, örneğin (i) Kanser semptomlarının progresyonuna kadar geçen süre ve (ii) Bir bileşik semptom son noktası bulunur. Kan ve vücut sıvılarından analiz edilen biyomarkörler, hastalığın yönetimini belirlemek için de faydalı olabilir.

Belirli uygulamalarda, anormal hücre proliferasyonu bozukluklarının tedavisine yönelik yöntemler, bir sitidin analoğu formülasyonunun gıda ile birlikte oral yoldan uygulanmasını içerir. Belirli uygulamalarda, tedavi yöntemleri, bir sitidin analoğu formülasyonunun gıda olmadan oral yoldan uygulanmasını içerir. Belirli uygulamalarda, farmakolojik parametreler (örn. Cmaks, Tmaks), deneğin tokluk haline bağlıdır. Belirli uygulamalarda, sitidin analoğunun formülasyonu, dilaltından uygulanır.

Belirli uygulamalarda, sitidin analoğu 5-azasitidin, bir sitidin deaminaz inhibitörü ile birlikte uygulanmaz. Belirli uygulamalarda, burada sağlanan bir sitidin analoğunu içeren oral formülasyon, THU ile birlikte uygulanmaz. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir hastalık veya bozukluğun tedavi

edilmesine yönelik, burada sağlanan bir sitidin analoğunun (5-azasitidin) büyük ölçüde mide içinde salınmak üzere oral yoldan uygulanmasını içeren yöntemler sağlar ve söz konusu yöntemler, burada sağlanan özel bir biyolojik parametreye (örn. burada sağlanan özel Cmaks değeri, Tmaks değeri ve/veya AUC değeri) ulaşır ve söz konusu yöntemler, bir sitidin deaminaz inhibitörünün sitidin analoğu ile birlikte uygulanmamasını içerir. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir hastalık veya bozukluğun tedavi edilmesine yönelik, burada sağlanan bir sitidin analoğunun (5-azasitidin) büyük ölçüde mide içinde salınmak üzere oral yoldan uygulanmasını içeren yöntemler sağlar ve söz konusu yöntemler, sitidin deaminaz inhibitörünün sitidin analoğu ile birlikte uygulanmamasıyla bir sitidin deaminaz inhibitörünün (örneğin THU) uygulanmasıyla ilişkili advers etkileri önler. Özel uygulamalarda, bir sitidin deaminaz inhibitörü (örneğin THU), örneğin yaklaşık 500 mg/g'dan daha az, yaklaşık 200 mg/g'dan daha az, yaklaşık 150 mg/g'dan daha az, yaklaşık 100 mg/g'dan daha az, yaklaşık 50 mg/g'dan daha az, yaklaşık 25 mg/g'dan daha az, yaklaşık 10 mg/g'dan daha az, yaklaşık 5 mg/g'dan daha az, yaklaşık 1 mg/g'dan daha az veya yaklaşık 0,1 mg/g'dan daha az bir miktarda sitidin analoğu ile birlikte uygulanır.

Belirli uygulamalarda, burada sağlanan yöntemler, hematolojik bir bozukluk dahil burada sağlanan bir bozukluğun, ihtiyaç duyana bir bireye bir sitidin analoğunu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir.

Hematolojik bozukluklar, örneğin kan hücrelerinde displastik değişikliklere yol açabilen kan hücrelerinin anormal büyümesini ve çeşitli lösemiler gibi hematolojik maligniteleri içerir. Hematolojik bozuklukların örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, akut miyeloid lösemi (AML), akut promiyelositik lösemi (APML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik miyelogenöz lösemi (CML), kronik lenfomatik lösemi (CLL), miyelodisplastik sendromlar (MDS) ve orak hücreli anemi bulunur.

Burada sağlanan yöntemlerin kullanılmasıyla tedavi edilebilecek diğer bozukluklar arasında örneğin multipl miyelom (MM) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) bulunur.

Mevcut buluş, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla AML'nin tedavi edilmesini içerir. AML, yetişkinlerde en sık görülen akut lösemi türüdür. Bazı kalıtsal genetik bozukluklar ve immün yetmezlik durumları, artmış AML riski ile ilişkilidir. Bu bozukluklar arasında, DNA stabilitesinde rastgele kromozomal kırılmaya yol açan kusurların bulunduğu bozukluklar, örneğin Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Li-Fraumeni akrabalıkları, ataksi-telanjiektazi ve X'e bağlı agammaglobulinemi bulunur.

Belirli uygulamalarda, APML'nin, ihtiyaç duyana bir bireye bir sitidin analoğunu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. APML, farklı bir AML alt grubunu temsil eder. Bu alt grup, 15;17 kromozomal translokasyonu içeren promyelositik blastlar ile karakterize edilir. Bu translokasyon, retinoik asit reseptörü ve bir PML sekansından oluşan füzyon transkriptinin oluşmasına neden olur.

Burada açıklanan yöntemler, ALL'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. ALL, çeşitli alt tipler ile gösterilen farklı klinik özellikleri olan heterojen bir hastalıktır. Tekrarlayan sitogenetik anormallikler ALL'de gösterilmiştir. En sık görülen sitogenetik anormallik, 9;22 translokasyonudur. Ortaya çıkan Philadelphia kromozomu, deneğin zayıf prognozunu temsil eder.

Burada açıklanan yöntemler, CML'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. CML, pluripotent bir kök hücrenin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır. CML, Philadelphia kromozomunu oluşturan 9 ve 22 kromozomlarının translokasyonunu içeren spesifik bir kromozomal anormallik ile karakterize edilir. İyonize edici radyasyon, CML'nin gelişimi

ile ilişkilidir.

Burada tarif edilen yöntemler, MDS'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. Belirli uygulamalarda MDS, aşağıdaki miyelodisplastik sendrom alt tiplerinden bir veya daha fazlasını içerir: refrakter anemi, halka sideroblastlı refrakter anemi (nötropeni veya trombositopeni eşliğindeyse veya transfüzyon gerektiriyorsa), transformasyonda fazla blastlı refrakter anemi ve kronik miyelomonositik lösemi. Belirli yönlerde MDS, yüksek riskli MDS'dir. Belirli yönlerde burada tarif edilen yöntemler, MDS'li bir deneğin sağkalımını arttırmak (örneğin yaşam süresini uzatmak) için bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun ihtiyaç duyan bir deneğe uygulanmasını içerir.

Burada tarif edilen yöntemler, NHL'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. Hodgkin Dışı Lenfoma (NHL), lenfoid sisteminin heterojen bir malignite grubunu temsil eder.

WHO'nun hematolojik ve lenfoid tümör sınıflamasına göre bu hastalıklar, B hücreli ve T hücreli neoplazmalar olarak sınıflandırılır. B hücreli lenfomalar, tüm lenfomaların yaklaşık %90'ını oluşturur ve en yaygın iki histolojik hastalık grubu, foliküler lenfoma ve diffüz B hücreli lenfomadır. ABD'de her yıl yaklaşık 55.000 ila 60.000 yeni NHL vakası teşhis edilmektedir. Bkz. örn. Ansell; S.M., *ve diğ.*, *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80(8): 1087-97.

Burada tarif edilen yöntemler, MM'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe, bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir. Multipl miyelom, en sık teşhis edilen hematolojik malignitelerden biridir. 2007'de, yalnızca ABD'de kabaca 20.000 yeni MM vakası ve MM'ye bağlı 10.000 ölüm görülmüştür. Söz konusu hastalık, bir immünoglobulinin, örneğin monoklonal bir immünoglobulin G veya

A'nın aşırı üretilmesine yol açan, kemik iliğinde bulunan malign plazma hücrelerinin birikmesi ile karakterize edilir. Paraproteinler olarak da bilinen bu immünoglobulinler, MM'li hastaların idrarında ve kanında tespit edilebilir. MM'nin sonuçları arasında anemi, yıkıcı kemik lezyonlarının gelişimi ve böbrek yetmezliği bulunur. *Bkz. örn.* Rao, K. **V.**, *American Journal of Health-System Pharmacy,* 2007, 64(17): 1799-1807.

Burada tarif edilen yöntemler, CLL'nin, ihtiyaç duyan bir deneğe bir sitidin analoğu içeren bir oral dozaj formunun uygulanmasıyla tedavi edilmesini içerir.

Kronik lenfositik lenfoma (CLL), matür B lenfositlerinin malignitesidir ve ABD'de en sık görülen lenfosit malignitesidir. WHO'nun B lenfosit neoplazm sınıflandırması, B hücresi malignlerini, malign hücrelerin farzedilen normal karşıtlarına göre gruplara ayırır. CLL, kan, kemik iliği veya lenf nodlarından alınan lenfositlerde gerçekleştirilen immünofenotip analizi ile teşhis edilir. *Bkz. örn.* Zent, C.S., *ve diğ., Current Oncology Reports,* 2007, 9:345-52.

Buradaki belirli uygulamalar, bir sitidin analoğunun bir deneğe uygulanmasına yönelik, bir sitidin analoğu içeren bir oral formülasyonun ihtiyacı olan bir deneğe uygulanmasını içeren yöntemler sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, bir denekte bir sitidin analoğunun oral biyoyararlanımını arttırmaya yönelik bir yöntem sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan farmasötik bir bileşimin oral yoldan uygulanmasını içeren bir sitidin analoğunun oral biyoyararlanımını arttırmaya yönelik bir yöntem sağlar. Burada sağlanan belirli yöntemlerde, burada sağlanan bir farmasötik bileşim, bir deneğe oral yoldan uygulanır, deneğin vücudundaki biyolojik sıvılarla temas eder ve üst gastrointestinal sistemde, örneğin büyük ölçüde mide içinde absorbe edilir.

Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla burada sağlanan özel bir maruziyet değerine

ulaşılmasına yönelik bir yöntem sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla burada sağlanan özel bir oral biyoyararlanım değerine ulaşılmasına yönelik bir yöntem sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla burada sağlanan özel bir AUC değerine ulaşılmasına yönelik bir yöntem sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla burada sağlanan özel bir Cmaks değerine ulaşılmasına yönelik bir yöntem sağlar. Buradaki belirli uygulamalar, burada sağlanan bir sitidin analoğunu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonunun uygulanmasıyla burada sağlanan özel bir Tmaks değerine ulaşılmasına yönelik bir yöntem sağlar.

Metilasyon, hücresel kontrol için kritik olan genlerin susturulmasına (epigenetik gen susturma) yol açabilir ve örneğin kolorektal kanser veya akciğer kanseri dahil malign tümörlerin gelişiminde erken bir olay olabilir. *Bkz. örn.* M.V. Brock *ve diğ., N Engl. J Med,* 2008, 358(11): 1118-28; P.M. Das *ve diğ., Mol. Cancer,* 2006, 5(28); G. Gifford *ve diğ., Clin. Cancer Res.,* 2004, 10:4420-26; J.G. Herman *ve diğ., N. Engl. J. Med,* 2003, 349:2042-54; A.M. Jubb ve diğ., *Pathology,* 2001, 195:1 11-34. Dolayısıyla, burada sağlanan yöntemler, örneğin anormal DNA metilasyonunu tersine çevirerek epigenetik gen susturulmasını önlemek veya tersine çevirmek için burada sağlanan oral formülasyonların kullanılmasını sağlar.

Burada sağlanan oral formülasyonlar, örneğin familyal polipozis veya akciğer kanseri gibi bir kanser geliştirme riski taşıyan hastalarda, kanser gelişimini önlemeye yönelik bir erken müdahale için kullanılır.

Bu erken müdahale, oral yoldan başka yollarla (örn. IV veya SC uygulaması) gerçekleştirildiğinde pratik olmaz. Burada sağlanan

oral formülasyonlar, erken nüks riski taşıyan hastalarda, örneğin kolorektal kanser veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi bir kanserin nüksetmesini önlemeye yönelik erken müdahale için kullanılır. Erken müdahale, burada tarif edilen formülasyonlar ve/veya yöntemler kullanılarak uzun süreli oral dozlama programları ile gerçekleştirilir. Burada oral formülasyonların, örneğin epigenetik değişiklikler nedeniyle gen susturma riski olan hastalarda, gen susturma etkisini tersine çevirmek için uygulanmasına yönelik yöntemler sağlanmıştır. Burada sağlanan yöntemler ayrıca (örneğin anormal DNA metilasyonunun tersine çevrilmesinden sonra kromatini, transkripsiyonel olarak aktif bir konfigürasyona geri döndürmek için) bir HDAC inhibitör bileşiğinin uygulanmasını içerir. HDA inhibitör bileşiği, hedefli terapiler ile birlikte sinerjistik olarak etki gösteren ve kanser ile ilişkili HDAC izoformları 1, 2 ve 3 için seçici, oral bir HDAC inhibitörü olan entinostattır (SNDX-275; daha önce MS-275 olarak bilinir). Solid tümörlerin (örn. NSCLC) veya hematolojik malignetelerin (örn. MDS, CMMoL veya AML) tedavisi için 5-azasitidin ve bir HDAC inhibitörünün (örn. etinostat) birlikte uygulanmasıyla sinerjistik bir etki elde edilir.

Burada sağlanan yöntemler, bileşimler ve formülasyonlar kullanılarak tedavi edilebilen primer veya sekonder kanser veya malign tümörlerin spesifik türleri arasında örneğin lösemi, meme kanseri, cilt kanseri, kemik kanseri, prostat kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri (örneğin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri), beyin kanseri, gırtlak kanseri, safra kesesi kanseri, pankreas kanseri, rektum kanseri, paratiroid kanseri, tiroid kanseri, adrenal kanseri, sinir dokusu kanseri, baş ve boyun kanseri, kolon kanseri, mide kanseri, bronş kanseri, böbrek kanseri, bazal hücreli karsinom, hem ülser hem de papiller tipte yassı hücreli karsinom, metastatik deri karsinomu, osteo sarkom, Ewing sarkomu, retikulum hücreli sarkom, miyelom, dev hücreli tümör, safra

taşı, islet hücresi tümörü, primer beyin tümörü, akut ve kronik lenfositik ve granülositik tümörler, tüylü hücreli tümör, adenom, hiperplazi, medüller karsinom, feokromositom, mukozal nöronomlar, intestinal gangliyonörom, hiperplastik korneal sinir tümörü, marfanoid habitus tümörü, Wilm tümörü, seminoma, yumurtalık tümörü, leyomiyom tümörü, servikal displazi, nöroblastom, retinoblastom, medulloblastom, yumuşak dokulu sarkom, malign karsinoid, topikal cilt lezyonu, mikoz fungoidleri, rabdomyosarkom, Kaposi sarkomu, osteojenik ve diğer sarkomlar, malign hiperkalsemi, rünal hücre tümörü, polisitemi vera, adenokarsinom, glioblastoma multiforma, lösemiler, lenfomalar, malign melanomlar, epidermoid karsinomlar ve diğer karsinomlar ve sarkomlar bulunur.

Burada sağlanan yöntemler, bileşimler ve formülasyonlar, örneğin eklem ameliyatı, bağırsak ameliyatı ve keloid skar gibi çeşitli cerrahi prosedürler için cerrahi işlem sırasında vücut dokularında meydana gelen hasarlardan dolayı gerçekleşen anormal hücre proliferasyonunu tedavi etmek için kullanılabilir. Burada sağlanan yöntemler, bileşimler ve formülasyonlar kullanılarak tedavi edilebilen organ nakli ile ilişkili proliferatif yanıtlar, potansiyel organ redlerine veya ilgili komplikasyonlara katkıda bulunan proliferatif yanıtları içerir. Spesifik olarak bu proliferatif yanıtlar, kalp, akciğer (örn. küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri), karaciğer, böbrek ve diğer vücut organlarının veya organ sistemlerinin nakli sırasında meydana gelebilir.

Belirli uygulammmalarda, burada sağlanan formülasyonlarda sitidin analoğunun miktarı, bunların uygulanma yöntemleri veya burada belirtilen tedavi yöntemleri, burada sağlanan spesifik bir dozaj miktarıdır. Belirli uygulamalarda oral azasitidin dozajları, bunların uygulanma yöntemleri veya AML tedavisine yönelik yöntemler, yaklaşık 50 mg/m^2/gün ve yaklaşık 2,000 mg/m^2/gün arasında, yaklaşık 100 mg/m^2/gün ve yaklaşık 1,000 mg/m^2/gün arasında, yaklaşık 100 mg/m^2/gün ve yaklaşık 500

mg/m^2/gün arasında veya yaklaşık 120 mg/m^2/gün ve yaklaşık 250 mg/m^2/gün arasındadır. Belirli uygulamalarda özel dozajlar, örneğin yaklaşık 120 mg/m^2/gün, yaklaşık 140 mg/m^2/gün, yaklaşık 150 mg/m^2/gün, yaklaşık 180 mg/m^2/gün, yaklaşık 200 mg/m^2/gün, yaklaşık 220 mg/m^2/gün, yaklaşık 240 mg/m^2/gün, yaklaşık 250 mg/m^2/gün, yaklaşık 260 mg/m^2/gün, yaklaşık 280 mg/m^2/gün, yaklaşık 300 mg/ m^2/gün, yaklaşık 320 mg/m^2/gün, yaklaşık 350 mg/m^2/gün, yaklaşık 380 mg/m^2/gün, yaklaşık 400 mg/m^2/gün, yaklaşık 450 mg/m^2/gün veya yaklaşık 500 mg/m^2/gün şeklindedir. Sitidin analoglarını içeren farmasötik bileşimlerin hastalık durumu üzerindeki etkisini belirlemek veya tahmin etmek ve dozlama programına kılavuzluk etmek için uygun biyomarkörler kullanılabilir. Örneğin burada tarif edilen özel yönler, MDS teşhisi konulmuş bir hastanın, hastanın nükleik asit metilasyon durumunun değerlendirilmesiyle bir sitidin analoğunu içeren bir farmasötik bileşim ile gerçekleştirilecek tedaviden daha büyük bir yarar sağlama olasılığının yüksek olup olmadığının belirlenmesine yönelik bir yöntem sağlar. Söz konusu sitidin analoğu, azasitidindir. Özel yönlerde söz konusu nükleik asit, DNA veya RNA'dır. Özel yönlerde söz konusu daha büyük yarar, genel sağkalım yararıdır. Özel yönlerde söz konusu metilasyon durumu, bir veya daha fazla gende, örneğin MDS veya AML ile ilişkili genlerde incelenir. Spesifik yönler, başlangıçtaki DNA metilasyon seviyelerinin, azasitidin ile tedavi edilen MDS'li (örn. yüksek riskli MDS) hastalarda genel sağkalımı etkileyip etkilemediğini belirlemeye yönelik yöntemleri içerir. Spesifik yönler, gen promotörü metilasyon seviyelerinin, MDS'li (örn. yüksek riskli MDS) hastalarda genel sağkalımı etkileyip etkilemediğini belirlemeye yönelik yöntemler sağlar.

Ayrıca, gen metilasyonunun, MDS'li (örn. yüksek riskli MDS) hastalarda uzun süreli sağkalım üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine yönelik yöntemler açıklanmıştır. Özel yönlerde, söz konusu değerlendirme, burada sağlanan bir sitidin analoğunu içeren bir farmasötik bileşimin tedavi edilmesinin

ardından MDS'li (yüksek riskli MDS) hastalarda genel sağkalımın tahmin edilmesi için kullanılır. Özel yönlerde, söz konusu değerlendirme, terapötik karar alma için kullanılır. Spesifik yönlerde, söz konusu terapötik karar alma, bir hastanın tedavisinin, örneğin sitidin analoğu uygulanmasının dozlanma rejimi, miktarı ve/veya süresinin planlanmasını veya ayarlanmasını içerir.

Belirli yönlerde, örneğin belirli genlerde metilasyon seviyelerinin analiz edilmesiyle, MDS teşhisi konulmuş ve sitidin analoğu tedavisinden bir genel sağkalım yararı sağlama olasılığı yüksek olan hastaların tespit edilmesine yönelik yöntemler sağlar. Spesifik yönlerde, düşük seviyelerde nükleik asit metilasyonu, azasitidin tedavisinin ardından gelişmiş genel sağkalım sağlama olasılığının yüksek olması ile ilişkilendirilir. Özel yönlerde, tedavinin ardından gelişmiş genel sağkalım elde etmede yüksek olasılık, örneğin burada sağlanan bir sitidin analoğu içeren bir farmasötik bileşimin kullanılmasıyla, tedavinin ardından gelişmiş genel sağkalımın elde edilmesinde en az %5'lik daha yüksek bir olasılık, en az %10'luk daha yüksek bir olasılık, en az %20'lik daha yüksek bir olasılık, en az %30'luk daha yüksek bir olasılık, en az %40'lık daha yüksek bir olasılık, en az %50'lik daha yüksek bir olasılık, en az %60'lık daha yüksek bir olasılık, en az %70'lik daha yüksek bir olasılık, en az %80'lik daha yüksek bir olasılık, en az %90'lık daha yüksek bir olasılık, en az en az %100'lük daha yüksek bir olasılık, en az %125'lik daha yüksek bir olasılık, en az %150'lik daha yüksek bir olasılık, en az %175 daha yüksek bir olasılık, en az %200'lük daha yüksek bir olasılık, en az %250'lik daha yüksek bir olasılık, en az %300'lük daha yüksek bir olasılık, en az %400'lük daha yüksek bir olasılık veya en az %500'lük daha yüksek bir olasılıktır. Özel yönlerde, tedavinin ardından gelişmiş genel sağkalım sağlama olasılığının daha yüksek olması, MDS teşhisi konulmuş belirli bir karşılaştırma popülasyonuna ait ortalama olasılığa kıyasla daha yüksek bir

olasılık olmasıdır.

Spesifik yönlerde, karşılaştırma popülasyonu, burada tarif edilen şekilde özel bir miyelodisplastik alt tipi ile sınıflandırılmış bir grup hastadır. Bir yönde, karşılaştırma popülasyonu, yüksek riskli MDS'si olan hastalardan oluşur. Özel yönlerde, karşılaştırma popülasyonu, özel bir IPSS sitogenetik alt grubundan oluşur.

