УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125537** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2020 01624**

(22) Дата подання заявки: **13.08.2018**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **14.04.2022**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/544,346, 1713660.7**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.08.2017, 25.08.2017**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, GB**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.06.2020, Бюл.№ 12**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **13.04.2022, Бюл.№ 15**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/GB2018/052292, 13.08.2018**

(72) Винахідник(и):
Кук Ґарі (US),
Марш Саллі Луїз (GB),
Петен Стефен Джон (GB),
Роу Майкл Брайан (GB),
Йеа Крістофер Мартін (GB)

(73) Володілець (володільці):
КАЛВІСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД,
Porton Science Park, Bybrook Road, Porton Down, Wiltshire SP4 0BF, United Kingdom (GB)

(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367

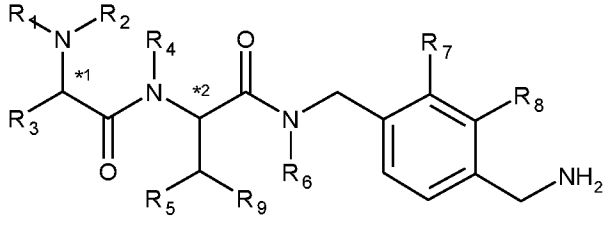
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/005045 A1, 10.01.2013
WO 2014/108685 A1, 17.07.2014

UA 125537 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ІНГІБІТОРА ПЛАЗМОВОГО КАЛІКРЕЇНУ, СПОСОБИ ЇЇ ОТРИМАННЯ (ВАРІАНТИ) І ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичних композицій водного розчину, що містять щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і активний інгредієнт, де вказаний активний інгредієнт являє собою сполуку формули I



, (I)

де R^1-R^9 є такими, як визначено в даному описі; способів отримання цих композицій і їх застосування в медицині, особливо їх застосування для лікування захворювань очей.

Галузь техніки

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій водного розчину низькомолекулярних інгібіторів плазмового калікреїну, способів їх отримання і їх застосування в медицині, особливо їх застосування для лікування захворювань очей.

Рівень техніки, до якого належить винахід

Плазмова калікреїн-кінінова система являє собою систему білків крові, яка відіграє роль в запаленні, контролю кров'яного тиску, згортанні і болю. Плазмова калікреїн-кінінова система аномально розвинена у пацієнтів з розгорненим діабетичним набряком жовтої плями. Нещодавно було опубліковано, що плазмовий калікреїн вносить внесок в дисфункцію судин сітківки у щурів з діабетом (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p. 1590-98). Більше того, введення інгібітору плазмового калікреїну ASP-440 пом'якшувало як проникність судин сітківки, так і аномалії кровотоку сітківки у щурів з діабетом. Таким чином, інгібітор плазмового калікреїну є придатним як спосіб лікування для зниження проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією і діабетичним набряком жовтої плями. Також мішенями інгібітору плазмового калікреїну можна вважати інші ускладнення діабету, такі як крововилив в мозок, нефропатія, кардіоміопатія і невропатія, всі з яких асоційовані з плазмовим калікреїном.

Синтетичні і низькомолекулярні інгібітори плазмового калікреїну описані раніше, наприклад, Garrett et al. ("Peptide aldehyde...." J. Peptide Res. 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunolpharmacology, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), and Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). Також Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) описали циклізовані пептидні аналоги, які є інгібіторами плазміну і плазмового калікреїну людини.

У даний момент єдиним селективним інгібітором плазмового калікреїну, схваленим для застосування в медицині, є екаллантид. Екаллантид складають як розчин для ін'єкцій. Він являє собою великий білковий інгібітор плазмового калікреїну, який має ризик анафілактичних реакцій. Інші інгібітори плазмового калікреїну, відомі в даній галузі, в основному є низькомолекулярними, деякі з яких включають у високій мірі полярні і іонізовані функціональні групи, такі як гуанідини або амідини. Нещодавно були описані інгібітори плазмового калікреїну, які не мають функціональних структур гуанідину або амідину. Наприклад, Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Allan et al. ("Benzylamine derivatives" WO2014/108679), and Davie et al. ("Heterocyclic derivates" WO2014/188211).