Nükleik asit (örn. DNA veya RNA) hipermetilasyon durumu, teknikte bilinen herhangi bir yöntem ile belirlenebilir. DNA hipermetilasyon durumu, MDS teşhisi konulmuş hastaların kemik iliği aspiratları kullanılarak, örneğin gerçek zamanlı metilasyon spesifik PCR ("qMSP") kullanarak belirlenebilir. Metilasyon analizi, genomik DNA'nın bisülfit dönüşümünü içerebilir. Örneğin, DNA'nın bisülfit muamelesi, metillenmemiş Cpg alanlarını UpG'ye dönüştürmek ve CpG alanlarını intakt bırakmak için kullanılır. *Bkz. örn.* Frommer, M., *ve diğ., Proc. Nat'I Acad. Sci. USA* 1992, 89:1827-31.

Ticari olarak temin edilebilen kitler, söz konusu bisülfit muamelesi için kullanılabilir. Metilasyon PCR'sini kolaylaştırmak için teknikte bilinen şekilde primerler, örneğin metilasyon durumundan bağımsız olarak DNA'yı amplifiye eden dış primerler ve metillenmiş veya metillenmiş sekanslarını birinci PCR ile amplifiye edilmiş bölge içinde bağlayan gömülü primerler tasarlanmıştır. *Bkz. örn.* Li *ve diğ., Bioinformatics* 2002, 18:1427-31. Problar, örneğin metilasyon durumundan bağımsız olarak bisülfit ile muamele edilmiş DNA'ya bağlanan problar tasarlanmıştır. CpG metilasyonu, örneğin dış primerlerin kullanılmasıyla bisülfit ile muamele edilmiş DNA'nın PCR amplifikasyonunun ardından tespit edilmiştir. İlk PCR reaksiyonundan amplifiye edilmiş ürün, metilasyon spesifik primerler veya metilasyon spesifik olmayan primerler kullanılarak gömülü PCR reaksiyonu için bir şablon görevi görür. Belirli bir örnekteki metillenmiş molekül yüzdesini belirlemek için standart bir eğri oluşturulur. Nükleik asit metilasyonunu

saptamaya yönelik yöntemler (örn. RNA veya DNA metilasyonu) teknikte bilinmektedir. *Bkz. örn.* Laird, P.W., *Nature Rev. Cancer* 2003, 3:253-66; Belinsky, S.A., *Nature Rev. Cancer* 2004,4:1-11.

Belirli metilasyon seviyelerinin, bir sitidin analoğunu içeren belirli bir farmasötik bileşim ile gerçekleştirilecek tedavinin potansiyel yararı üzerindeki etkisini değerlendirmek için istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Metilasyonun genel sağkalım üzerindeki etkisi, örneğin Cox oransal tehlike modelleri ve Kaplan-Meier (KM) metodolojisini kullanılarak değerlendirilir.

MDS ve/veya AML ile ilişkili herhangi bir gen, bir hastada metilasyon durumu için incelenebilir. Belirli genler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, *CKDN2B (p15)*, *SOCS1*, *CDH1 (E-kaderin)*, *TP73* ve *CTNNA1 (alfa-katenin)* bulunur. Burada açıklanan yöntemlerde kullanılmaya yönelik MDS ve/veya AML ile ilişkili özel genler teknikte bilinmektedir.

1. Bir veya Daha Fazla İlave Terapötik Ajanın Burada Açıklanan Oral Formülasyonlar ile Birlikte Uygulanmasını İçeren Yöntemler

Buradaki belirli uygulamalar, burada açıklanan hastalıkların veya bozuklukların tedavi edilmesine yönelik yöntemler sağlar ve burada söz konusu yöntemler, sinerjistik bir terapötik etki yaratmak için, burada açıklanan bir oral formülasyonunun (örn. 5-azasitidin içeren bir oral formülasyon) bir veya daha fazla ilave terapötik ajan (örn. bir kanser terapötik ajanı) ile birlikte uygulanmasını içerir. Burada açıklanan yöntemlerde yararlı olan özel birlikte uygulanan terapötik ajanlar, tarifname boyunca açıklanmıştır. Özel uygulamalarda ilave terapötik ajan, terapötik olarak etkili bir miktarda birlikte uygulanır. Özel uygulamalarda, söz konusu ilave terapötik ajan, birlikte uygulandığı sitidin analoğu dozaj formundan ayrı bir dozaj formunda birlikte uygulanır. Özel uygulamalarda, söz konusu ilave terapötik ajan, birlikte uygulandığı sitidin analoğu ile birlikte bir dozaj formunda (örn. tek birimlik bir

dozaj formu) birlikte uygulanır. Bu durumlarda, sitidin analoğu (örneğin azasitidin) ve ilave terapötik ajan, burada sağlanan yöntemler ve teknikte bilinen yöntemler de dahil olmak üzere aktif farmasötik terkip maddelerinin birlikte formüle edilmesine yönelik yöntemler kullanılarak aynı dozaj formunda birlikte formüle edilebilir.

Aşağıdaki yayınlar, burada referans olarak verilmiştir: (1) 2008 ASCO poster abstract by B. S. Skikne, M. R. Ward, A. Nasser, L. Aukerman, G. Garcia-Manero; ve (2) G. Garcia-Manero, M. L. Stoltz, M. R. Ward, H. Kantarjian ve S. Sharma, Leukemia, 2008, 22, 1680-84.

ÖRNEKLER

A. Örnek 1

5-Azasitidin tabletleri, aşağıda tarif edildiği gibi doğrudan tablet sıkıştırma ve ardından isteğe bağlı sızdırmaz film kaplama ve/veya enterik film kaplama kullanılarak üretilir. **Tablo 3**'te tablet formülasyonlarının her birinde kullanılan eksipiyanlar listelenmiştir. **Tablo 4**'te ağırlıklar kullanılarak tabletlerin formül bileşimi açıklanmıştır. **Tablo 5**'te yüzdeler kullanılarak tabletlerin formül bileşimi açıklanmıştır.

Formülasyon 1, sızdırmaz kaplama aşaması olmadan üretilmiştir ki bu, "sızdıran" bir enterik kaplama içeren bir enterik kaplama ile sonuçlanabilirdi. Talk, sadece Formülasyon 1 için enterik kaplama süspansiyonunda kullanılmıştır.

Formülasyon 1 dışında tüm tabletlerin üretilmesi için %20'lik bir 5-azasitidin ilaç yükü içeren ortak bir karışım kullanılmıştır. 5-azasitidinin absorpsiyonunu arttırmak için bazı formülasyonlara Vitamin E TPGS (d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat) eklenmiştir. Vitamin E TPGS, Formülasyon 6'da kullanılmamıştır.

Tabletler, Formülasyon 1 (sızdırmaz kaplama aşamasından geçmemiştir) dışında Şekil 1'de tarif edilen proses kullanılarak üretilmiştir. Formülasyon 3 ve 6, enterik film kaplama

aşamasından geçmemiştir ve Formülasyon 6, Vitamin E TPGS içermemiştir. Söz konusu proses, genel olarak aşağıdaki şekilde tarif edilir:

Mannitol, silisleşmiş mikrokristalin selüloz, krospovidon, magnezyum stearat ve azasitidin, herhangi bir aglomeratın ayrışmasını sağlamak için ayrı ayrı taranmıştır. Vitamin E TPGS, paslanmaz çelik bir kapta eritilmiştir ve daha sonra bir parça silisleşmiş mikrokristalin selüloz eklenmiştir (Formülasyon 6'da bu aşama gerçekleştirilmemiştir). Vitamin E TPGS - silisleşmiş mikrokristalin selüloz karışımı soğumaya bırakılmıştır ve daha sonra taranmıştır.

Azasitidin, Vitamin E TPGS-silisleşmiş mikrokristalin selüloz karışımı, kalan silisleşmiş mikrokristalin selüloz, mannitol ve krospovidon, bir V tipi karıştırıcıda karıştırılmıştır.

Magnezyum stearat, V tipi karıştırıcıya eklenir ve ardından karıştırılır. Ortaya çıkan karışım, standart içbükey aletler kullanılarak tablet halinde sıkıştırılmıştır.

Hidroksipropil selüloz, etanol içinde dağıtılmıştır. Hidroksipropil selüloz preparatı, sızdırmaz kaplamalı tabletler hazırlamak amacıyla tablet çekirdeklerinin sprey ile kaplanması için kullanılır.

EUDRAGIT ve trietil sitrat, bir izopropanol - aseton karma çözücü sistemine dağıtılmıştır. EUDRAGIT - trietil sitrat preparatı, sızdırmaz kaplamalı tabletin sprey ile kaplanması için kullanılmıştır.

TABLO 3: Azasitidin Tabletlerinin Bileşenleri

Bileşen	**Fonksiyon**	**Kalite Standardı**
Azasitidin	API	Dahili
Mannitol	Hacim Arttırıcı	USP
Silisleşmiş Mikrokristalin	Bağlayıcı Ajan	NF
d-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (Vitamin E	Permeasyon Arttırıcı	NF
Polivinil Polipirolidon	Dağıtıcı	NF

Magnezyum Stearat	Yağlayıcı	NF
Hidroksipropil Selüloz	Sızdırmaz Film	NF
Etanol[a]	Kaplama Çözücüsü	USP
Metakrilik Asit Kopolimeri (Eudragit S100, Eudragit LIDO-	Enterik Film Kaplama	NF
Trietil Sitrat	Plastikleştirici	NF
Talk	Topaklanma	USP
İzopropanol[a]	Kaplama Çözücüsü	USP
Aseton	Kaplama Çözücüsü	NF

[a] İşleme sırasında çıkarılır (film kaplama polimerleri için çözücü olarak kullanılır).

TABLO 5: Azasitidin Tabletlerinin Formül Bileşimi (Yüzde)

Bileşen	**Birim Tablet Başına Miktar (mg)**					
	Formülasyon #1 Sızdıran	**Formülasyon #2** Enterik kaplama	**Formülasyon #3** Çabuk Salınıml	**Formülasyon #4** Enterik kaplama	**Formülasyon #5** Enterik kaplama	**Formülasyon #6** Çabuk Salınıml
Azasitidin [a]	20,0	20,0	20,0	20,0	**20,0**	20,0
Mannitol, USP	59,7	43,2	43,2	43,2	43,2	45,2
Silisleşmiş Mikrokristali	13,9	30,0	30,0	**30,0**	30,0	30,0
Krospovidon,	2,8	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Magnezyum stearat,	1,6	**1,8**	1,8	1,8	1,8	1,8
Vitamin E TPGS,	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	0,0
Toplam	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Hidroksipropil selüloz, NF	N/A	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Etanol[b]	N/A	-	- -	-	-	-
Sızdırmaz Kaplamalı		104,0	104,0	104,0	104,0	104,0

Eudragit S-100	3,7-5,9	7,0-8,0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L	N/A	N/A	N/A	7,0 -	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	9,0-	N/A
Trietil Sitrat	0,3-0,5	1,0-2,0	N/A	1,0-2,0	1,0-2,0	N/A
Talk	1,0-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Izopropanol[b]	-	-	N/A	-	-	-
Aseton [b]	-	-	N/A	-		-

[a] %100 saf olduğu varsayılır.

[b] İşleme sırasında çıkarılmıştır

TABLO 4: Azasitidin Tabletlerinin Formül Bileşimi (Ağırlık)

Bileşen	**Birim Tablet Başına Miktar (mg)**					
	Formülasyon #1 Sızdıran	**Formülasyon #2** Enterik kaplama	**Formülasyon #3** Çabuk Salınıml	**Formülasyon #4** Enterik kaplı	**Formülasyon #5** Enterik kaplı	**Formülasyon #6** Çabuk Salınıml
Azasitidin[a]	20,0	20,0	60,0	**60,0**	60,0	60,0
Mannitol, USP	59,7	43,2	129,6	129,6	129,6	135,6
Silisleşmiş Mikrokristalin	13,9	30,0	90,0	90,0	90,0	90,0
Krospovidon, NF	2,8	3,0	9,0	9,0	9,0	**9,0**
Magnezyum Stearat, NF	1,6	1,8	5,4	5,4	5,4	5,4
Vitamin E TPGS, NF	2,0	2,0	6,0	**6,0**	6,0	0
Toplam Çekirdek	100,0	100,0	300,0	300,0	300,0	300,0
Hidroksipropil selüloz, NF	N/A	4,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Etanol[b]	N/A	-	-	-	-	-

Toplam Sızdırmaz Kaplamalı	N/A	104,0	312,0	312,0	312,0	312,0
Eudragit S-	3,7-5,9	7,0-8,0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L	N/A	N/A	N/A	21,8-	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	28,1-	N/A
Trietil	0,3-0,5	1,0-2,0	N/A	3,0-6,0	3,0-6,0	N/A
Talk	1,0-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Izopropanol[b]	-	-	N/A	-	-	N/A
Aseton[b]	-	-	N/A	-	-	N/A
Toplam Teorik Ağırlık	106,5	113,0	312,0	335,4	341,64	312,0

[a]%100 saf olduğu varsayılır.

[b] İşleme sırasında çıkarılmıştır.

B. Örnek 2

Sulu film kaplamanın azasitidinin hidrolitik bozunması üzerinde etkisini değerlendirmek için çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Azasitidin tabletleri, bozunma seviyelerini etkilemeden sulu bazlı çözücüler kullanılarak film ile kaplanmıştır. **Tablo 6**'da gösterildiği gibi, sulu film kaplamadan sonra anlamlı düzeyde azasitidin bozunma ürünü görülmemiştir.

TABLO 6. Film Kaplamanın Azasitidin Üzerine Etkisi

Test	**Kaplanmamış Çekirdek Tablet**	**Kaplamalı Tablet**
Tahlil (% Etikette Belirtilen)	Ort= 103,1	Ort=99,6
İlgili Maddeler (% Alan)		
N-Formilguanilribosilü	0,2	0,1
Guanilribosilüre	0,7	0,7
Belirtilmemiş	ND	ND

Test	Kaplanmamış Çekirdek Tablet	Kaplamalı Tablet
Toplam	0,9	0,8
Nem İçeriği (% w/w)	NMT 2,5	2,2

ND = Tespit edilmemiş; NMT = En yüksek değer

C. **Örnek 3**

Örnek 1'de tarif edildiği gibi, **Tablo 7**'de ve mevcut tarifnamenin herhangi bir bölümünde tarif edilen aşağıdaki altı formülasyon hazırlanmıştır ve aşağıda Örnekler bölümünde tarif edildiği gibi klinik çalışmalarda kullanılmıştır:

TABLO 7. Klinik Çalışmalarda Kullanılan Azasitidin Formülasyonları

Formülasyon Numarası	Formülasyon İçindeki Azasitidin	Açıklama
#1	20 mg	"Sızdıran" enterik kaplamalı tablet
#2	20 mg	Enterik kaplamalı tablet, kapalı çekirdek
#3	60 mg	Sızdırmak kaplamalı, E vitaminli çabuk salınımlı tablet
#4	60 mg	Enterik film kaplamalı tablet, pH > 5,5'te hedef çözünme
#5	60 mg	Enterik film kaplamalı tablet, pH > 6,0'te hedef çözünme
#6	60 mg	Sızdırmak kaplamalı, E vitaminsiz çabuk salınımlı tablet

D. **Örnek 4**

Bir çoklu doz arttırma çalışmasında (MTD çalışması; CL005), MDS veya AML'li hastalar seçilmiştir (Seçim kriterleri: ECOG PS 0-2, yeterli organ fonksiyonu, 18 yaşından büyük olma). Hastalar, 28 günlük çoklu azasitidin döngüleri ile dozlanmıştır. Bu çalışma, 3+3 tasarımına sahiptir. Döngü 1

sırasında tüm hastalar, 75 mg/m^2 x 7 günde azasitidin ile subkutanöz yoldan dozlanmıştır. Birbirini takip eden döngüler sırasında (her bir döngü için 1-7. günlerde dozlama) hastalar, **Table 8**'de sıralanan dozlarda azasitidin ile oral yoldan dozlanmıştır. PK verileri, 1. ve 7. günlerde Döngü 1 ve 2 sırasında ve 7. günde Döngü 4, 5 ve 7 sırasında toplanmıştır. PD verileri, her bir döngü sırasında toplanmıştır ve hematolojik yanıtlar ve/veya iyileşme oranları, biyolojik olarak aktif dozun (BAD) belirlenmesi için değerlendirilmiştir. Şimdiye kadar yedi hasta kohortu (3 denek/kohort) üzerinde çalışılmıştır ve hastaların hiç birinde doz sınırlayıcı toksisite (DLT) görülmemiştir. Her bir kohort için kullanılan oral doz ve formülasyon, **Tablo 8**'de sıralanmıştır.

TABLO 8. Oral Azasitidin Dozları ve Formülasyonları

Kohort # Dozaj	Oral Formülasyon	Denek Bilgileri (Hasta Numarası - cinsiyet, yaş, dx)	# DLT için Tedavi Edilen/Değerlendirilebil	# DLT'li Denekler
Kohort 1 120 mg	Formülasyon #2 (20 mg tablet)	02001 -M, 78, MDS 02002 - M, 66, MDS RAEB-2 04001 - M, 56, MDS RAEB-1	3/3	0
Kohort 2 120 mg	Formülasyon #1 (20 mg tablet)	02003 - M, 73, AML 02004-M, 61, MDS 04002 - M, 73, MDS RAEB-1 02005 - M, 66, MDS RAEB-1	4/3	0

Kohort 3 180 mg	Formülasyon #1 (20 mg tablet)	04004 - F, 70, AML 02006-M, 61, AML 03001 - F, 70, MDS RAEB-2	3/3	0
Kohort 4 240 mg	Formülasyon #3 (60 mg tablet)	02007 - M, 76, CMML 02008 - M, 80, MDS RAEB-1 02009 - M, 83, MDS	3/3	0
Kohort 5 300 mg	Formülasyon #3 (60 mg tablet)	04005 - M, 68, MDS RCMD 02011 - M, 92, MDS RAEB-1 02012 - M, 62, MDS	3/3	0
Kohort 6 360 mg	Formülasyon #3 (60 mg tablet)	02013 - F, 66, MDS RAEB-1 03002 - M, 65, MDS RAEB-1	3/3	0
Kohort 5 480 mg	Formülasyon #3 (60 mg tablet)	01002-M, 70, MDS RARS 01003-F, 75, MDS RCMD	2/0*	0
* Döngü 2 devam ediyor				

75 mg/m^2 SC azasitidin dozunun ardından Döngü 1 için PK profilleri, Şekil 2'de sunulmuştur. 75 mg/m^2'lik SC dozlarının ardından azasitidin plazma konsantrasyonlarından hesaplanan farmakokinetik parametreler, **Tablo 9**'da sunulmuştur.

TABLO 9. 75 mg/m²'lik SC dozlarının ardından Döngü 1'den elde edilen PK parametreleri

		AUC(O-t) (ng*sa/mL)	AUC(0-inf) (ng*sa/mL)	Cmaks (ng/mL)	Tmaks (sa)	Lambda z (1/sa)	t1/2 (sa)	Kloral (L/sa)	Vdoral (L)
Gün 1	Ortalama (n=18)	1135	1170	741	0,49	0,58	1,53	143	318
	SD	514	533	293	0,27	0,29	0,80	53	223
	Minimum	505	538	224	0,23	0,22	0,61	45	90
	Medyan	991	1030	674	0,50	0,56	1,24	156	265
	Maksimum	2821	2950	1310	1,08	1,14	3,15	253	788
	%CV	45	46	39	54	49	52	37	70
Gün 7	Ortalama (n=18)	1135	1210	697	0,51	0,62	1,73	133	368
	SD	477	463	252	0,17	0,39	1,20	43	376
	Minumum	510	686	254	0,25	0,16	0,47	48	98
	Medyan	1102	1116	716	0,50	0,55	1,26	148	162
	Maksimum	2710	2783	1050	1,00	1,49	4,30	223	1382
	%CV	42	38	36	34	62	74	33	102

SC (75 mg/m²) ve çeşitli PO dozlarının ardından plazma PK profilleri karşılaştırılmış ve Şekil 3'te sunulmuştur. Oral dozdaki bir artış, azasitidin maruziyetinde dozla orantılı bir artışla sonuçlanmamıştır.

Kan (PBL) ve kemik iliğinden (BM), Döngü 1 ve 2'de metilasyon PD verileri elde edilmiştir. Kohort 4'teki (Formülasyon #3, oral doz 240 mg) hastalardan toplanan PD verileri, Şekil 4 ve Şekil 5'te sunulmuştur.

Kohort 2'de 02004 numaralı denek (61 yaşında MDS'li erkek, MD ACC), bir SC azasitidin döngüsü ve ardından 120 mg'lık başlangıç oral dozları (Formülasyon #1) ile tedavi edilmiştir. Hastaya, Döngü 2-6 sırasında Formülasyon #1'de oral 120 mg x 7g azasitidin dozları ve ardından Döngü 7-12 sırasında oral 180 mg x 7g dozları verilmiştir. Bu hastada, 75 mg/m² SC azasitidin dozunun ardından AUC değeri 1000 ng*sa/mL idi. 180 mg'lık bir oral azasitidin dozunun ardından AUC değeri 330 ng*sa/mL, SC doz için gözlemlenen

maruziyetin yaklaşık %33'ü kadardı (oral biyoyararlanım = %30). 02004 numaralı hastadan elde edilen PD yanıt verileri, Şekil 6'da sunulmuştur. Trombositler (K/µL), Hgb (g/dL), ANC (K/µL) ve Göreli BM Blastı (%), çalışma boyunca örnekleme tarihlerine göre grafiğe dökülmüştür. Hasta, morfolojik olarak tam bir yanıt (CR) göstermiştir.