Відомо про проведення ін'єкцій інгібіторів плазмового калікреїну в скловидне тіло (наприклад, див. Evans et al. WO2013/005045), і воно дозволяє доставку інгібітору плазмового калікреїну безпосередньо в тканини ока. Однак низькомолекулярні сполуки, які дозуються як розчини і вводяться за допомогою ін'єкції в скловидне тіло, звичайно виводяться зі скловидного тіла в межах годин (наприклад, див. "Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery", Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Volume 17, Number 4, 2001, p. 393-401, і "David Maurice Prediction of Vitreal Half-Life Based on Drug Physiochemical Properties: Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationships (QSPKR)", Pharmaceutical Research, Volume 26, Number 5, 2009, p1236-1260, Chandrasekar Durairaj et al.).

У попередніх повідомленнях, що стосуються інгібіторів плазмового калікреїну, не

представлені докази збільшеної тривалості дії, наприклад, більше 7 діб, складу водного розчину, що вводиться за допомогою ін'єкції в скловидне тіло. Наприклад, Evans надав фармакокінетичні дані для однієї сполуки після ін'єкції в скловидне тіло кроликам. Однак описані дані обмежуються тільки 7 добами після дозування; не описані дані після цього моменту часу.

Ін'єкція в скловидне тіло є інвазивною процедурою і, таким чином, є бажаним знижене виведення і пролонгована дія для збільшення періоду часу між ін'єкціями. Cook et al. ("Pharmaceutical compositions" WO2014/108685) описали композиції, що містять суспендовані інгібітори плазмового калікреїну з відносно тривалим часом розчинення, таким чином, забезпечуючи відносно тривалий період часу. Однак проблемою фармацевтичних композицій, що містять суспендовані активні речовини, є те, що потрібні додаткові стадії виробничого процесу, такі як зменшення розміру частинок активного інгредієнта і контроль розподілу розміру частинок активного інгредієнта. Також існує ризик неоднорідність суспензії в складі.

Таким чином, існує потреба в фармацевтичній композиції, що містить інгібітор плазмового калікреїну, який має велику тривалість дії і не має недоліків, асоційованих з суспензією активного інгредієнта. Більше того, існує потреба в фармацевтичній композиції, яка є придатною для ін'єкції в око і має більшу тривалість дії в очних тканинах, зокрема, в сітківці.

Суть винаходу

Задачею даного винаходу є надання фармацевтичної композиції інгібітору плазмового калікреїну, яку можна вводити парентерально, і, зокрема, вводити за допомогою ін'єкції в скловидне тіло. Крім того, задачею даного винаходу є надання фармацевтичної композиції інгібітору плазмового калікреїну з відносно тривалим періодом дії, зокрема, в тканинах ока, з отриманням композицій, що вводяться менш часто, ніж було б необхідно в іншому випадку, при зберіганні достатніх рівнів інгібітору плазмового калікреїну in vivo для забезпечення передбачуваного клінічного ефекту.

Несподівано було виявлено, що фармацевтична композиція за даним винаходом, яка містить інгібітор плазмового калікреїну, і має форму водного розчину, здатна забезпечувати відносно тривалий період дії при введенні за допомогою ін'єкції в скловидне тіло. Було виявлено, що рівні активного інгредієнта в сітківці після введення фармацевтичної композиції є особливо високими.

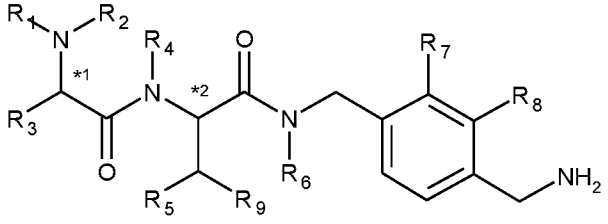
Фармацевтичні композиції водного розчину за даним винаходом є переважними відносно фармацевтичних композицій водних суспензій згідно Cook et al., оскільки водні розчини не вимагають додаткових стадій виробничого процесу, асоційованих з суспендованими активними речовинами, таких як зменшення розміру частинок активного інгредієнта і контроль розподілу розміру частинок активного інгредієнта при зберіганні тривалого періоду дії інгібітору плазмового калікреїну. Наступною перевагою фармацевтичних композицій водного розчину за даним винаходом над фармацевтичними композиціями водної суспензії згідно з Cook et al. є значно знижений ризик неоднорідності розчину порівняно з суспензією.

У рамках даної заявки вищезазначений інгібітор плазмового калікреїну далі стосується сполуки формули I, як визначено нижче і як описано в Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Ін'єкція композицій за даним винаходом в скловидне тіло приводить до повільного виведення активного інгредієнта з рідкої частини скловидного тіла. Більше того, спостерігаються особливо високі концентрації активного інгредієнта в сітківці і судинній оболонці, що підтверджує, що активний інгредієнт досягає задніх тканин ока.

Таким чином, наступною задачею винаходу є надання композиції, що забезпечує поліпшене дотримання пацієнтом режиму лікування шляхом зменшення частоти, з якою композицію необхідно вводити індивідууму.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції в формі водного розчину для парентерального введення, що містить щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і активний інгредієнт, де вказаний активний інгредієнт являє собою сполуку формули I



(I),

де:

R^1 вибраний з H, алкілу, -COалкілу, -COарилу, -COгетероарилу, -CO_2алкілу -$(CH_2)_a$OH, -$(CH_2)_b$COOR^{10}, -$(CH_2)_c$CONH$_2$, -SO_2алкілу і -SO_2арилу;

R^2 вибраний з H і алкілу;

R^3 вибраний з H, алкілу, -$(CH_2)_d$арилу, -$(CH_2)_e$гетероарилу, -$(CH_2)_f$циклоалкілу, -$(CH_2)_g$гетероциклоалкілу, -CH(циклоалкілу)$_2$ і -CH(гетероциклоалкілу)$_2$;

R^4 і R^6 незалежно вибрані з H і алкілу;

R^5 вибраний з H, алкілу, алкокси і OH;

або R^4 і R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть бути з'єднані з утворенням 5- або 6-членної азациклоалкільної структури;

R^7 і R^8 незалежно вибрані з H, алкілу, алкокси, CN і галогену;

R^9 являє собою арил або гетероарил;

R^{10} являє собою H або алкіл;

a, b, c, d, e, f і g незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

*1 і *2 означають хіральні центри;

алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що має аж до 10 атомів вуглецю (C_1-C_{10}), або розгалужений насичений вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю (C_3-C_{10}); алкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3, COOR^{11}, фтору і NR^{11}R^{12};

циклоалкіл являє собою моно- або біциклічний насичений вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю; циклоалкіл необов'язково може бути конденсований з арильною групою;

гетероциклоалкіл являє собою C-зв'язане або N-зв'язане 3-10-членне насичене моно- або біциклічне кільце, де вказане гетероциклоалкільне кільце містить, коли це можливо, 1, 2 або 3 гетероатоми, які незалежно вибрані з N, NR^{11} і O;

алкокси являє собою лінійний O-зв'язаний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6), або розгалужений O-зв'язаний вуглеводень, що має від 3 до 6 атомів вуглецю (C_3-C_6); алкокси необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, OH, CN, CF_3, COOR^{11}, фтору і NR^{11}R^{12};

арил являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил може бути необов'язково заміщений за допомогою аж до 5 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, COOR^{11}, CF_3 і NR^{11}R^{12};

гетероарил являє собою 5, 6, 9 або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, коли це можливо, 1, 2 або 3 члени кільця, які незалежно вибрані з N, NR^{11}, S і O; гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, COOR^{11}, CF_3 і NR^{11}R^{12};

R^{11} і R^{12} незалежно вибрані з H і алкілу;

і її таутомери, ізомери, стереоізомери (включаючи енантіомери, діастереоізомери і їх рацемічні і скалемічні суміші), і їх фармацевтично прийнятні солі.

Крім того, даний винахід стосується способів лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном, що включають парентеральне введення фармацевтичної композиції за винаходом ссавцеві.

Захворювання або стан, який опосередковується плазмовим калікреїном, може бути вибраний зі зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, судинної проникності сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями, оклюзії судин сітківки, спадкового ангіоневротичного набряку, діабету, панкреатиту, крововиливу в мозок, крововиливу в мозок у пацієнтів з гіперглікемією, нефропатії, кардіоміопатії, невропатії, запального захворювання кишечнику, артриту, запалення, септичного шоку, гіпотензії, злоякісної пухлини, дорослого респіраторного дистрес-синдрому, дисемінованого внутрішньосудинного згортання, згортання крові в ході хірургічної операції з штучним кровообігом і кровотечі після хірургічної операції.

Переважне захворювання або стан, який опосередковується плазмовим калікреїном, вибранbq зі зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями і оклюзії судин сітківки. Більш переважно, захворювання або стан, який опосередковується калікреїном плазми, являє собою проникність судин сітківки, асоційовану з діабетичною ретинопатією, або діабетичний набряк жовтої плями.