02004 numaralı hasta için Hgb (bir taramada 10,8 g/dL, 1. günde 11,1 g/dL), Trombositler (hem taramada hem 1. günde 140 K/uL), ANC (taramada 1,46 K/uL ve 1. günde 1,12 K/uL) ve başlangıçtaki ve 1. gündeki BM Blastı (%2) değerleri normalin üstünde veya normale yakındı. Bu hastada, çalışmaya kaydedilmeden önce transfüzyon (RBC veya PLT) bulunmaz ve çalışma sırasında transfüzyonlara gerek yoktur. IWG 2006 kriterlerine göre hasta, (art arda 28 gün boyunca tüm CR kriterlerini karşılayan 45-74. günlerden) tam yanıt (CR) göstermiştir. Söz konusu hasta, IWG AML kriterlerine göre morfolojik tam yanıt göstermiştir. Ancak, IWG 2000 CR kriterleri için ANC durumuna ilişkin olarak, hasta, bir tam yanıt için gereken kriteri (art arda 56 günlük süre gerekliliğinden 3 gün eksik) karşılamamıştır.

02007 numaralı hastada, Şekil 5'te gösterildiği gibi Derece 4 trombositopeni ve nötropeni, 7 gün boyunca 75 mg/m^2'de verildiğinde subkütanöz azasitidin ile gerçekleştirilen tedavinin birinci döngüsü sırasında gelişmiştir. Sitopenilerin başlangıcı, bir SC enjeksiyonu olarak 7 gün boyunca 75 mg/m^2 uygulandığında mevcut azasitidin güvenlik profili ile tutarlı zaman noktalarında 14. ila 21. günlerde meydana gelmiştir. Buna karşılık, döngü 2 ile başlayan oral azasitidinin uygulaması, derece 3 veya 4 sitopeni ile sonuçlanmamıştır; ancak, trombositlerde başlangıç seviyelerinin üzerinde bir artışa neden olmuştur. Bu veriler, burada sağlanan belirli oral dozaj formlarının, daha uzun bir süre boyunca daha düşük dozlarda azasitidin verilmesine izin verdiği ve burada sağlanan belirli oral dozaj formlarının, sitidin analoğunun güvenlik profilini

değiştirdiği şeklindeki sonucu destekler.

IWG kriterlerinin MTD çalışmasındaki belirli hastalar için değerlendirilmesi, aşağıdaki **Tablo 10**'da sunulmuştur. Veriler, diğerlerinin yanı sıra, büyük ölçüde mide içinde salınmak üzere formüle edilmiş azasitidin uygulamasının ardından hastada iyileşme olduğunu gösterir.

Tablo 10. MTD Çalışması; IWG Kriterlerinin Değerlendirilmesi

Hasta No.	**IWG Değerlendirmesi**
02004	• Başlangıçta oldukça sağlıklı: hgb (11,1 g/dL Döngü 1, 1. gün); PLT (140 K/µL Döngü 1, 1. gün); ANC (Döngü 1, 1. günde 1,12 K/µL); başlangıçta normalin üstünde veya normale yakın BM blastları (%2) değerleri • IWG 2006'ya göre CR (45-98. günler) • IWG AML kriterlerine göre morfolojik CR (Tanı
02007	• IWG 2000'e göre HI-P majör iyileşme (35-202. günler) • Revize edilmiş IWG AML kriterlerine göre 43-188. günlerde ve diğer bazı günlerde morfolojik CR (ANC=1,89 K/µL, ama BL=2,99 ve 1,68'de normal; PLT=314 K/µL; BM=2, ama BL=3'te normal) (Tanı, CMML'dir)
02008	• IWG 2000'e göre HI-P majör iyileşme (34-110. günler)
02009	• IWG 2006'ya göre ilik CR (7-111+. günler)
02011	• IWG 2006'ya göre ilik CR (7-177+. günler) • Revize edilen IWG AML kriterlerine göre 21. günde morfolojik CR (ANC=1,18 K/µL; PLT=119 K/µL, ama BL=162 & 194'te normal; BM=3) (Tanı, MDS'dir)

Azasitidin içeren çabuk salınımlı oral formülasyonlar, hastalarda biyoyararlanım göstermiştir. Şu ana kadar yapılan gözlemler, oral azasitidin formülasyonları ile tedavi edilen hastalarda pozitif klinik aktivite olduğunu gösterir. Yukarıda açıklanan dozlarda ve programlarda şimdiye kadar hiçbir güvenlik sorunu gözlemlenmemiştir.

E. Örnek 5

Hızlı Aza Klinik Değerlendirme (RACE) çalışması (CL008) olarak adlandırılan bir oral azasitidin klinik çalışması gerçekleştirilmiştir; söz konusu çalışma tasarımının bir özeti Şekil 7'de gösterilmiştir. Bu çalışmada çeşitli oral formülasyonlar değerlendirilmiştir. Çalışmaya "3 + 7" hasta kohortu kaydedilmiştir, başka bir ifadeyle başlangıçta her bir formülasyon için üç hasta formülasyon test edilmiştir ve kohortlar, sayı bakımından 10 hastaya kadar artırılabilmiştir. Kohortlar, paralel bir şekilde kaydedilmiştir. PK verileri, **Tablo 11**'de belirtildiği gibi periyodik olarak toplanmıştır.

TABLO 11. RACE Çalışması - PK Çalışma Tasarımı; PK Döngü 1, Gün 1, 3, 5, 15, 17 ve 19 ve Döngü 2, Gün 7

Tedavi Günü |Doz
PK Aşaması (Döngü 1)

Gün 1	75 mg/m^2 SC
Gün 3+1*	180 mg Oral
Gün 5±1*	360 mg Oral
Gün 15±1*	75 mg/m^2 SC
Gün 17±1*	Oral doz, 75 mg/m^2 SC doza göre yaklaşık %80 maruziyet elde etmek için maksimum 1,200 mg'lık bir doza kadar hesaplanmıştır.
Gün 19±1*	Oral doz, 75 mg/m^2 SC doza göre yaklaşık %120 maruziyet elde etmek için maksimum 1,200 mg'lık bir doza kadar hesaplanmıştır.

Tedavi Günü |Doz	
Tedavi Aşaması (Döngü 2-7)	
Gün 1-7	Oral doz, 75 mg/m^2 SC doza göre yaklaşık %100 maruziyet elde etmek için maksimum 1,200 mg'lık bir doza kadar hesaplanmıştır.

* Doz, dozlar arasında en az 48 saat olduğu sürece ± 1 günde uygulanır.

Formülasyon #4 için elde edilen sonuçlar: Formülasyon 4 (üst gastrointestinal bölgede salınmaya yönelik enterik film kaplı tabletler) verilen bir deneğin plazma PK profili, Şekil 8'de gösterilmiştir. AUC değerleri (0-t) (ng*sa/mL) aşağıdaki gibidir: 75 mg/m^2 SC uygulaması (124 mg) = 2390 (1. gün) ve 2440 (15. gün); 180 mg oral uygulama = 234; 360 mg oral uygulama = 197; ve 1200 mg oral uygulama = 66,5 (17. gün) ve 297 (19. gün). Oral uygulama için Tmaks, 2,5 saat ve 3,0 saat arasında olmuştur. 180, 360 ve 1200 mg'lık oral dozlar sonrasında doğrusal bir maruziyet artışı (AUC0-inf) gözlenmemiştir. Göreli oral biyoyararlanım, %0,8 ile %6,7 arasında değişmiştir.

Formülasyon #6 için elde edilen sonuçlar: Formülasyon 6 (sızdırmaz kaplamalı E vitaminsiz çabuk salınımlı tabletler) verilen bir deneğin plazma PK profili, Şekil 9'de gösterilmiştir. AUC değerleri (0-∞) (ng*sa/mL) aşağıdaki gibidir: 75 mg/m^2 SC uygulaması (120 mg) = 1720 (1. gün) ve 1640 (15. gün); 180 mg oral uygulama = 231; 360 mg oral uygulama = 280; ve 1200 mg oral uygulama = 543 (17. gün) ve 467 (19. gün). Oral uygulama için Tmaks, 0,5 saat ve 1,0 saat arasında olmuştur. 180, 360 ve 1200 mg'lık oral dozların ardından maruziyette doğrusal bir artış (AUC 0-∞) gözlenmiştir; ancak, söz konusu artış dozla orantılı bir artış olmamıştır. 1200 mg'lık oral dozun ardından, SC dozlamasından sonra görülen AUC değerinin yaklaşık %30'u kadar (sırasıyla yaklaşık 500 ve yaklaşık 1.700) olmuştur. Bu çalışmadan elde edilen veriler, azasitidin içeren çabuk salınımlı formülasyonların oral yoldan uygulanmasının ardından azasitidin absorbe edildiğini göstermiştir. SC azasitidin

uygulamasına kıyasla, çabuk salınımlı azasitidin formülasyonları ile, enterik-kaplı azasitidin formülasyonlarından daha üstün bir maruziyet (yaklaşık %30) elde edilmiştir. Veriler, oral azasitidinin günlük tekli veya çoklu halde dozlanmasını destekler.

F. Örnek 6

Farklı azasitin formülasyonlarını ve dozaj miktarlarını içeren klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak, farklı formülasyonların örneğin ortaya çıkan PK profilleri, AUC değerleri, Cmaks değerleri, göreli oral biyoyararlanım değerleri ve maruziyet değerlerine göre karşılaştırılmasıyla grafikler hazırlanmıştır. Söz konusu karşılaştırmalara dahil edilen oral formülasyonlar arasında Formülasyon #3 ("F3"); Formülasyon #4 ("F4") ve Formülasyon *#6* ("F6") bulunur; bu oral formülasyonlar, burada başka bir bölümde tarif edilmiştir (örneğin; Örnek 1 ve 3).

Formülasyon 3, 4 ve 6'nın Karşılaştırması

Şekil 10, SC (75 mg/m^2; n=18) ve oral yoldan azasitidin uygulamasının ardından PK profillerini (doğrusal bir ölçek kullanılmıştır) karşılaştırır. Formülasyon #3 için, toplam 360 mg azasitidin oral yoldan uygulanmıştır (n=6); Formülasyon #4 için toplam 360 mg azasitidin oral yoldan uygulanmıştır (n=3); Formülasyon *#6* için toplam 360 mg azasitidin oral yoldan uygulanmıştır (n=5). Grafik, enterik kaplı Formülasyon #4'e göre Formülasyon #3 ve *#6*'nın çabuk salınım özelliklerini gösterir. Şekil 11, aynı verileri yarı log ölçeğinde çizilmiş şekilde sağlar.

Hastalara, SC (75 mg/m^2) yoldan azasitidin ve hasta başına toplam 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 540 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1080 mg veya 1200 mg azasitidin ile oral yoldan Formülasyon #3, #4 veya *#6* ("F3"; "F4" ve "F6"; burada başka bir bölüme tarif edilmiştir) verilmiştir. Sonuçlar, oral uygulamanın ardından azasitidin absorbe edildiğini göstermiştir. Aşağıda tarif edildiği gibi AUC değerleri, Cmaks değerleri, göreli oral

biyoyararlanım değerleri ve maruziyet değerleri (oral) dahil olmak üzere belirli değerler ölçülmüş ve SC doz ile karşılaştırılmıştır.

Şekil 12, azasitidin uygulamasının ardından AUC değerlerini (ng*sa/mL; ortalama ± SD) gösterir. Şekil 13, azasitidin uygulamasının ardından Cmaks değerlerini (ng/mL; ortalama ± SD) gösterir. Formülasyon #4 için (enterik kaplı), 180 mg ila 1200 mg doz aralığında dozda yapılan bir artış, maruziyette bir artışa neden olmamıştır ve absorpsiyon zayıf düzeyde kalmıştır. Formülasyon *#3* için (E vitaminli çabuk salınımlı tabletler), 180 mg ila 1200 mg doz aralığında dozda yapılan bir artış, maruziyette bir artışa dönüşmüştür. Formülasyon #6 için (E vitaminsiz çabuk salınımlı tabletler), 180 mg ila 1200 mg doz aralığında dozda yapılan bir artış, maruziyette bir artışa dönüşmüştür. Çabuk salınımlı Formülasyonlar #3 ve #6 için Tmaks değerleri benzer çıkmıştır; Formülasyon #3 için medyan Tmaks, 1,1 saat idi (0,5-2,5 saat arasında); Formülasyon *#6* için medyan Tmaks, 1,0 saat (0,5-3,0 saat aralığında) idi.

Şekil 14, çeşitli azasitidin dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, #4 ve #6 ile birlikte oral azasitidin dozlamasından sonra görülen göreli oral biyoyararlanımı (%; ortalama ± SD) gösterir. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde Formülasyon #4'te (enterik kaplı), %4'ten az bir ortalama göreli oral biyoyararlanım görülmüştür. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde, Formülasyon #3'te (E vitaminli çabuk salınımlı), %11 ila %21 arasında değişen ortalama bir göreli oral biyoyararlanım görülmüştür. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde, Formülasyon #6'da (E vitaminsiz çabuk salınımlı), %11 ila %14 arasında değişen ortalama bir göreli oral biyoyararlanım görülmüştür.

Şekil 15, çeşitli azasitidin dozaj seviyelerinde Formülasyon #3, #4 ve #6 ile birlikte oral azasitidin dozlamasından sonra görülen maruziyeti (SC'ye kıyasla %; ortalama ± SD) gösterir. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde Formülasyon

#4'te (enterik kaplı), %8'den az bir maruziyet görülmüştür. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde, Formülasyon #3'te (E vitaminli çabuk salınımlı), %18 ila %37 arasında değişen ortalama bir maruziyet görülmüştür. 360 mg azasitidine eşit veya daha az dozaj seviyelerinde, Formülasyon #6'da (E vitaminsiz çabuk salınımlı), %20 ila %31 arasında değişen ortalama bir maruziyet görülmüştür. Enterik kaplı Formülasyon #4'e kıyasla, çabuk salınımlı Formülasyon #3 ve #6, SC doza kıyasla daha üstün maruziyet sağlamıştır (360 mg'lık toplam dozaj miktarında yaklaşık %30).

Formülasyon 3 ve 6'nın Karşılaştırması

Şekil 16, 180 mg'lık bir dozaj seviyesinde Formülasyon *#3* ve #6 (n=6) için zamana (saat) karşı azasitidin plazma konsantrasyonun (ng/ml) doğrusal ölçek profillerini gösterir. Şekil 17, 360 mg'lık bir dozaj seviyesinde Formülasyon *#3* ve #6 (n=6) için zamana (saat) karşı azasitidin plazma konsantrasyonun (ng/ml) doğrusal ölçek profillerini gösterir.

Şekil 18, doğrusal regresyon analizi ile birlikte Formülasyon #3 ve *#6* için azasitidin dozuna (mg) karşı bireysel ("ind") ve ortalama azasitidin AUC(0-inf) (ng*hr/ml) grafiğini gösterir. F3 ve F6 için doğrusal regresyon denklemleri, grafik üzerinde belirtilmiştir. Bu denklemler kullanılarak, seçilen bir doz için beklenen AUC(0-inf) (ng*hr/ml) hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler, **Tablo 12**'de verilmiştir.

TABLO 12. Formülasyon #3 ve #6 için Hesaplanan Beklenen AUC (0-inf)

Azasitidin Dozu (mg)	**AUC(0-inf) (ng*sa/ml)**	
	Formülasyon #6	**Formülasyon #3**
240	263	338
360	296	363
480	328	388
600	361	413
720	393	438

Azasitidin Dozu (mg)	AUC(0-inf) (ng*sa/ml)	
	Formülasyon #6	Formülasyon #3
1200	523	538

F6 doğrusal regresyon denklemi: y = 0,2706 x + 198,19

F3 doğrusal regresyon denklemi: y = 0,2079 x + 288,07

Şekil 19, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1020 mg, 1080 mg, 1140 mg ve 1200 mg dahil azasitidin oral dozaj miktarları için Formülasyon *#3* veya #6 ile dozlandıktan sonra azasitidin dozuna (mg) karşı azasitidin göreli oral biyoyararlanım yüzdesinin (ortalama ± SD) karşılaştırılmasını gösterir. 1020 mg'ye eşit veya daha yüksek dozlarda, Formülasyon #6 için göreli oral, %9 ile %14 arasında değişiklik göstermiştir ve Formülasyon #3 için ortalama göreli oral biyoyararlanım, %10 ile %21 arasında değişiklik göstermiştir.

Şekil 20, Formülasyon #3 veya #6'nın oral yoldan uygulamasından sonra, azasitidin dozuna (mg) karşı SC azasitidin dozlamasına (ortalama ± SD) kıyasla azasitidin oral maruziyet yüzdesinin bir karşılaştırmasını gösterir. Azasitidin oral dozaj miktarları arasında 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1020 mg, 1080 mg, 1140 mg ve 1200 mg vardı. n>1 olan dozlarda, SC'ye kıyasla Formülasyon #6 ve #3'ün ortalama maruziyetleri benzerlik göstermiştir.

G. Örnek 7

DNA metilasyon, burada tarif edilen klinik çalışmalarda azasitidin ile tedavi edilen hastalarda yanıtların izlenmesi için bir biyomarkör olarak kullanılmıştır. Analiz, bir Infinium Assay (ticari olarak Illumina, Inc;, San Diego, California şirketinden temin edilebilir) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Infinium Assay, insan genomundaki değişkenlerin geniş ölçekli sorgulanmasını sağlayan BeadChips

ile birleştirilmiştir. Örneğin Infinium HumanMethylation27 BeadChip, 14.000'den fazla geni kapsayan 27.578 CpG lokusunun sorgulanmasını sağlar. DNA Metilasyon Tahlili protokolünde şu adımlar yer alır: (1) bisülfit dönüşümü; (2) DNA amplifikasyonu; (3) DNA fragmantasyonu; (4) DNA çökeltmesi; (5) BeadChip'e DNA hibridizasyonu; (6) BeadChip üzerinde uzatma ve boyama ve (7) BeadChip'in görüntülenmesi.

Metilasyon tahlili, bisülfit ile dönüştürülmüş DNA'nın tiplenmesiyle tek tek CpG lokuslarını metilasyon durumunun tespit edilmesi için kullanılır. Metilasyon, C'yi dönüşümden korurken, metillenmemiş C, T'ye dönüştürülmüştür. T veya C'nin varlığını tespit etmek için hibridizasyon ve ardından işaretli bir nükleotit ile tek bazlık uzatma yoluyla boncuk ile bağlı bir çift prob kullanılmıştır. En fazla on iki örnek, paralel bir şekilde profillenmiştir. Kan ve kemik iliği örnekleri toplanmıştır ve DNA metilasyonu paralel bir şekilde analiz edilmiştir.

H. <u>Örnek 8</u>

Başlangıçtaki DNA ve/veya RNA metilasyon seviyelerinin, genel sağkalımı (OS) ve ayrıca gen promotör metilasyon seviyeleri ve tedavi (örn. azasitidin veya konvansiyonel bakım rejimleri ("CCR")) arasındaki etkileşimi etkileyip etkilemediğinin incelenmesi için bir çalışma gerçekleştirilir. Metilasyon, daha önce 5 gen için, kantitatif gerçek zamanlı metilasyon spesifik PCR (qMSP) kullanılarak yapılan bir klinik çalışmaya kaydedilen hastaların tedavi öncesi kemik iliği aspiratlarında, MDS veya AML bakımından değerlendirilmiştir ve söz konusu genler şunlardır: *CDKN2B (p15)*, *SOCS1*, *CDH1 (E-kaderin)*, *TP73 ve CTNNA1 (alfa-katenin)*, Metilasyonun OS üzerindeki etkisi, Cox oransal tehlike modelleri ve Kaplan-Meier (KM) metodolojisini kullanılarak değerlendirilir.

Bu 5 genin analizi için yeterli nükleik aside sahip hasta sayısı (örneğin azasitidin ve CCR için) belirlenmiştir. Metilasyon, *CDKN2B*, *SOCS1*, *CDH1*, *TP73* ve *CTNNA1* için hastaların belirli bir

yüzdesinde tespit edilir. Tedavi kolları arasında metilasyon seviyeleri bakımından farklılıklar belirlenir. Sitidin analoğu (örn. azasitidin) tedavisi için OS yararı, bu 5 gende metilasyon için pozitif ve negatif olan hastalarda belirlenir. Metilasyonun varlığının, CCR grubunda OS'de iyileşme (iyi sonucun prognostik göstergesi) ile ilişkili olup olmadığı belirlenir. Herhangi bir etkinin varlığı veya büyüklüğü, sitidin analoğu grubuna göre kıyaslanır ki bu, DNA ve/veya RNA metilasyonu ve tedavi arasında bir etkileşim bulunduğunu gösterir.

OS iyileşmesi, bu 5 genin herhangi birinde metilasyonu olan hastalarda sitidin analoğu (örn. azasitidin) tedavisi ile değerlendirilir ve metilasyon için ölüm HR'si belirlenir. Belirli genlerin metilasyon sıklığı, metilasyon seviyesinin OS üzerindeki etkisinin ve tedavi etkisinin incelenmesini sağlar. Örneğin belirli genler için, düşük düzeylerde metilasyon, metilasyon yokluğuna kıyasla sitidin analoğu tedavisinden elde edilen en uzun OS ve en büyük OS yararı ile ilişkilendirilebilir. Metilasyon seviyesinin OS üzerindeki etkisi, her bir IPSS sitogenetik alt grubunda (güçlü, orta ve zayıf) değerlendirilebilir. Örneğin, metilasyonun OS üzerindeki etkisi, ölüm riskinin en yüksek olduğu "zayıf" risk grubunda en güçlü olabilir.

Bu veri ve analizler, düşük seviyelerde metilasyona sahip hastaların, bir sitidin analoğu (örn. azasitidin) içeren farmasötik bileşimler ile gerçekleştirilen tedaviden daha büyük yarar sağlayabileceğini gösterir. Moleküler biyomarkörler, MDS'de örneğin hastalık prognozunun göstergeleri ve epigeneik terapiye yanıtın belirleyicileri olarak önemli olabilir.