Короткий опис креслень

Фіг. 1: Профіль сумарна концентрація в тканині очі-час після однократної двосторонньої ін'єкції в скловидне тіло сполуки 1 на 1 добу. Дані виражені як дані для окремих очей однієї тварини на момент часу взяття зразка.

Фіг. 2 Профіль середня концентрація в тканині очі-час після двосторонньої ін'єкції в

скловидне тіло сполуки 1 кроликам на 1, 29 і 57 добу. Дані представлені як середні дані для однієї тварини на момент взяття зразка.

Фіг. 3 Профіль середня концентрація в тканині очі-час (доби 58-99) після однократної двосторонньої ін'єкції в скловидне тіло сполуки 1 мавпам на 1, 29 і 57 добу. Дані представлені як середні дані для однієї тварини на момент взяття зразка.

Детальний опис винаходу

Активний інгредієнт

Фармацевтичні композиції за винаходом являють собою водні розчини. Переважно фармацевтична композиція за винаходом задовольняє вимоги USP <788> (речовина в формі частинок в ін'єкційних формах) для ін'єкційних форм малого об'єму з об'ємом контейнера 2 мл при визначенні з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок. Допустимі межі, надані в USP <788> для ін'єкційної форми малого об'єму з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок є такими, щоб кількість присутніх частинок (справжню або обчислену) в кожному окремому протестованому одиничному зразку або в кожному протестованому об'єднаному зразку не перевищувала 3000 на контейнер для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм, і не перевищував 300 на контейнер для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 25 мкм.

Більш переважно, фармацевтична композиція за винаходом задовольняє вимоги USP <788> (речовина в формі частинок для ін'єкцій) для ін'єкційної форми великого об'єму при визначенні з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок. Допустимі межі, надані в USP <788> для ін'єкційної форми великого об'єму з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок є такими, щоб кількість присутніх частинок (справжню або обчислену) в кожному окремому протестованому одиничному зразку або в кожному протестованому об'єднаному зразку не перевищувала 12 на мл для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм, і не перевищував 2 на мл для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 25 мкм.

Більш переважно, фармацевтична композиція за винаходом задовольняє вимоги USP <789> (речовина в формі частинок в офтальмологічних розчинах) при визначенні з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок. Допустимі межі, надані в USP <789> з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок є такими, щоб кількість присутніх частинок в протестованих зразках не перевищувала 50 на мл для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 10 мкм, і не перевищував 5 на мл для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 25 мкм, і не перевищував 2 на мл для частинок, розмір яких дорівнює або перевищує 50 мкм.

Посилання на USP <788> і USP <789> в даному описі стосуються USP <788> і USP <789> в Фармакопеї США (USP) 37, NF 32.

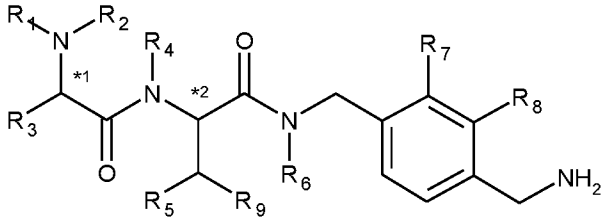
Композиції за винаходом є водними, однак вони можуть бути попередньо складені як неводний розчин або в сухій формі, яку потім можна розбавляти стерильним водним носієм (наприклад, стерильною водою, яка не містить пірогенів). У деяких варіантах здійснення композиція може бути надана як основний розчин, який далі розбавляють, наприклад, стерильною водою, яка не містить пірогенів, перед застосуванням.

Композиції за винаходом можуть бути гіпотонічними, ізотонічними або гіпертонічними. Композиції за винаходом, як правило, мають осмолярність від приблизно 250 до приблизно 350 мосмоль/кг. Наприклад, композиції можуть мати осмолярність 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 або 350 мосмоль/кг.

Композиції, як правило, мають pH від приблизно 2 до приблизно 10, наприклад pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10. Переважно, композиції мають pH від приблизно 4 до приблизно 8, наприклад, pH від приблизно 5 до приблизно 7,5. Більш переважно, композиції мають pH від приблизно 5 до приблизно 6.