I.Örnek 9

Bir sitidin analoğu, örneğin 5-azasitidin içeren bir oral formülasyonun, akciğer kanseri, örneğin küçük hücreli olmayan akciğer kanser (NSCLS) olan bir hastayı tedavi edebilme kabiliyetini değerlendirmek için klinik çalışmalar gerçekleştirilir. Bu tür çalışmalar, örneğin NSCLC'li hastalarda

özel NSCLC hücre tiplerinin büyümesini durdurabilme veya tersine çevirebilme yeteneğinin değerlendirilmesini içerebilir. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce belirli NSCLC hücre tipleri, örneğin A549, H1975, H522, H23, H460 ve H1299 için test edilir. Belirli klinik çalışmalarda, sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) uygulamasından tercihli bir şekilde yarar sağlayacağı bilinen veya düşünülen hücre tiplerine sahip hastalar kaydedilebilir. Belirli klinik çalışmalarda NSCLC'li hastalar, belirli NSCLC hücre tipinin analizi olmaksızın kaydedilir. Belirli klinik çalışmalarda herhangi bir tip NSCLC hücresine sahip hastalar, burada sağlanan bir oral formülasyon ile gerçekleştirilen tedavi için adaydır.

Belirli klinik çalışmalarda, üç ana NSCLC grubundan herhangi birinden hastalar, başka bir ifadeyle (1) cerrahi olarak rezekte edilebilir tümörleri olan hastalar; (2) lokal veya bölgesel olarak ilerlemiş akciğer kanseri olan hastalar veya tanı anında uzak metastazları olan hastalar kaydedilebilir. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, söz konusu zamanda NSCLC için, örneğin cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi ilave bir tedavi görüyor olabilir.

Belirli klinik çalışmalarda, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonun uygulandığı hastalara, burada örnekleri açıklanmış bir veya daha fazla ilave terapötik ajan uygulanabilir. İlave terapötik ajan(lar), sitidin analoğu ile aynı oral formülasyonda uygulanabilir veya sitidin analoğunu içeren bir oral formülasyonun ile kombinasyon halinde (örneğin PO, SC veya IV uygulama yoluyla) birlikte uygulanabilir. İlave bir terapötik ajan için uygun miktar ve doz programı, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak belirli bir hastaya yönelik olarak belirlenir.

Gen metilasyonu ve NSCLC tümörlerinin nüksetmesi arasında bir ilişki olduğu teknikte bilinmektedir. *Bkz. örn.* M.V. Brock *ve diğ., N. Engl. J. Med.,* 2008, 358(11):1118-28. Dolayısıyla, burada sağlanan belirli klinik çalışmalarda hastalar, bir

sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyon ile tedaviye verilen potansiyel bir yanıta işaret eden DNA veya RNA metilasyonu seviyeleri için kayıttan önce taranır ve/veya deney sırasında izlenir. Belirli klinik çalışmalarda, yüksek seviyelerde DNA metilasyonuna (örn. CpG adacık metilasyonu) ve/veya tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel susturulması için yüksek potansiyele sahip hastalara, hipermetilasyonu önlediği veya tersine çevirdiği (örn. bir veya daha fazla DNA metiltransferaz enziminin aktivitesini azaltarak) bilinen veya düşünülen bir sitidin analoğu uygulanabilir. Bu tür çalışmalarda hastalara, örneğin epigenetik susturmayı azalttığı bilinen veya düşünülen örneğin gen ekspresyonunu artıran veya azaltan histon kalıntılarının asetilasyonunu ve deasetilasyonunu düzenleyen histon deasetilaz enzimlerini (HDAC'ler) inhibe eden bileşikler gibi bir veya daha fazla ilave terapötik ajan birlikte uygulanabilir. *Bkz. örn.* J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28. Burada açıklanan klinik çalışmalarda birlikte uygulamaya yönelik uygun HD AC inhibitörleri, teknikte bilinmektedir ve/veya burada tarif edilmiştir (örn. entinostat veya vorinostat).

Klinik çalışmalar sırasında uygulanan oral formülasyonlardaki sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) miktarı, teknikte bilindiği gibi, diğerlerinin yanı sıra hastanın NSCLC'sinin evresi ve progresyonu, hastanın yaşı ve kilosu, hastanın önceki tedavi rejimleri dahil olmak üzere hastanın bireysel özelliklerine ve diğer değişkenlere bağlıdır. Belirli klinik çalışmalarda, potansiyel başlangıç dozları, örneğin yaklaşık 1 hafta, yaklaşık 1,5 hafta, yaklaşık 2 hafta, yaklaşık 2,5 hafta, yaklaşık 3 hafta, yaklaşık 3,5 hafta, yaklaşık 1 ay, yaklaşık 1,5 ay, yaklaşık 2 ay veya daha uzun bir süre gibi spesifik bir süre boyunca günlük örneğin yaklaşık 60 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 540 mg, yaklaşık 600

mg, yaklaşık 660 mg, yaklaşık 720 mg, yaklaşık 780 mg, yaklaşık 840 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 960 mg, yaklaşık 1020 mg veya yaklaşık 1020 mg'dan daha fazla sitidin analoğu (örneğin 5-azasitidin) olabilir. Diğer potansiyel başlangıç dozları ve süreler burada açıklanmıştır. Döngüler, istenildiği gibi, örneğin bir veya daha fazla aylık bir süre boyunca burada açıklanan şekilde tekrar edilebilir. Belli bir sayıda döngüden sonra dozaj, yararlı etkinin arttırılması için arttırılabilir; ancak bu artışın, istenmeyen toksisite etkilerine neden olmaması koşulu bulunur. Hastalar, burada açıklandığı gibi en az sayıda döngüde tedavi edilebilir. Tam veya kısmi yanıt, ilave tedavi döngülerini gerektirebilir. Tedavi, hasta yarar sağlamaya devam ettiği sürece devam ettirilebilir.

İ. <u>Örnek 10</u>

Bir sitidin analoğu, örneğin 5-azasitidin içeren bir oral formülasyonun, yumurtalık kanseri olan hastaları tedavi edebilme kabiliyetinin (örneğin yumurtalık kanseri olan hastalarda kanser hücrelerinin büyümesini durdurabilme veya tersine çevirebilme kabiliyeti) değerlendirilmesi için klinik çalışmalar gerçekleştirilir. Belirli yumurtalık kanserleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, epitelyal yumurtalık kanseri, germ hücreli yumurtalık tümörleri ve düşük malign potansiyelli yumurtalık tümörleri bulunur. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce belirli bir tipte yumurtalık kanserin varlığı bakımından taranır Belirli klinik çalışmalarda, sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) uygulamasından tercihli bir şekilde yarar sağlayacağı bilinen veya düşünülen bir tipte yumurtalık kanserine sahip hastalar kaydedilebilir. Belirli klinik çalışmalarda, yumurtalık kanserine sahip hastalar, belirli yumurtalık kanseri tipleri için tarama olmaksızın kaydedilir. Belirli klinik çalışmalarda herhangi bir tip yumurtalık kanserine sahip hastalar, burada sağlanan bir oral formülasyon ile gerçekleştirilen tedavi için adaydır. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, söz konusu

zamanda yumurtalık kanseri için, örneğin cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi ilave bir tedavi görüyor olabilir. Belirli klinik çalışmalarda, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonun uygulandığı hastalara, burada örnekleri açıklanmış bir veya daha fazla ilave terapötik ajan (örn. karboplatin) uygulanabilir. İlave terapötik ajan(lar), bir sitidin analoğu ile aynı oral formülasyonda uygulanabilir veya sitidin analoğunu içeren bir oral formülasyonun ile kombinasyon halinde (örneğin PO, SC veya IV uygulama yoluyla) birlikte uygulanabilir. İlave bir terapötik ajan için uygun miktar ve doz programı, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak belirli bir hastaya yönelik olarak belirlenir.

Gen metilasyonu ve yumurtalık kanseri arasında bir ilişki olduğu teknikte bilinmektedir. *Bkz. örn.* G. Gifford *ve diğ., Clin. Cancer Res.*, 2004, 10:4420-26. Dolayısıyla, burada sağlanan belirli klinik çalışmalarda hastalar, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyon ile tedaviye verilen potansiyel bir yanıta işaret eden DNA veya RNA metilasyonu seviyeleri için kayıttan önce taranır ve/veya deney sırasında izlenir. Belirli klinik çalışmalarda, yüksek seviyelerde DNA metilasyonuna (örn. CpG adacık metilasyonu) ve/veya tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel susturulması için yüksek potansiyele sahip hastalara, hipermetilasyonu önlediği veya tersine çevirdiği (örn. bir veya daha fazla DNA metiltransferaz enziminin aktivitesini azaltarak) bilinen veya düşünülen bir sitidin analoğu uygulanabilir. Bu tür çalışmalarda hastalara, örneğin epigenetik susturmayı azalttığı bilinen veya düşünülen örneğin gen ekspresyonunu artıran veya azaltan histon kalıntılarının asetilasyonunu ve deasetilasyonunu düzenleyen histon deasetilaz enzimlerini (HDAC'ler) inhibe eden bileşikler gibi bir veya daha fazla ilave terapötik ajan birlikte uygulanabilir. *Bkz. örn.* J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev.*

Gen., 2002, 3:415-28. Burada açıklanan klinik çalışmalarda birlikte uygulamaya yönelik uygun HDAC inhibitörleri, teknikte bilinmektedir ve/veya burada tarif edilmiştir (örn. entinostat veya vorinostat).

Klinik çalışmalar sırasında uygulanan oral formülasyonlardaki sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) miktarı, teknikte bilindiği gibi, diğerlerinin yanı sıra hastanın yumurtalık kanserinin tipi, evresi ve progresyonu, hastanın yaşı ve kilosu, hastanın önceki tedavi rejimleri dahil olmak üzere hastanın bireysel özelliklerine ve diğer değişkenlere bağlıdır. Belirli klinik çalışmalarda, potansiyel başlangıç dozları, örneğin yaklaşık 1 hafta, yaklaşık 1,5 hafta, yaklaşık 2 hafta, yaklaşık 2,5 hafta, yaklaşık 3 hafta, yaklaşık 3,5 hafta, yaklaşık 1 ay, yaklaşık 1,5 ay, yaklaşık 2 ay veya daha uzun bir süre gibi spesifik bir süre boyunca günlük örneğin yaklaşık 60 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 540 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 660 mg, yaklaşık 720 mg, yaklaşık 780 mg, yaklaşık 840 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 960 mg, yaklaşık 1020 mg veya yaklaşık 1020 mg'dan daha fazla sitidin analoğu (örneğin 5-azasitidin) olabilir. Diğer potansiyel başlangıç dozları ve süreler burada açıklanmıştır. Döngüler, istenildiği gibi, örneğin bir veya daha fazla aylık bir süre boyunca burada açıklanan şekilde tekrar edilebilir. Belli bir sayıda döngüden sonra dozaj, yararlı etkinin arttırılması için arttırılabilir; ancak bu artışın, istenmeyen toksisite etkilerine neden olmaması koşulu bulunur. Hastalar, burada açıklandığı gibi en az sayıda döngüde tedavi edilebilir. Tam veya kısmi yanıt, ilave tedavi döngülerini gerektirebilir. Tedavi, hasta yarar sağlamaya devam ettiği sürece devam ettirilebilir.

J. <u>Örnek 11</u>

Bir sitidin analoğu, örneğin 5-azasitidin içeren bir oral formülasyonun, pankreas kanseri olan hastaları tedavi edebilme kabiliyetinin (örneğin pankreas kanseri olan hastalarda kanser

hücrelerinin büyümesini durdurabilme veya tersine çevirebilme kabiliyeti) değerlendirilmesi için klinik çalışmalar gerçekleştirilir. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce belirli bir tipte pankreas kanserinin varlığı bakımından kayıttan önce taranır. Pankreatik kanserin hücresel sınıflandırmaları teknikte bilinmektedir ve bunlar arasında örneğin duktal hücreli karsinom; asinar hücreli karsinom; papiler müsinoz karsinom; taşlı yüzük hücreli karsinom; adenoskuamöz karsinom; farklılaşmamış karsinom; müsinöz karsinom; dev hücreli karsinom; karma tip (duktal-endoktrin veya asinar-endokrin); küçük hücreli karsinom; sistadenokarsinom (seröz ve müsinöz tipler); sınıflandırılmamış; pankreatoblastom; papiler-sistik neoplazm (Frantz tümörü); sistik müsinöz neoplazm veya intraduktal papiler müsinöz neoplazm ile ilişkili invaziv adenokarsinom; displazili müsinöz sistik tümör; displazili intraduktal papiler müsinöz tümör ve psödopapiler katı tümör bulunur. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce, belirli bir pankreas kanseri evresi için kaydedilmeden önce (pankreasta bulunan tümörün boyutu, kanserin yayılıp yayılmadığı ve yayılmışsa vücudun hangi kısımlarına yayıldığı) taranır. Belirli klinik çalışmalarda, sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) uygulamasından tercihli bir şekilde yarar sağlayacağı düşünülen pankreas kanseri hastaları kaydedilebilir. Belirli klinik çalışmalarda, pankreas kanserine sahip hastalar, belirli pankreas kanseri tipleri için tarama olmaksızın kaydedilir. Belirli klinik çalışmalarda herhangi bir tip pankreas kanserine sahip hastalar, burada sağlanan bir oral formülasyon ile gerçekleştirilen tedavi için adaydır. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, söz konusu zamanda pankreas kanseri için, örneğin cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi ilave bir tedavi görüyor olabilir. Belirli klinik çalışmalarda, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonun uygulandığı hastalara, burada örnekleri açıklanmış

bir veya daha fazla ilave terapötik ajan (örn. gemsitabin) uygulanabilir. İlave terapötik ajan(lar), bir sitidin analoğu ile aynı oral formülasyonda uygulanabilir veya sitidin analoğunu içeren bir oral formülasyonun ile kombinasyon halinde (örneğin PO, SC veya IV uygulama yoluyla) birlikte uygulanabilir. İlave bir terapötik ajan için uygun miktar ve doz programı, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak belirli bir hastaya yönelik olarak belirlenir.

Burada sağlanan belirli klinik çalışmalarda hastalar, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyon ile tedaviye verilen potansiyel bir yanıta işaret eden DNA veya RNA metilasyonu seviyeleri için kayıttan önce taranır ve/veya deney sırasında izlenir. Belirli klinik çalışmalarda, yüksek seviyelerde DNA metilasyonuna (örn. CpG adacık metilasyonu) ve/veya tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel susturulması için yüksek potansiyele sahip hastalara, hipermetilasyonu önlediği veya tersine çevirdiği (örn. bir veya daha fazla DNA metiltransferaz enziminin aktivitesini azaltarak) bilinen veya düşünülen bir sitidin analoğu (örn. *5-azasitidin*) uygulanabilir. Bu tür çalışmalarda hastalara, örneğin epigenetik susturmayı azalttığı bilinen veya düşünülen örneğin gen ekspresyonunu artıran veya azaltan histon kalıntılarının asetilasyonunu ve deasetilasyonunu düzenleyen histon deasetilaz enzimlerini (HDAC'ler) inhibe eden bileşikler gibi bir veya daha fazla ilave terapötik ajan birlikte uygulanabilir. *Bkz. örn.* J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28. Burada açıklanan klinik çalışmalarda birlikte uygulamaya yönelik uygun HD AC inhibitörleri, teknikte bilinmektedir ve/veya burada tarif edilmiştir (örn. entinostat veya vorinostat).

Klinik çalışmalar sırasında uygulanan oral formülasyonlardaki sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) miktarı, teknikte bilindiği gibi, diğerlerinin yanı sıra hastanın pankreas kanserinin tipi, evresi ve progresyonu, hastanın yaşı ve kilosu, hastanın önceki

tedavi rejimleri dahil olmak üzere hastanın bireysel özelliklerine ve diğer değişkenlere bağlıdır. Belirli klinik çalışmalarda, potansiyel başlangıç dozları, örneğin yaklaşık 1 hafta, yaklaşık 1,5 hafta, yaklaşık 2 hafta, yaklaşık 2,5 hafta, yaklaşık 3 hafta, yaklaşık 3,5 hafta, yaklaşık 1 ay, yaklaşık 1,5 ay, yaklaşık 2 ay veya daha uzun bir süre gibi spesifik bir süre boyunca günlük örneğin yaklaşık 60 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 540 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 660 mg, yaklaşık 720 mg, yaklaşık 780 mg, yaklaşık 840 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 960 mg, yaklaşık 1020 mg veya yaklaşık 1020 mg'dan daha fazla sitidin analoğu (örneğin 5-azasitidin) olabilir. Diğer potansiyel başlangıç dozları ve süreler burada açıklanmıştır. Döngüler, istenildiği gibi, örneğin bir veya daha fazla aylık bir süre boyunca burada açıklanan şekilde tekrar edilebilir. Belli bir sayıda döngüden sonra dozaj, yararlı etkinin arttırılması için arttırılabilir; ancak bu artışın, istenmeyen toksisite etkilerine neden olmaması koşulu bulunur. Hastalar, burada açıklandığı gibi en az sayıda döngüde tedavi edilebilir. Tam veya kısmi yanıt, ilave tedavi döngülerini gerektirebilir. Tedavi, hasta yarar sağlamaya devam ettiği sürece devam ettirilebilir.

K. Örnek 12

Bir sitidin analoğu, örneğin 5-azasitidin içeren bir oral formülasyonun, kolorektal kanseri olan hastaları tedavi edebilme kabiliyetinin (örneğin kolorektal kanseri olan hastalarda kanser hücrelerinin büyümesini durdurabilme veya tersine çevirebilme kabiliyeti) değerlendirilmesi için klinik çalışmalar gerçekleştirilir. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce belirli bir tipte kolorektal kanserinin varlığı bakımından kayıttan önce taranır. Kolon kanserlerinin histolojik tipleri teknikte bilinmektedir ve bunlar arasında adenokarsinom; müsinöz (kolloid) adenokarsinom; taşlı yüzük hücreli adenokarsinom; skiröz tümörler ve

nöroendokrin tümörleri bulunur. Dünya Sağlık Örgütünün (World Health Organization) kolon ve rektum tümörlerinin sınıflandırması arasında (1) Epitelyal Tümörler: adenom (örn. tubülar, villöz, tubülovillöz ve tırtıklı (serrated)); Kronik inflamatuar hastalıklar (örn. düşük dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi ve yüksek dereceli grandüler intraepitelyal neoplazi) ile ilişkili intraepitelyal neoplazi (dizplazi); Karsinom (örn. adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, medüller karsinom ve farklılaşmış karsinom); Karsinoid (iyi farklılaşmış nöroendoktrin neoplazmı) (örn. enterokromaffin (EC) hücreli, serotonin üreten neolazm, L hücreli, glukagon benzeri peptit ve pankreatik polipeptit/peptit YY (PYY) üreten tümör ve diğerleri ve Karma karsinom-adenokarsinom ve (2) Epitelyal Olmayan Tümörler: Lipom; Leyomiyom; Gastrointestinal stromal tümör; Leyomiyosarkom; Anjiyosarkom; Kaposi sarkom; Melanom ve diğerleri ve ayrıca Malignant lenfomalar (örn. mukoza ilişkili lenfoid doku tipinde marjinal zon B hücreli, mantle hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma ve Burkitt benzeri/atipik Burkitt lenfoma) bulunur. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, oral formülasyonun uygulanmasından önce, belirli bir kolorektal kanseri evresi için kaydedilmeden önce (kolon veya rektumda bulunan tümörün boyutu, kanserin yayılıp yayılmadığı ve yayılmışsa vücudun hangi kısımlarına yayıldığı) taranır. Belirli klinik çalışmalarda, sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) uygulamasından tercihli bir şekilde yarar sağlayacağı düşünülen kolorektal kanseri hastaları kaydedilebilir. Belirli klinik çalışmalarda, kolorektal kanserine sahip hastalar, belirli kolorektal kanseri tipleri için tarama olmaksızın kaydedilir. Belirli klinik çalışmalarda herhangi bir tip kolorektal kanserine sahip hastalar, burada sağlanan bir oral formülasyon ile gerçekleştirilen tedavi için adaydır. Belirli klinik çalışmalarda hastalar, söz konusu zamanda kolorektal kanseri

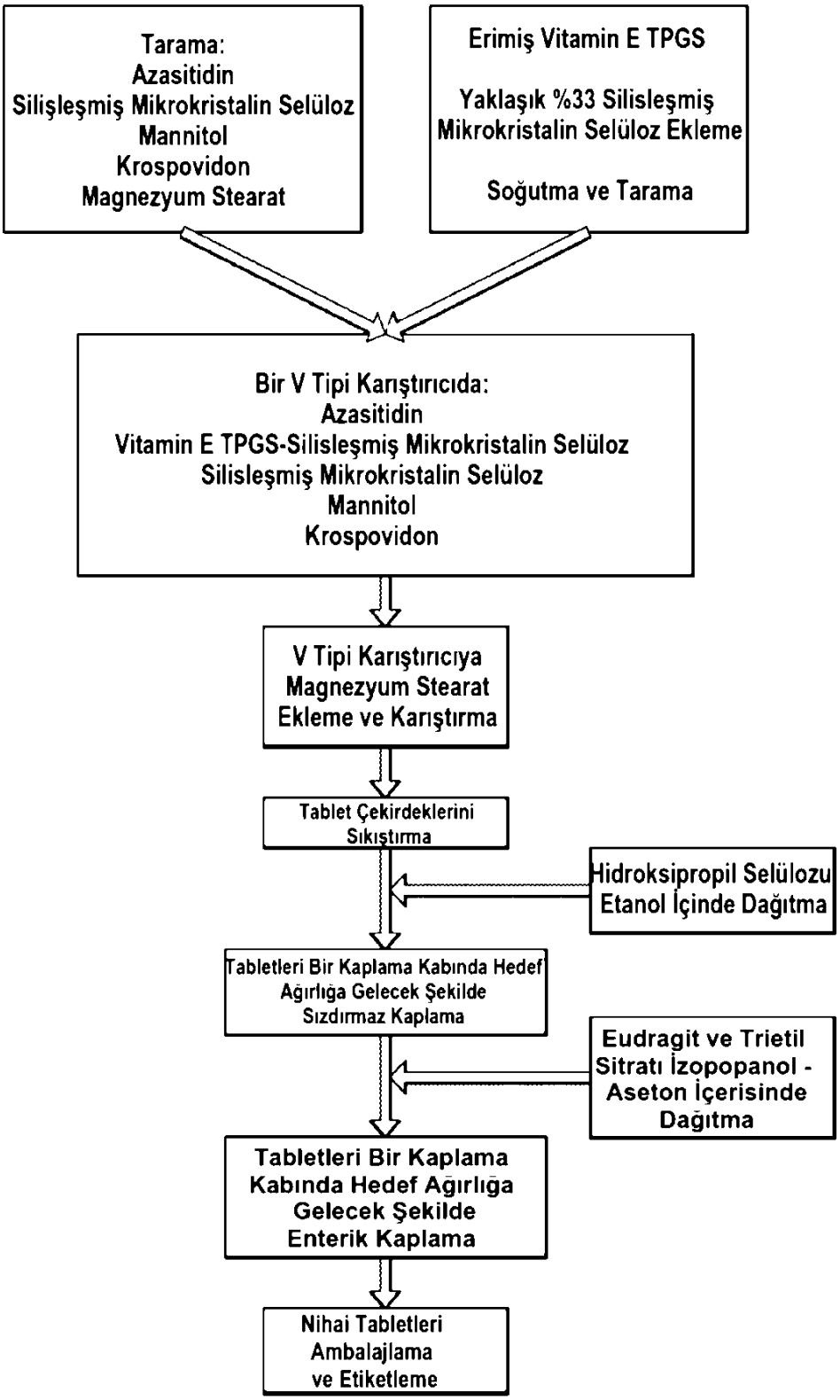
için, örneğin cerrahi, kemoterapi veya radyasyon tedavisi gibi ilave bir tedavi görüyor olabilir. Belirli klinik çalışmalarda, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyonun uygulandığı hastalara, burada örnekleri açıklanmış bir veya daha fazla ilave terapötik ajan uygulanabilir. İlave terapötik ajan(lar), bir sitidin analoğu ile aynı oral formülasyonda uygulanabilir veya sitidin analoğunu içeren bir oral formülasyonun ile kombinasyon halinde (örneğin PO, SC veya IV uygulama yoluyla) birlikte uygulanabilir. İlave bir terapötik ajan için uygun miktar ve doz programı, teknikte bilinen yöntemler kullanılarak belirli bir hastaya yönelik olarak belirlenir.

Gen metilasyonu ve kolorektal kanseri arasında bir ilişki olduğu teknikte bilinmektedir. *Bkz. örn.* A.M. Jubb *ve diğ., J. Pathol.*, 2001, 195:111-134. Dolayısıyla, burada sağlanan belirli klinik çalışmalarda hastalar, bir sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) içeren bir oral formülasyon ile tedaviye verilen potansiyel bir yanıta işaret eden DNA veya RNA metilasyonu seviyeleri için kayıttan önce taranır ve/veya deney sırasında izlenir. Belirli klinik çalışmalarda, yüksek seviyelerde DNA metilasyonuna (örn. CpG adacık metilasyonu) ve/veya tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel susturulması için yüksek potansiyele sahip hastalara, hipermetilasyonu önlediği veya tersine çevirdiği (örn. bir veya daha fazla DNA metiltransferaz enziminin aktivitesini azaltarak) bilinen veya düşünülen bir sitidin analoğu uygulanabilir. Bu tür çalışmalarda hastalara, örneğin epigenetik susturmayı azalttığı bilinen veya düşünülen örneğin gen ekspresyonunu artıran veya azaltan histon kalıntılarının asetilasyonunu ve deasetilasyonunu düzenleyen histon deasetilaz enzimlerini (HDAC'ler) inhibe eden bileşikler gibi bir veya daha fazla ilave terapötik ajan birlikte uygulanabilir. *Bkz. örn.* J.G. Herman & S.B. Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; P.A. Jones & S.B. Baylin, *Nature Rev. Gen.*, 2002, 3:415-28. Burada açıklanan klinik çalışmalarda birlikte uygulamaya yönelik

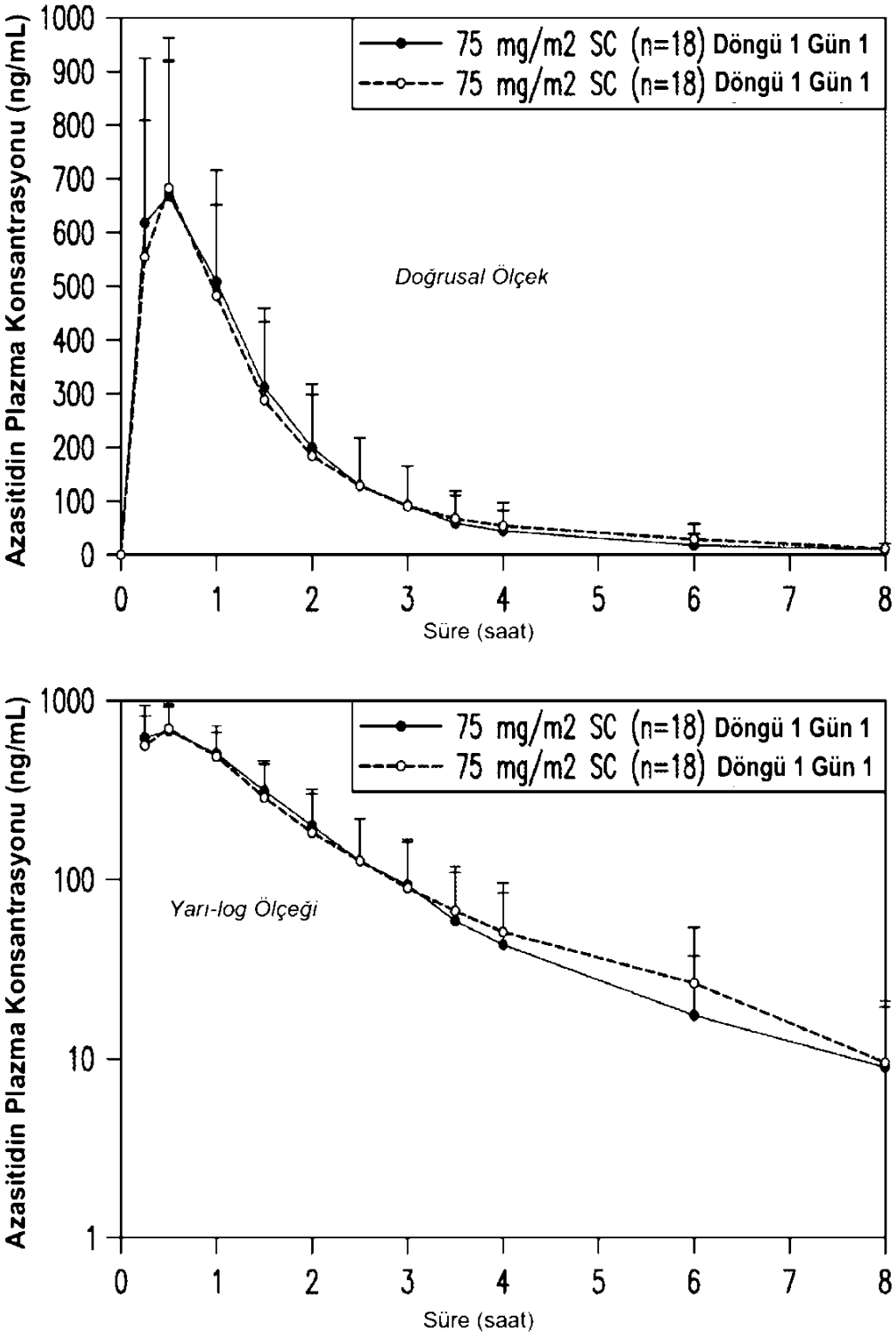
uygun HDAC inhibitörleri, teknikte bilinmektedir ve/veya burada tarif edilmiştir (örn. entinostat veya vorinostat).

Klinik çalışmalar sırasında uygulanan oral formülasyonlardaki sitidin analoğu (örn. 5-azasitidin) miktarı, teknikte bilindiği gibi, diğerlerinin yanı sıra hastanın kolorektal kanserinin tipi, evresi ve progresyonu, hastanın yaşı ve kilosu, hastanın önceki tedavi rejimleri dahil olmak üzere hastanın bireysel özelliklerine ve diğer değişkenlere bağlıdır. Belirli klinik çalışmalarda, potansiyel başlangıç dozları, örneğin yaklaşık 1 hafta, yaklaşık 1,5 hafta, yaklaşık 2 hafta, yaklaşık 2,5 hafta, yaklaşık 3 hafta, yaklaşık 3,5 hafta, yaklaşık 1 ay, yaklaşık 1,5 ay, yaklaşık 2 ay veya daha uzun bir süre gibi spesifik bir süre boyunca günlük örneğin yaklaşık 60 mg, yaklaşık 120 mg, yaklaşık 180 mg, yaklaşık 240 mg, yaklaşık 300 mg, yaklaşık 360 mg, yaklaşık 420 mg, yaklaşık 480 mg, yaklaşık 540 mg, yaklaşık 600 mg, yaklaşık 660 mg, yaklaşık 720 mg, yaklaşık 780 mg, yaklaşık 840 mg, yaklaşık 900 mg, yaklaşık 960 mg, yaklaşık 1020 mg veya yaklaşık 1020 mg'dan daha fazla sitidin analoğu (örneğin 5-azasitidin) olabilir. Diğer potansiyel başlangıç dozları ve süreler burada açıklanmıştır. Belli bir sayıda döngüden sonra dozaj, yararlı etkinin arttırılması için arttırılabilir; ancak bu artışın, istenmeyen toksisite etkilerine neden olmaması koşulu bulunur. Hastalar, burada açıklandığı gibi en az sayıda döngüde tedavi edilebilir. Tam veya kısmi yanıt, ilave tedavi döngülerini gerektirebilir. Tedavi, hasta yarar sağlamaya devam ettiği sürece devam ettirilebilir.

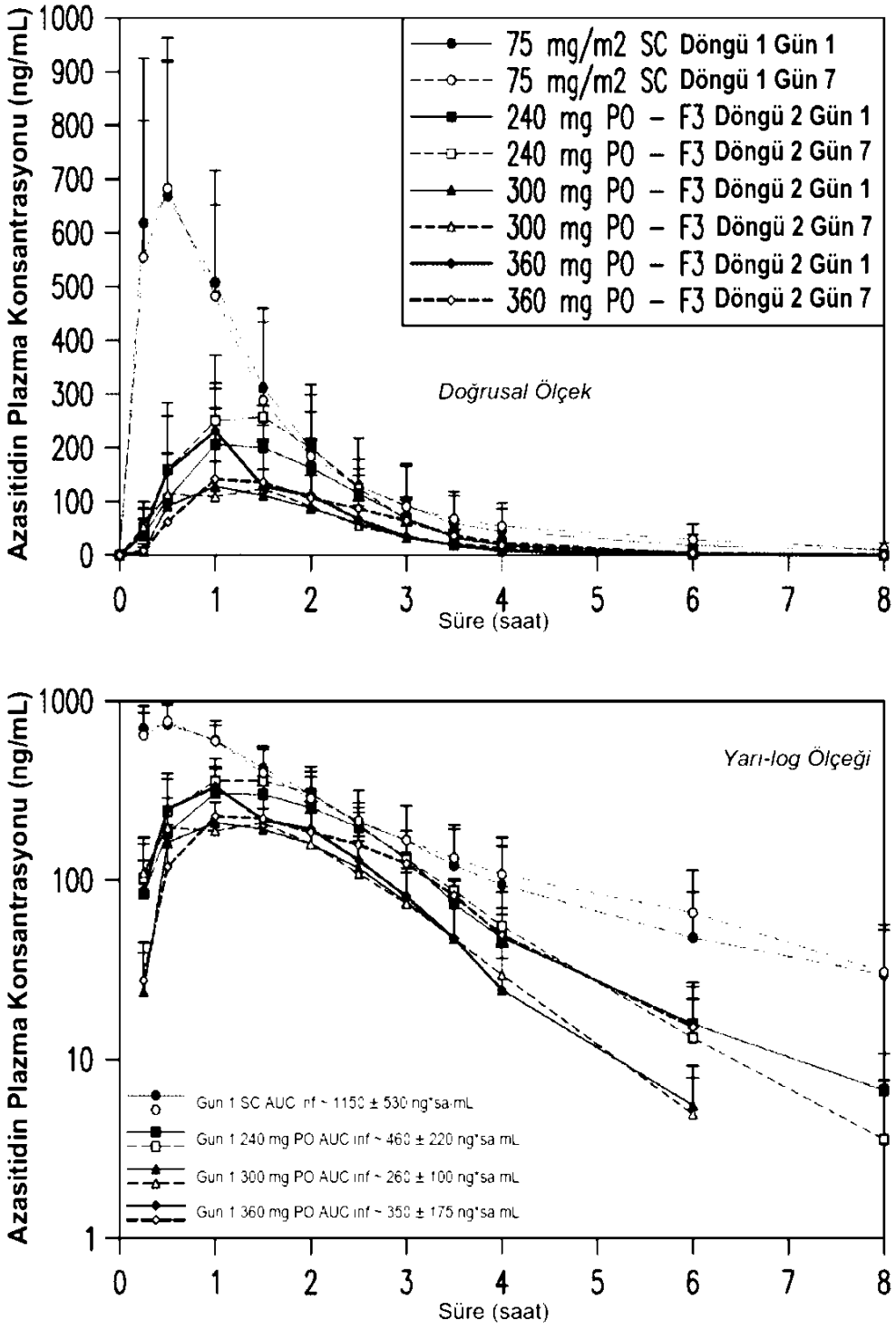
Mevcut açıklama, belirli uygulamalar ve örnekler ile bağlantılı olarak tarif edilmiştir; ancak, aksi belirtilmedikçe, hak talep edilen buluş, söz konusu spesifik uygulamalar ve örnekler ile haksız bir şekilde sınırlandırılmamalıdır.


Tarama:
Azasitidin
Silişleşmiş Mikrokristalin Selüloz
Mannitol
Krospovidon
Magnezyum Stearat
Erimiş Vitamin E TPGS
Yaklaşık %33 Silisleşmiş Mikrokristalin Selüloz Ekleme
Soğutma ve Tarama
Bir V Tipi Karıştırıcıda:
Azasitidin
Vitamin E TPGS-Silisleşmiş Mikrokristalin Selüloz
Silisleşmiş Mikrokristalin Selüloz
Mannitol
Krospovidon
V Tipi Karıştırıcıya Magnezyum Stearat Ekleme ve Karıştırma
Tablet Çekirdeklerini Sıkıştırma
Hidroksipropil Selülozu Etanol İçinde Dağıtma
Tabletleri Bir Kaplama Kabında Hedef Ağırlığa Gelecek Şekilde Sızdırmaz Kaplama
Eudragit ve Trietil Sitratı İzopopanol - Aseton İçerisinde Dağıtma
Tabletleri Bir Kaplama Kabında Hedef Ağırlığa Gelecek Şekilde Enterik Kaplama
Nihai Tabletleri Ambalajlama ve Etiketleme

ŞEKİL 1

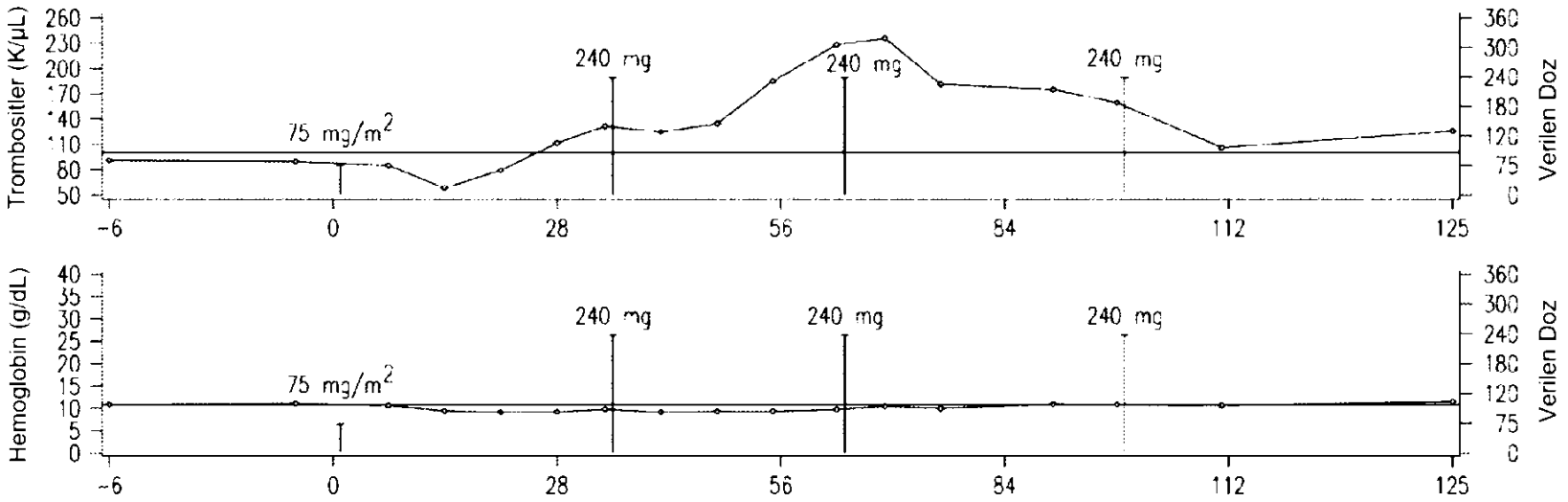

Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
75 mg/m2 SC (n=18) Döngü 1 Gün 1
75 mg/m2 SC (n=18) Döngü 1 Gün 1
Doğrusal Ölçek
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Süre (saat)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
1000
100
10
1
75 mg/m2 SC (n=18) Döngü 1 Gün 1
75 mg/m2 SC (n=18) Döngü 1 Gün 1
Yarı-log Ölçeği
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Süre (saat)

ŞEKİL 2


Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
75 mg/m2 SC Döngü 1 Gün 1
75 mg/m2 SC Döngü 1 Gün 7
240 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 1
240 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 7
300 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 1
300 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 7
360 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 1
360 mg PO – F3 Döngü 2 Gün 7
Doğrusal Ölçek
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Süre (saat)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
1000
100
10
1
Yarı-log Ölçeği
Gün 1 SC AUC inf ~ 1150 ± 530 ng*sa/mL
Gün 1 240 mg PO AUC inf ~ 460 ± 220 ng*sa mL
Gün 1 300 mg PO AUC inf ~ 260 ± 100 ng*sa mL
Gün 1 360 mg PO AUC inf ~ 350 ± 175 ng*sa mL
0 1 2 3 4 5 6 7 8
Süre (saat)

ŞEKİL 3

Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği
Hasta Profili: Denek= 02008 Cinsiyet= Erkek Yaş= 80 Irk= Beyaz Tanı= MDS

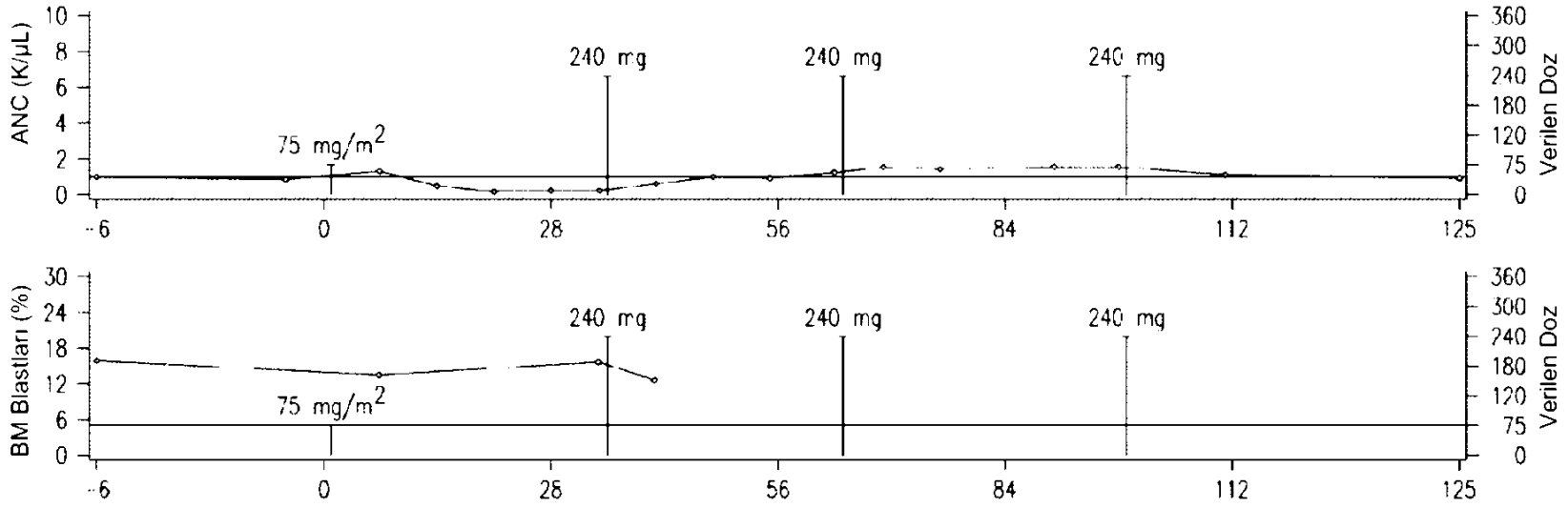


İlk Dozdan İtibaren Günler

Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

ŞEKİL 4A

Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği
Hasta Profili: Denek= 02008 Cinsiyet= Erkek Yaş= 80 Irk= Beyaz Tanı= MDS



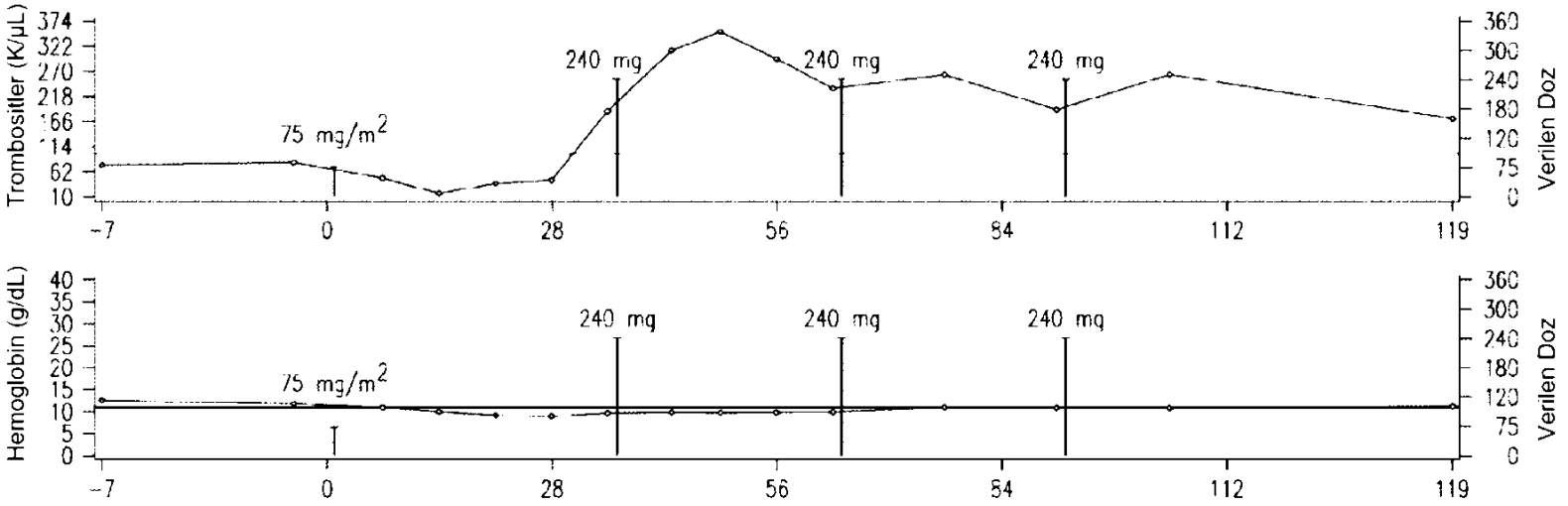
İlk Dozdan İtibaren Günler

Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

ŞEKİL 4B

Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği

Hasta Profili: Denek= 02007 Cinsiyet= Erkek Yaş= 75 Irk= Beyaz Tanı= Mevcut değil

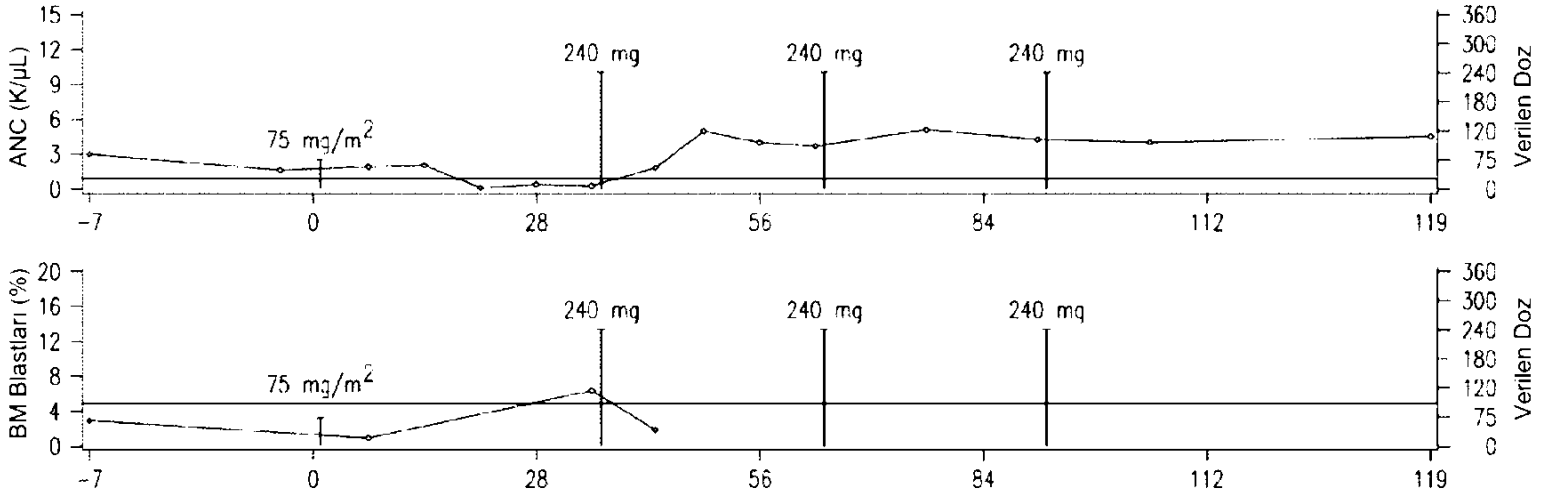


İlk Dozdan İtibaren Günler

Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

ŞEKİL 5A

Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği
Hasta Profili: Denek= 02007 Cinsiyet= Erkek Yaş= 75 Irk= Beyaz Tanı= Mevcut değil



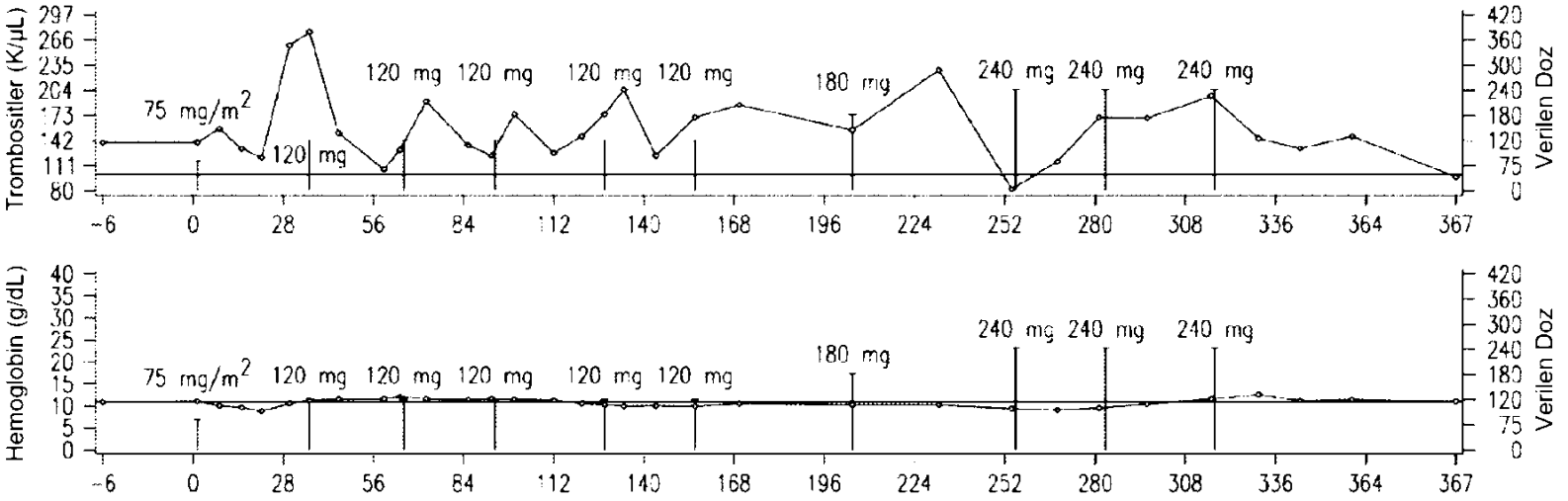
İlk Dozdan İtibaren Günler

Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

ŞEKİL 5B

Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği

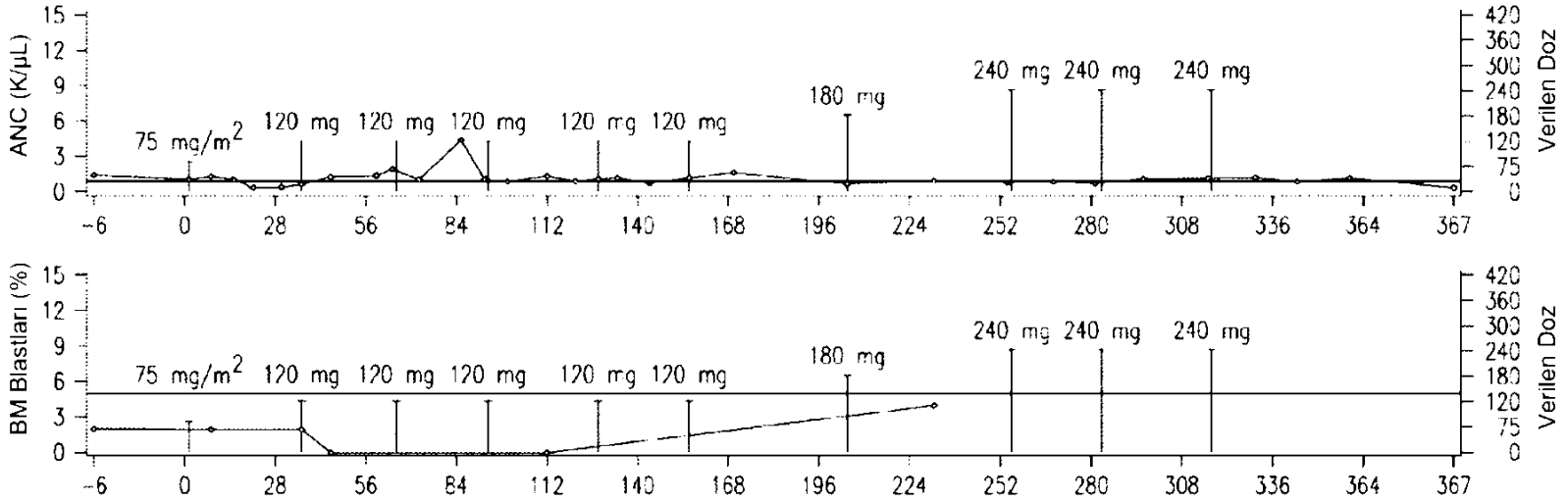
Hasta Profili: Denek= 02004 Cinsiyet= Erkek Yaş= 60 Irk= Beyaz Tanı= MDS



Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

ŞEKİL 6A

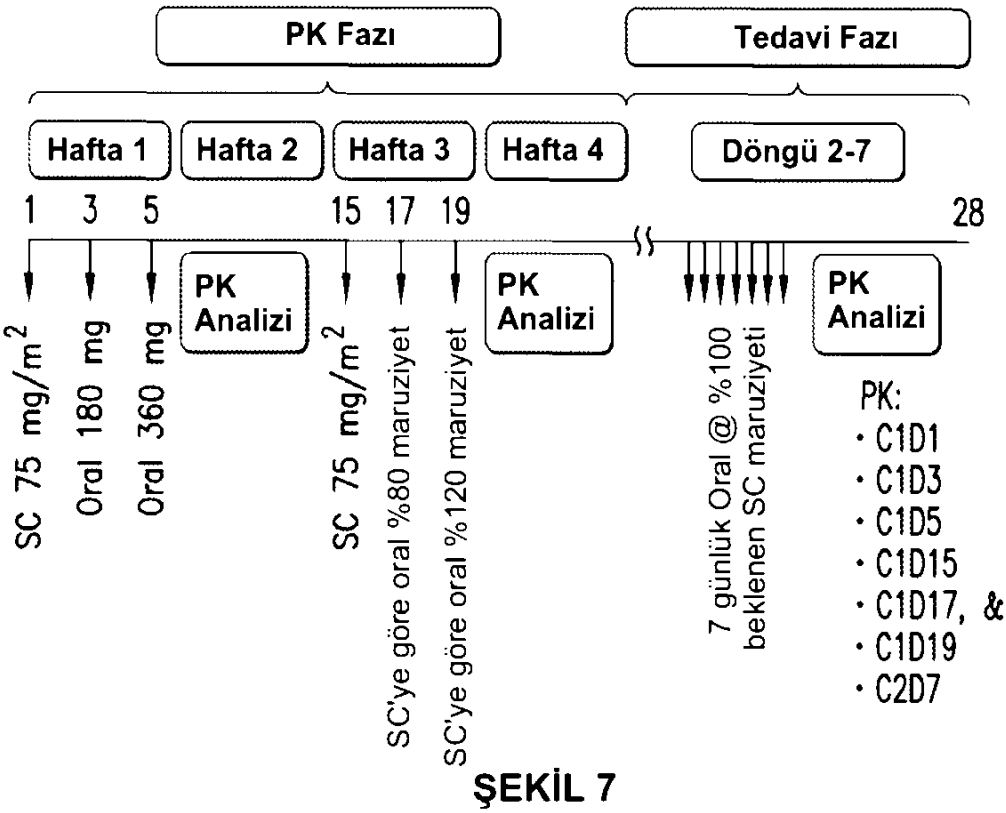
Zamana Karşı Hücre Sayımlarının Grafiği
Hasta Profili: Denek= 02004 Cinsiyet= Erkek Yaş= 60 Irk= Beyaz Tanı= MDS



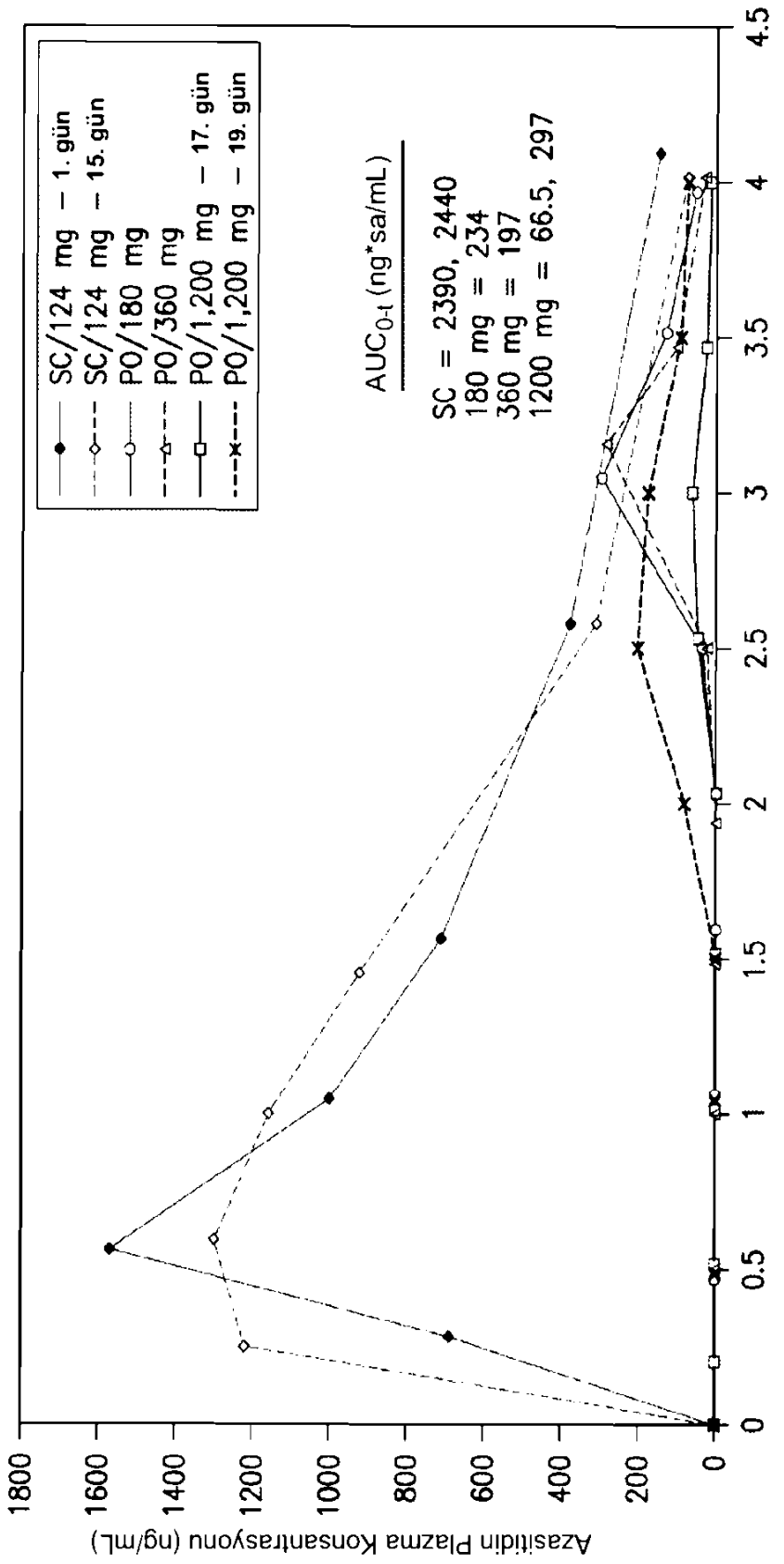
İlk Dozdan İtibaren Günler

Not(lar): P= Trombosit transfüzyonu, R= RBC transfüzyonu, Araç çizgileri, tedavi döngülerinin başlangıcını temsil eder. 1K/µL = 1 κ/cmm.

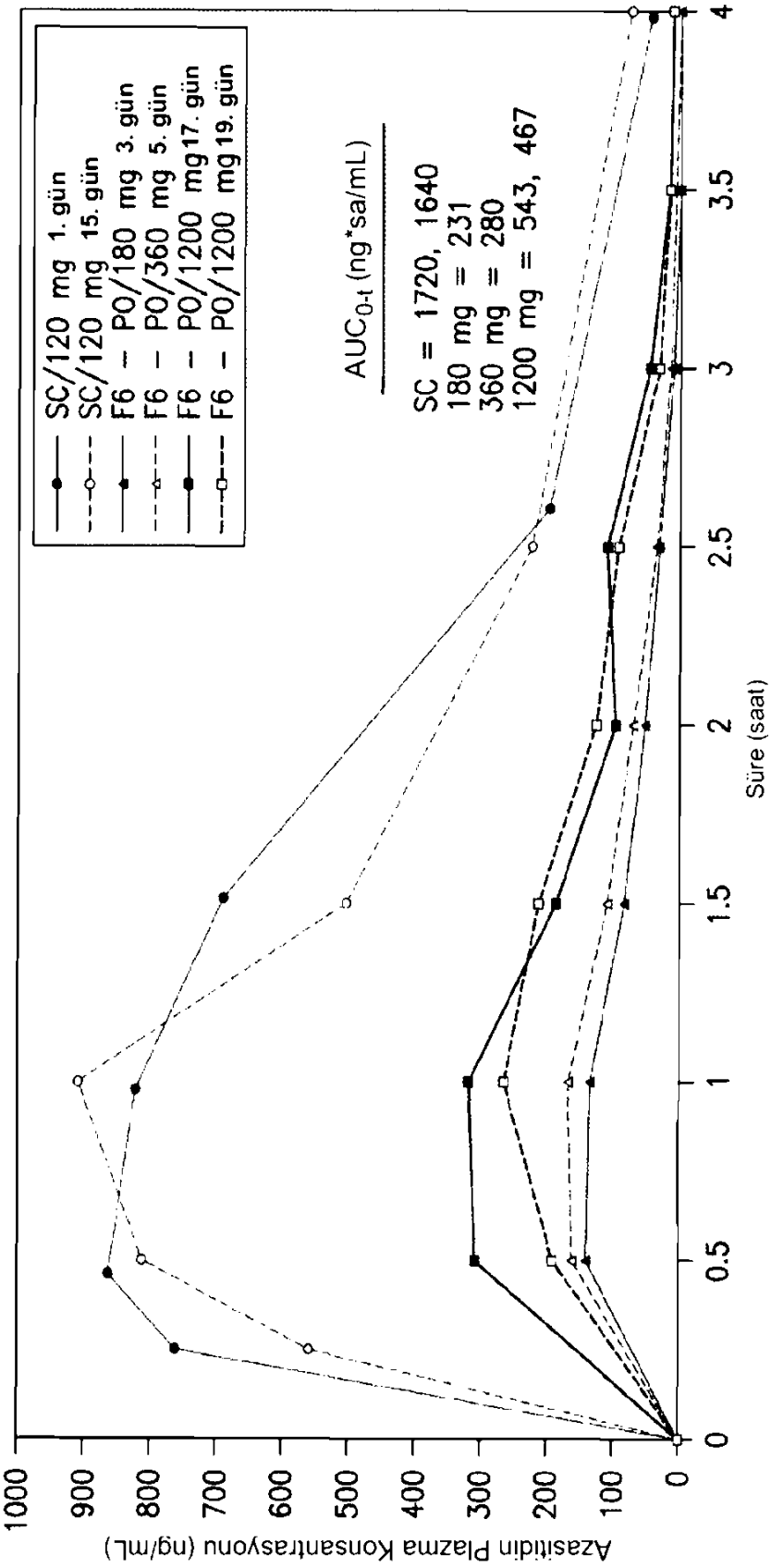
ŞEKİL 6B


PK Fazı
Tedavi Fazı
Hafta 1
Hafta 2
Hafta 3
Hafta 4
Döngü 2-7
1
3
5
15
17
19
28
SC 75 mg/m2
Oral 180 mg
Oral 360 mg
PK Analizi
SC 75 mg/m2
SC'ye göre oral %80 maruziyet
SC'ye göre oral %120 maruziyet
PK Analizi
7 günlük Oral @ %100 beklenen SC maruziyeti
PK Analizi
PK:
• C1D1
• C1D3
• C1D5
• C1D15
• C1D17, &
• C1D19
• C2D7

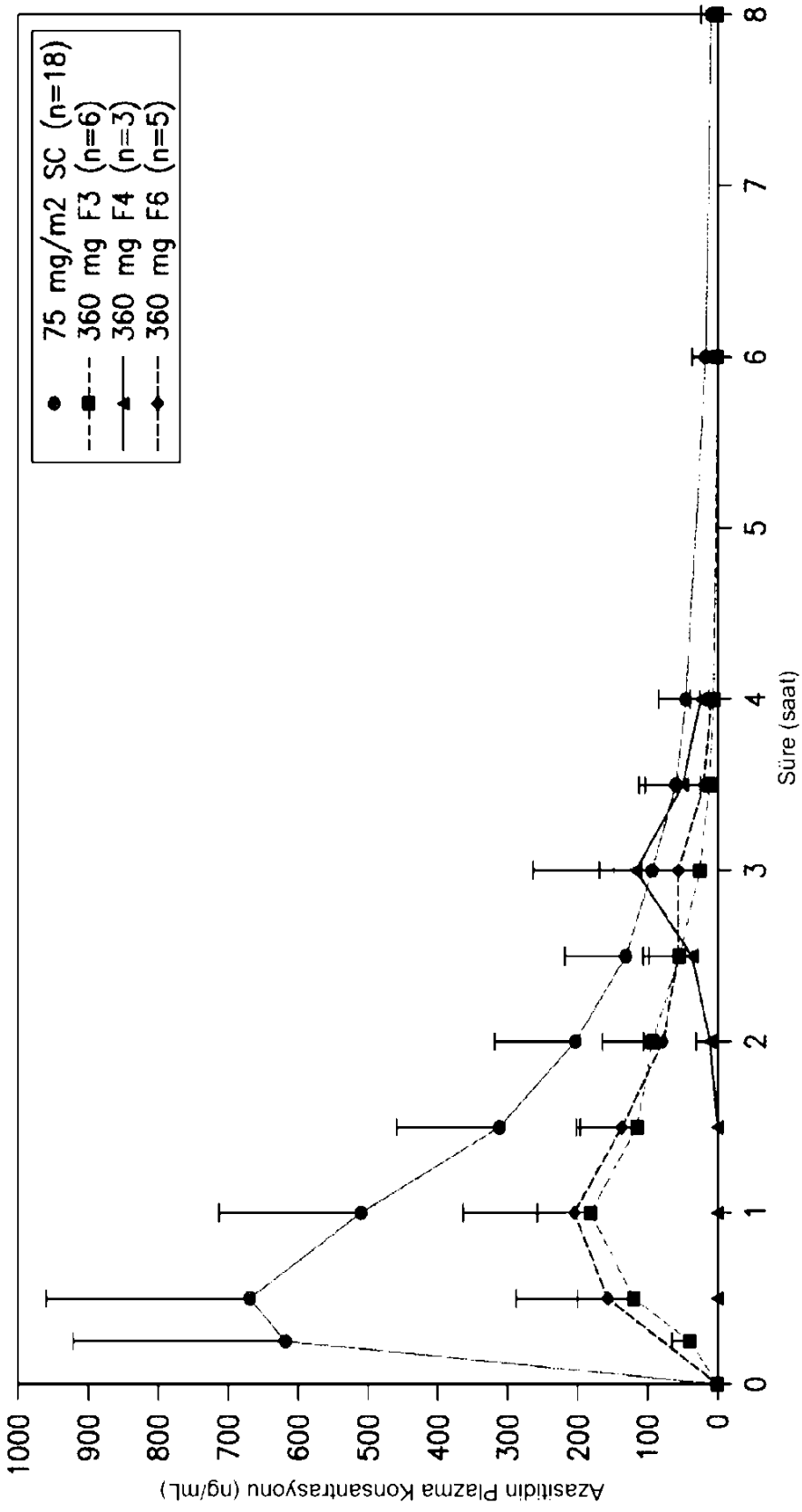
ŞEKİL 7


SC/124 mg – 1. gün
SC/124 mg – 15. gün
PO/180 mg
PO/360 mg
PO/1,200 mg – 17. gün
PO/1,200 mg – 19. gün
AUC0-t (ng*sa/mL)
SC = 2390, 2440
180 mg = 234
360 mg = 197
1200 mg = 66.5, 297
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
Süre (saat)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5

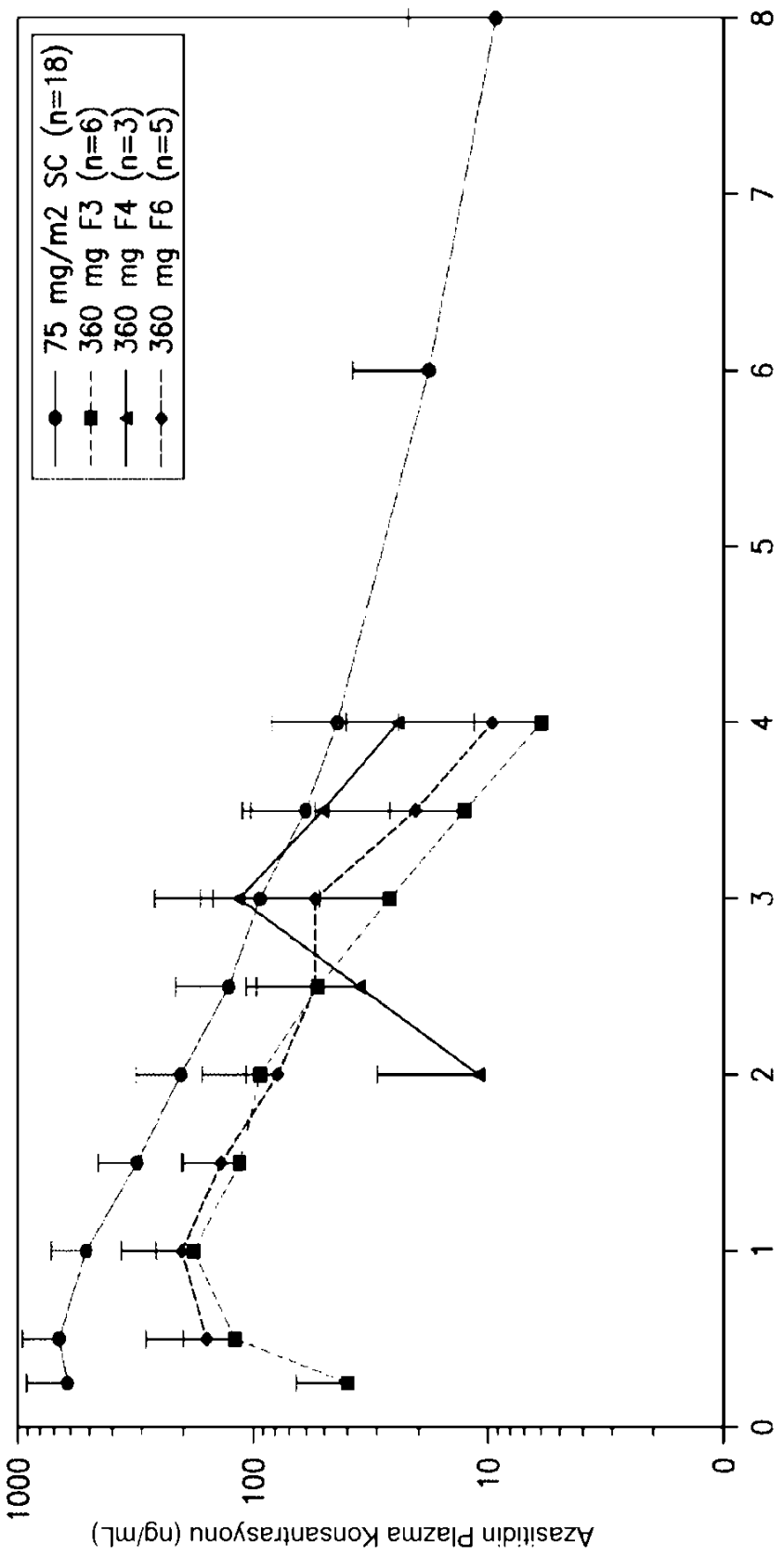
ŞEKİL 8


SC/120 mg 1. gün
SC/120 mg 15. gün
F6 – PO/180 mg 3. gün
F6 – PO/360 mg 5. gün
F6 – PO/1200 mg 17. gün
F6 – PO/1200 mg 19. gün
AUC0-t (ng*sa/mL)
SC = 1720, 1640
180 mg = 231
360 mg = 280
1200 mg = 543, 467
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
Süre (saat)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4

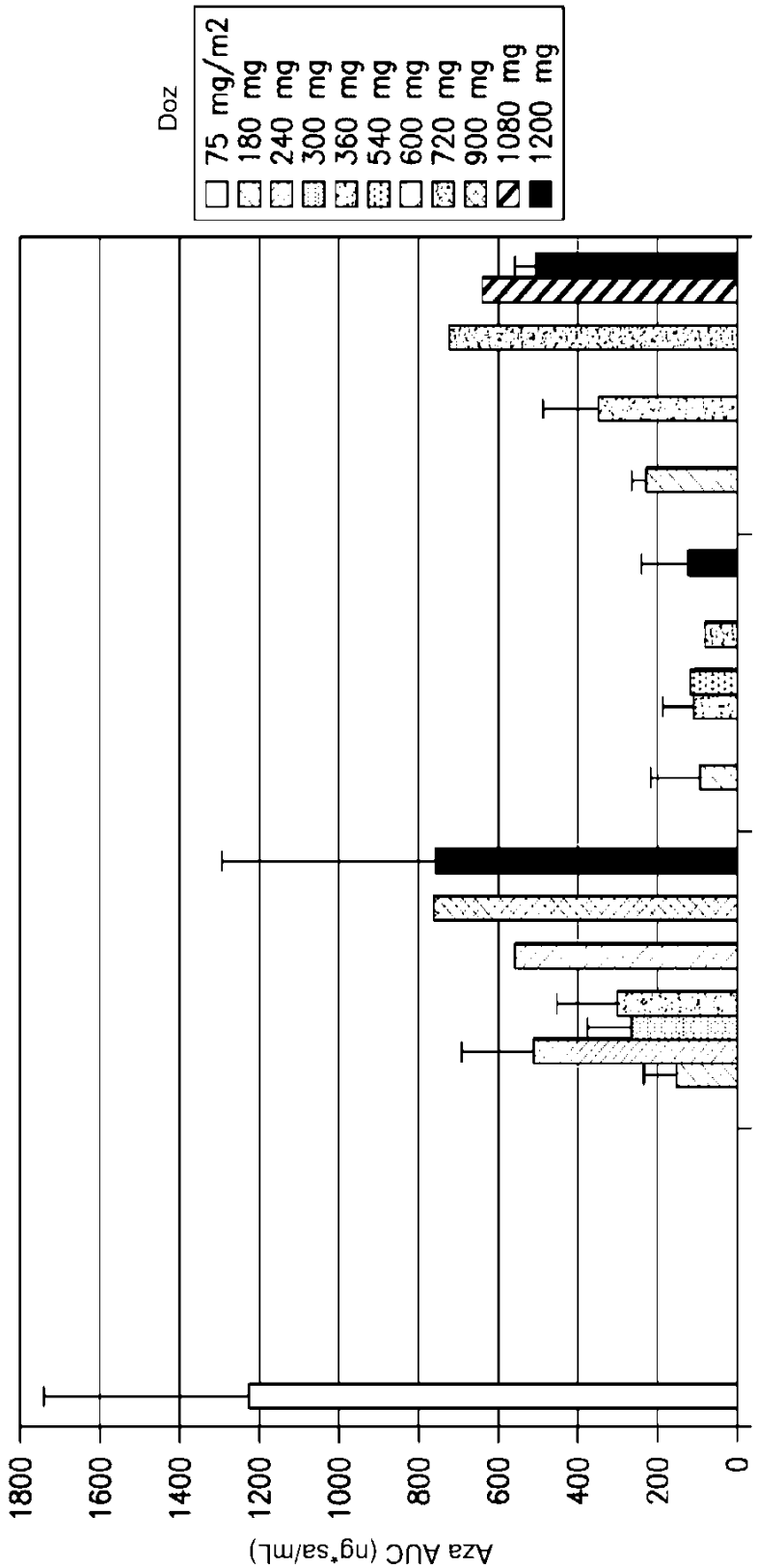
ŞEKİL 9


75 mg/m2 SC (n=18)
360 mg F3 (n=6)
360 mg F4 (n=3)
360 mg F6 (n=5)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
Süre (saat)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
0
1
2
3
4
5
6
7
8

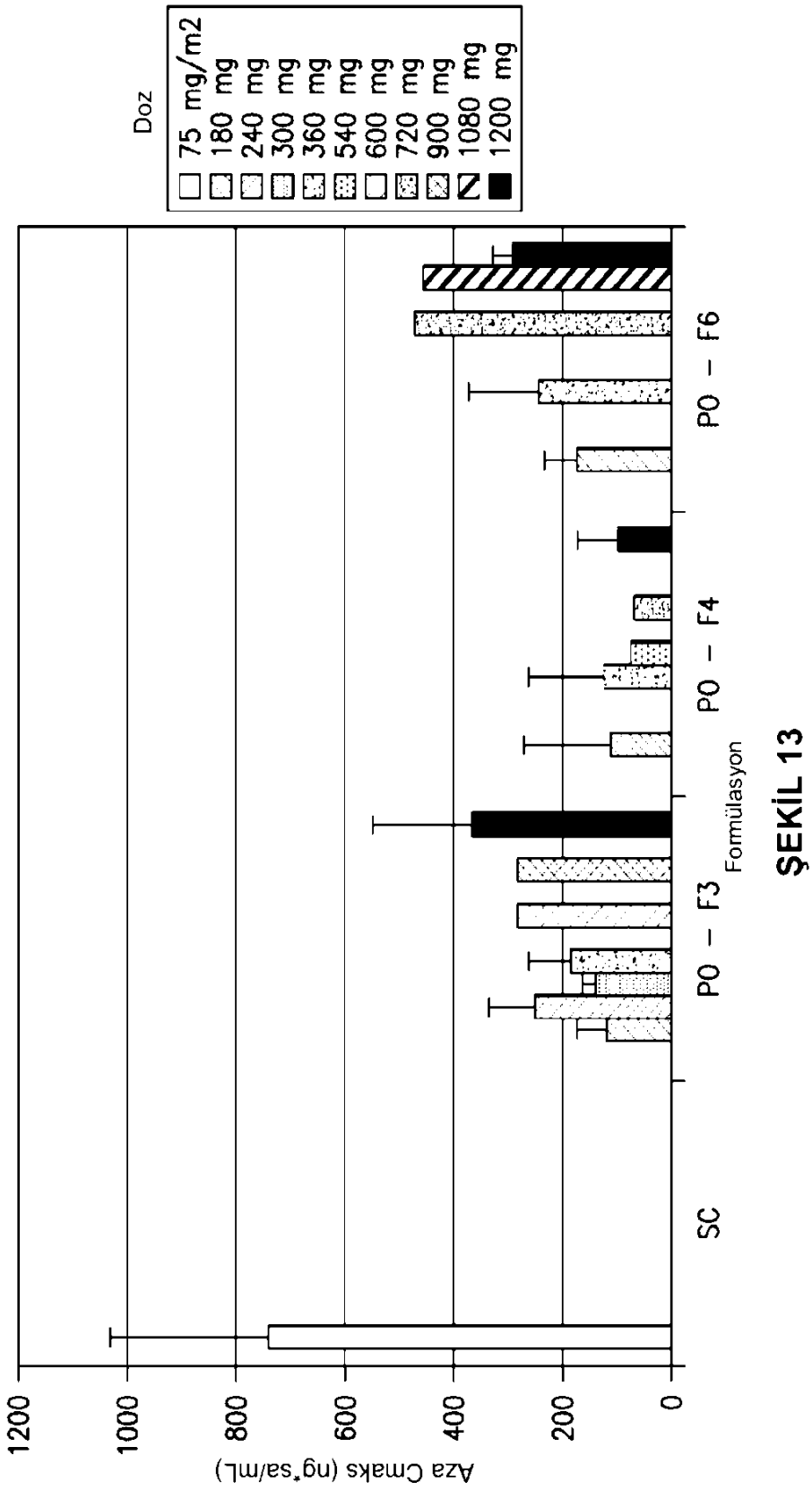
ŞEKİL 10


75 mg/m2 SC (n=18)
360 mg F3 (n=6)
360 mg F4 (n=3)
360 mg F6 (n=5)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonu (ng/mL)
1000
100
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Süre (saat)

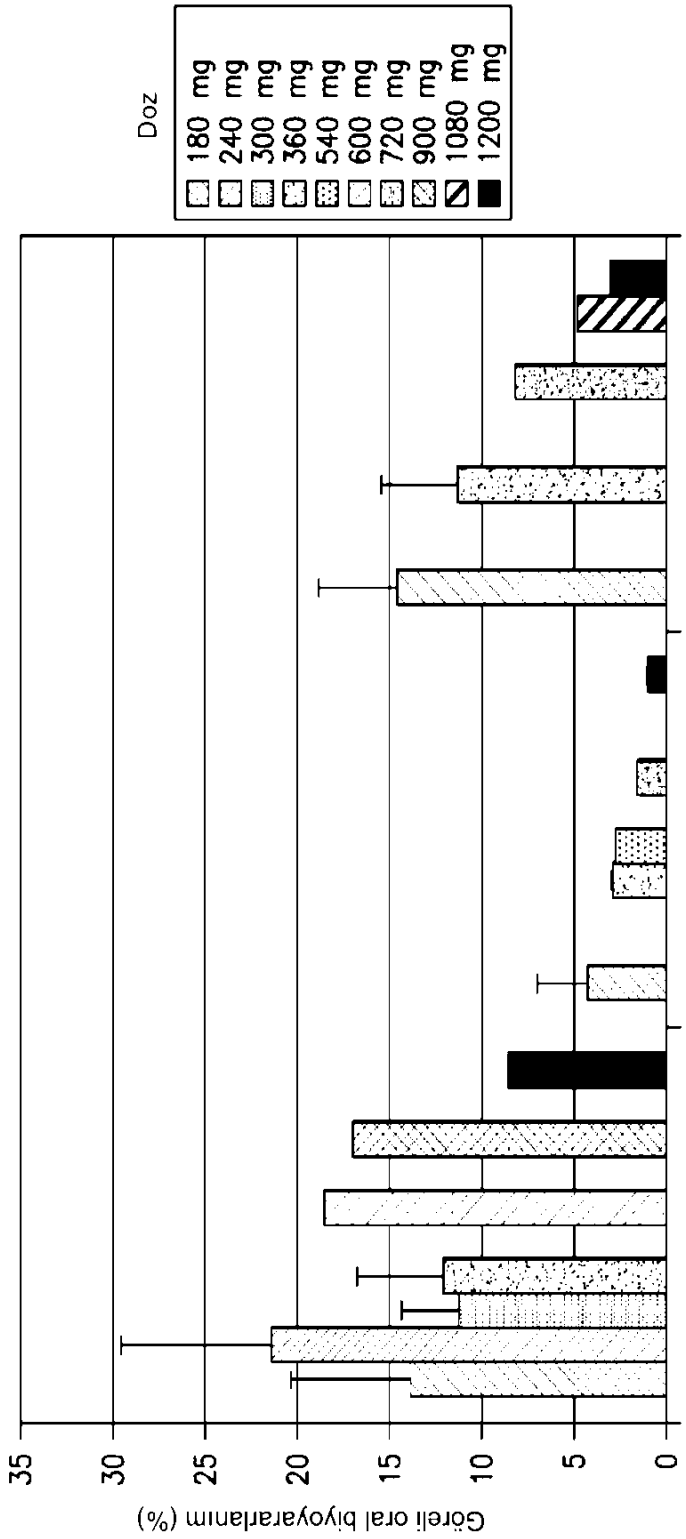
ŞEKİL 11


Doz
75 mg/m2
180 mg
240 mg
300 mg
360 mg
540 mg
600 mg
720 mg
900 mg
1080 mg
1200 mg
Aza AUC (ng*sa/mL)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
SC
PO – F3
PO – F4
PO – F6
Formülasyon

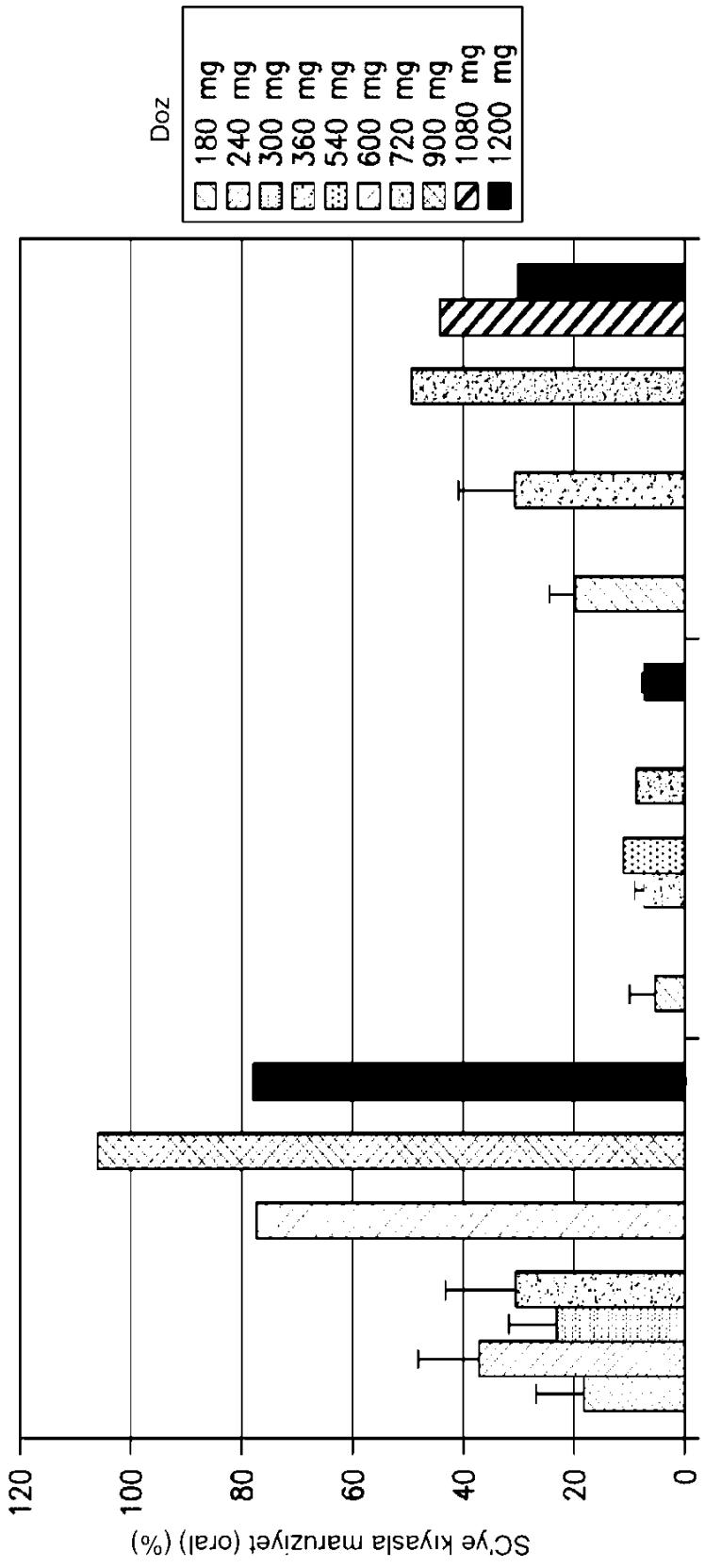
ŞEKİL 12


Doz
75 mg/m2
180 mg
240 mg
300 mg
360 mg
540 mg
600 mg
720 mg
900 mg
1080 mg
1200 mg
Aza Cmaks (ng*sa/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
SC
P0 – F3
P0 – F4
P0 – F6
Formülasyon

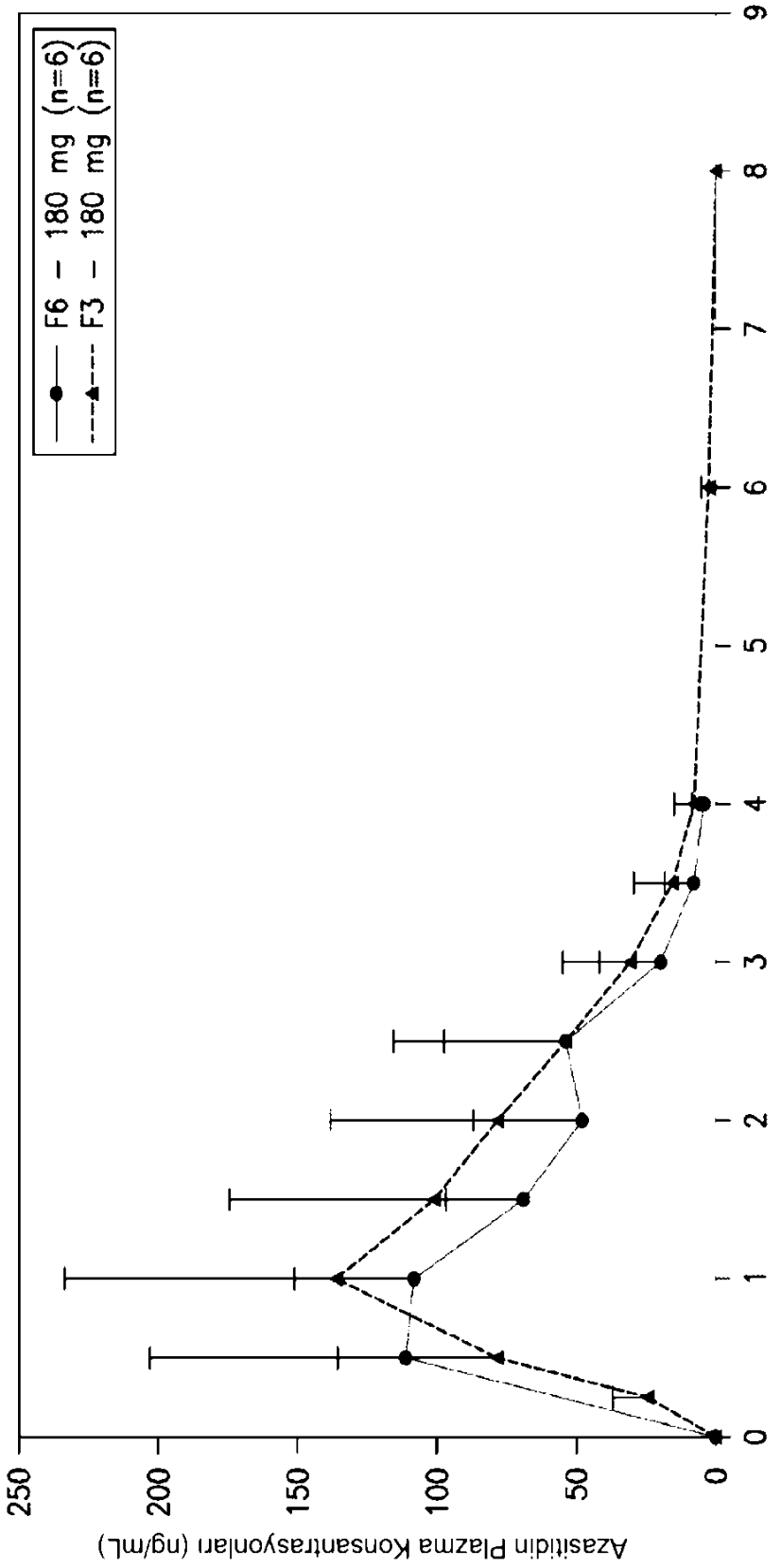
ŞEKİL 13


Doz
180 mg
240 mg
300 mg
360 mg
540 mg
600 mg
720 mg
900 mg
1080 mg
1200 mg
Göreli oral biyoyararlanım (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
P0 – F3
P0 – F4
P0 – F6
Formülasyon

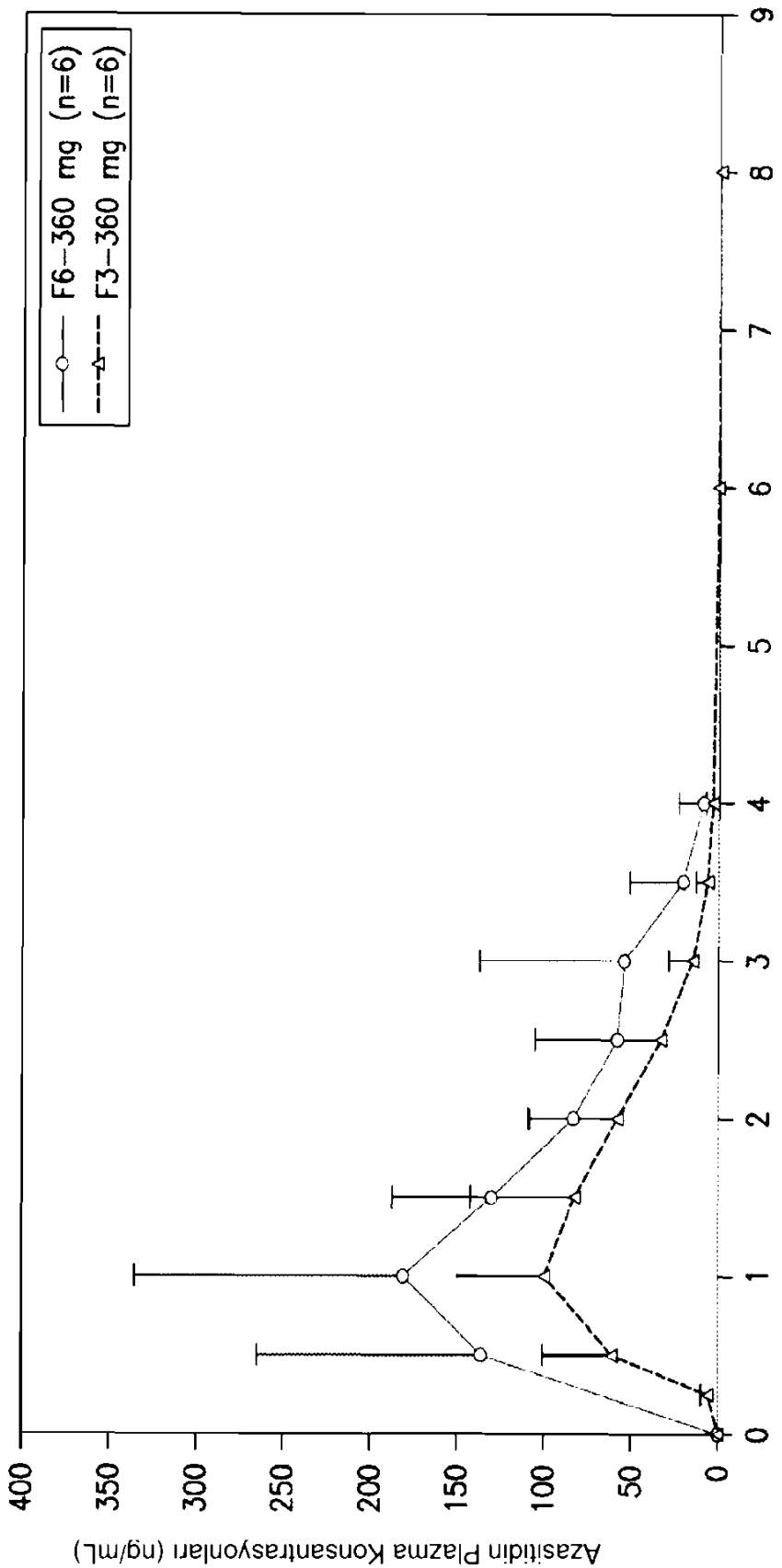
ŞEKİL 14


Doz
180 mg
240 mg
300 mg
360 mg
540 mg
600 mg
720 mg
900 mg
1080 mg
1200 mg
SC'ye kıyasla maruziyet (oral) (%)
120
100
80
60
40
20
0
P0 – F3
P0 – F4
P0 – F6
Formülasyon

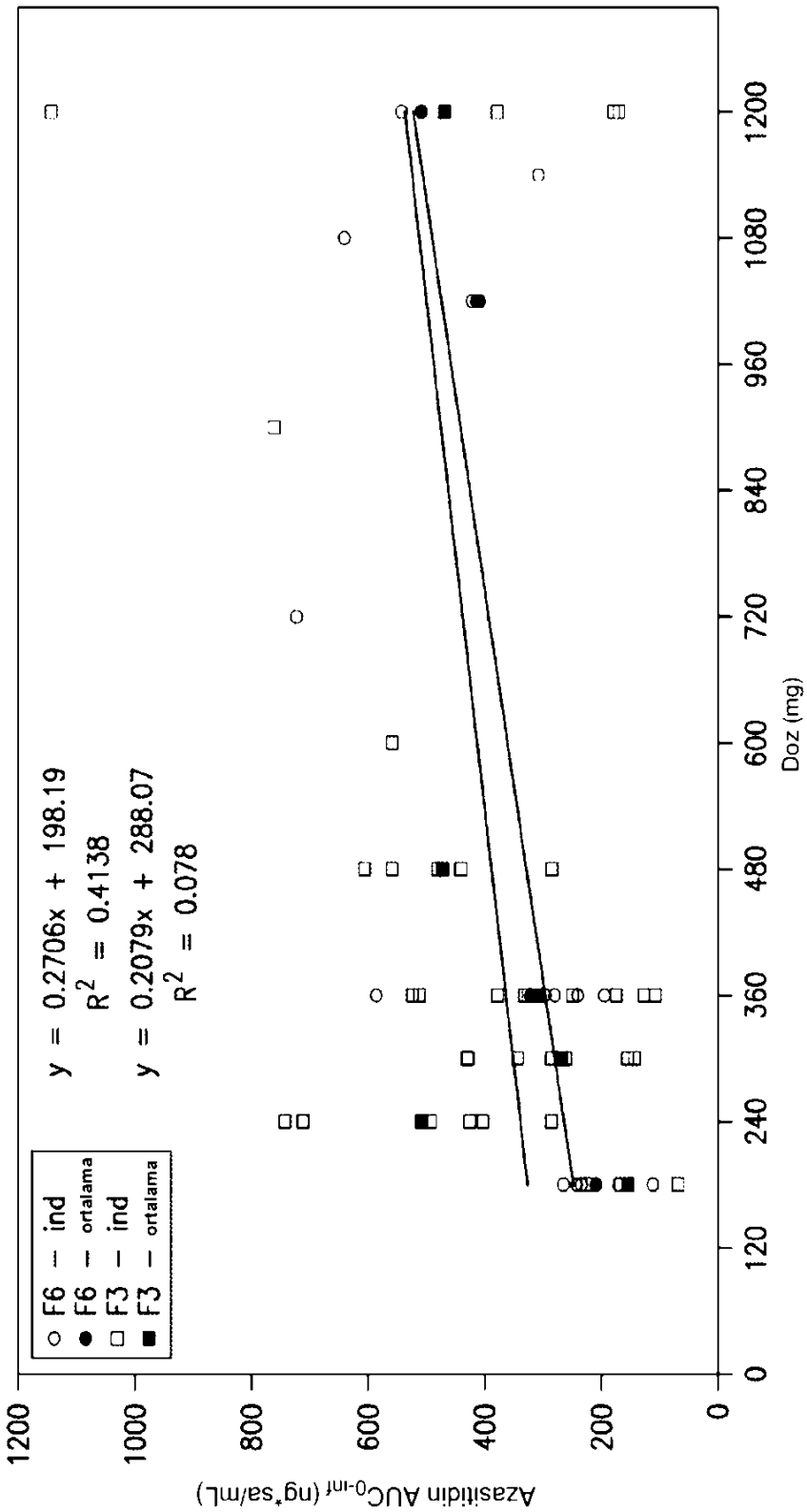
ŞEKİL 15


F6 – 180 mg (n=6)
F3 – 180 mg (n=6)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonları (ng/mL)
Süre (saat)
0
50
100
150
200
250
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

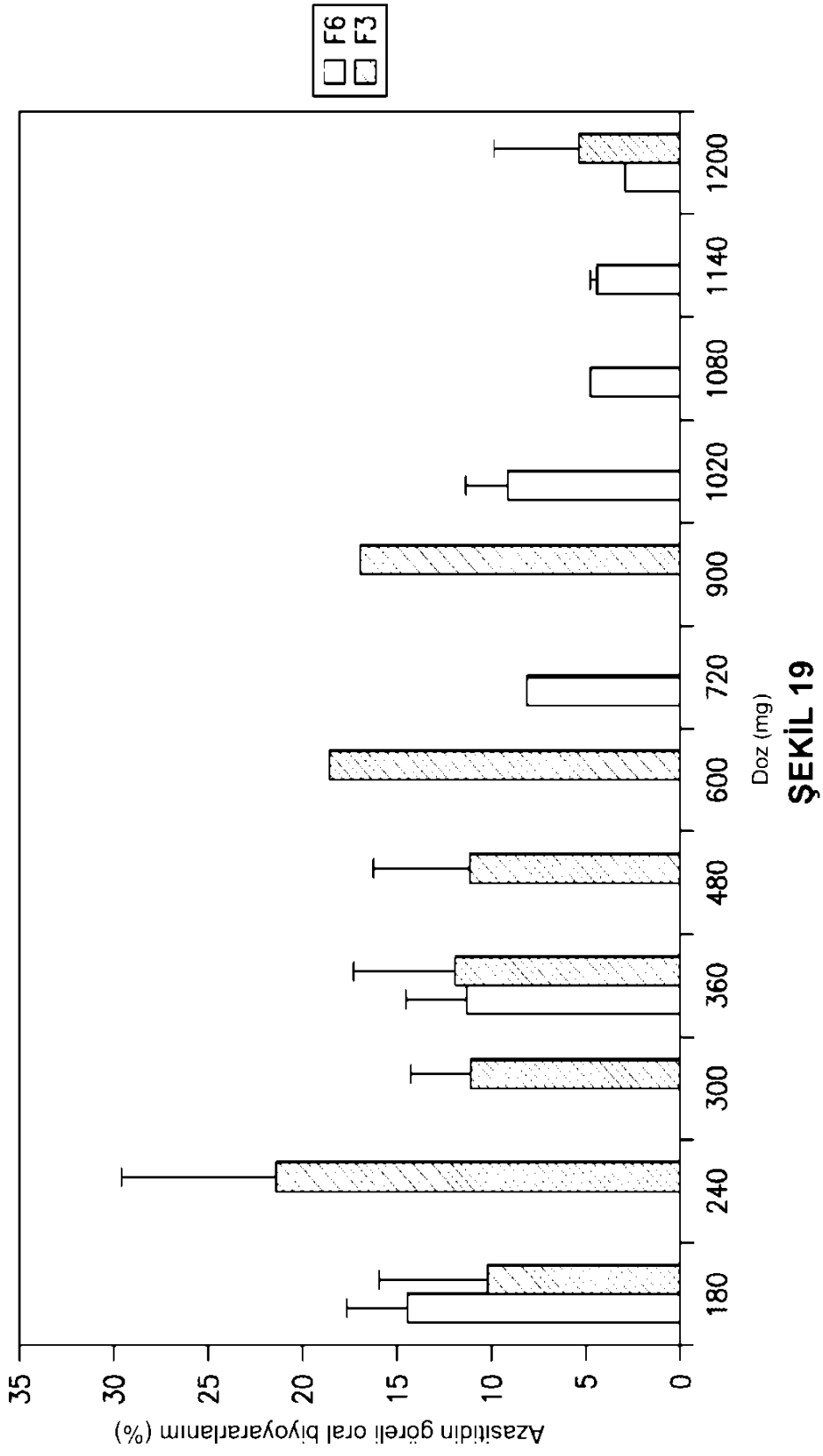
ŞEKİL 16


F6–360 mg (n=6)
F3–360 mg (n=6)
Azasitidin Plazma Konsantrasyonları (ng/mL)
Süre (saat)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

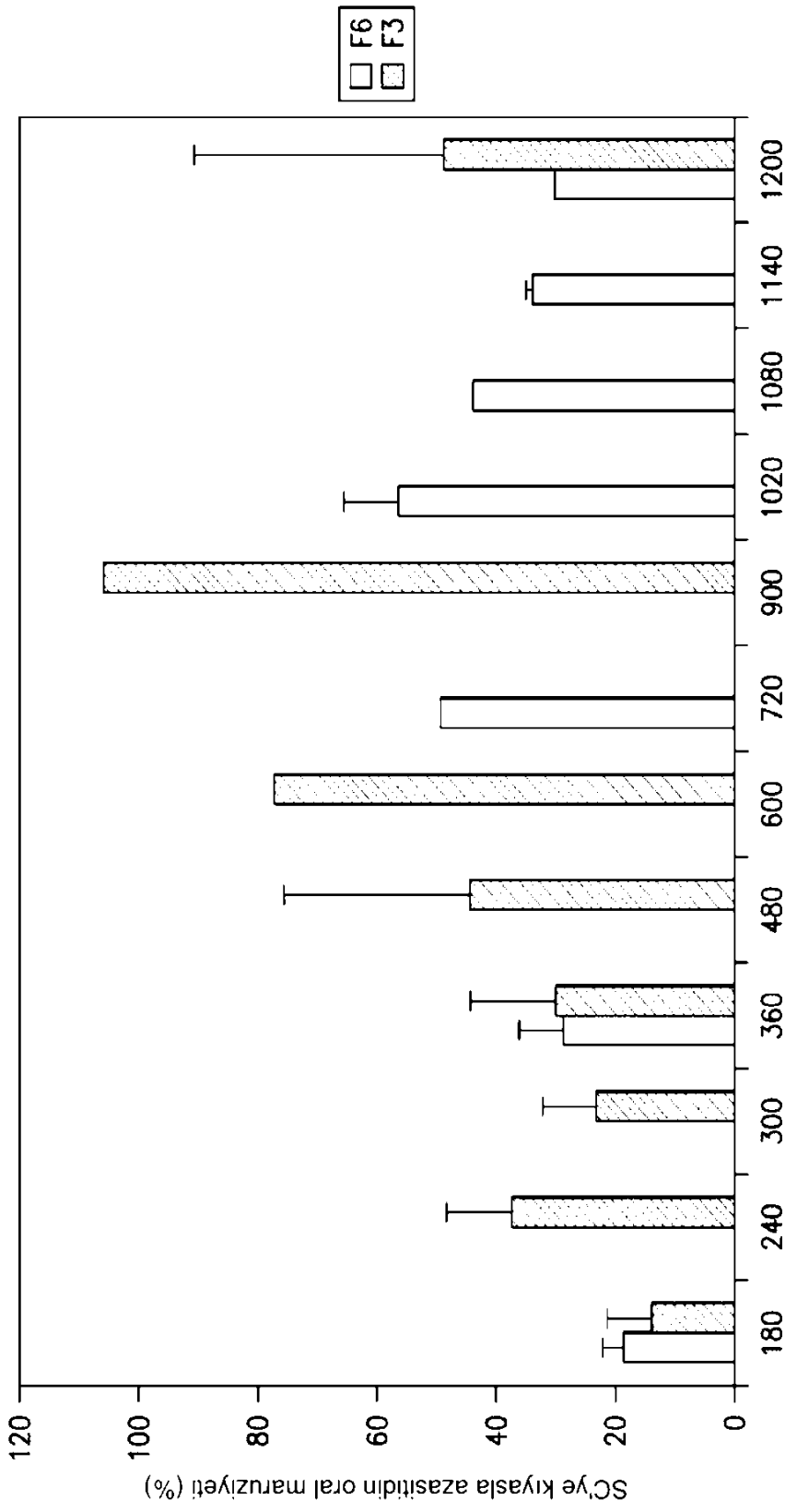
ŞEKİL 17


F6 – ind
F6 – ortalama
F3 – ind
F3 – ortalama
y = 0.2706x + 198.19
R2 = 0.4138
y = 0.2079x + 288.07
R2 = 0.078
Azasitidin AUC0-inf (ng*sa/mL)
Doz (mg)
0
200
400
600
800
1000
1200
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200

ŞEKİL 18


F6
F3
Azasitidin göreli oral biyoyararlanım (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
180
240
300
360
480
600
720
900
1020
1080
1140
1200
Doz (mg)

ŞEKİL 19


F6
F3
SC'ye kıyasla azasitidin oral maruziyeti (%)
0
20
40
60
80
100
120
180
240
300
360
480
600
720
900
1020
1080
1140
1200
Doz (mg)

ŞEKİL 20