Композиція за винаходом включає інгібітор плазмового калікреїну формули I як активний інгредієнт. Як правило, активний інгредієнт присутній в композиції в концентрації від приблизно 5 мкг/мл до приблизно 500 мкг/мл, або від приблизно 5 мкг/мл до приблизно 300 мкг/мл, або від приблизно 30 мкг/мл до приблизно 300 мкг/мл, або від приблизно 5 мкг/мл до приблизно 200 мкг/мл, або від приблизно 10 мкг/мл до приблизно 200 мкг/мл. У переважному варіанті здійснення активний інгредієнт присутній в композиції в концентрації від приблизно 10 мкг/мл до приблизно 200 мкг/мл. Як правило, активний інгредієнт присутній в композиції в концентрації приблизно 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 80 мкг/мл, 100 мкг/мл, 150 мкг/мл або 200 мкг/мл. Вказані концентрації стосуються концентрації вільної основи інгібітору плазмового калікреїну формули I в композиції. Вільна основа інгібітору плазмового калікреїну формули I має структуру, представлену в формулі I.

Активний інгредієнт являє собою інгібітор плазмового калікреїну формули I



(I),

де:

R^1 вибраний з H, алкілу, -COалкілу, -COарилу, -COгетероарилу, -CO_2алкілу, -$(CH_2)_a$OH, -$(CH_2)_b$$COOR^{10}$, -$(CH_2)_c$$CONH_2$, -$SO_2$алкілу і -$SO_2$арилу;

R^2 вибраний з H і алкілу;

R^3 вибраний з H, алкілу, -$(CH_2)_d$арилу, -(CH_2)егетероарилу, -$(CH_2)_f$циклоалкілу, -$(CH_2)_g$гетероциклоалкілу, -CH(циклоалкілу)$_2$ і -CH(гетероциклоалкілу)$_2$;

R^4 і R^6 незалежно вибрані з H і алкілу;

R^5 вибраний з H, алкілу, алкокси і OH;

або R^4 і R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть бути з'єднані з утворенням 5- або 6-членної азациклоалкільної структури;

R^7 і R^8 незалежно вибрані з H, алкілу, алкокси, CN і галогену;

R^9 являє собою арил або гетероарил;

R^{10} являє собою H або алкіл;

a, b, c, d, e, f і g незалежно дорівнюють 1, 2 або 3;

*1 і *2 означають хіральні центри;

алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що має аж до 10 атомів вуглецю (C_1-C_{10}), або розгалужений насичений вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю (C_3-C_{10}); алкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3, $COOR^{11}$, фтору і $NR^{11}R^{12}$;

циклоалкіл являє собою моно- або біциклічний насичений вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю; циклоалкіл необов'язково може бути конденсований з арильною групою;

гетероциклоалкіл являє собою C-зв'язане або N-зв'язане 3-10-членне насичене моно- або біциклічне кільце, де вказане гетероциклоалкільне кільце містить, коли це можливо, 1, 2 або 3 гетероатоми, які незалежно вибрані з N, NR^{11} і O;

алкокси являє собою лінійний O-зв'язаний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6), або розгалужений O-зв'язаний вуглеводень, що має від 3 до 6 атомів вуглецю (C_3-C_6); алкокси необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, OH, CN, CF_3, $COOR^{11}$, фтору і $NR^{11}R^{12}$;

арил являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил може бути необов'язково заміщений за допомогою аж до 5 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, $COOR^{11}$, CF_3 і $NR^{11}R^{12}$;

гетероарил являє собою 5, 6, 9 або 10-членне моно- або біциклічне ароматичне кільце, що містить, коли це можливо, 1, 2 або 3 члени кільця, які незалежно вибрані з N, NR^{11}, S і O; гетероарил може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, $COOR^{11}$, CF_3 і $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} і R^{12} незалежно вибрані з H і алкілу;

і її таутомери, ізомери, стереоізомери (включаючи енантіомери, діастереоізомери і їх рацемічні і скалемічні суміші), і їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення інгібітор плазмового калікреїну являє собою сполуку формули I, де:

R^1 вибраний з H, алкілу, -COалкілу, -COарилу, -CO_2алкілу, -CH_2CH_2OH, -CH_2COOR^{10}, -CH_2CONH_2, -SO_2алкілу і -SO_2арилу;

R^2 вибраний з H і алкілу;

R^3 вибраний з алкілу, -CH_2арилу, -CH_2циклоалкілу і -CH(циклоалкілу)$_2$;

R^4 і R^6 незалежно вибрані з H і алкілу;

R^5 вибраний з H, алкілу і OH;

або R^4 і R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть бути з'єднані з утворенням 5- або 6-членної азациклоалкільної структури;

R^7 і R^8 незалежно вибрані з H, F, і Cl;

R^9 являє собою арил;

R^{10} являє собою H або алкіл;

*1 і *2 означають хіральні центри;

алкіл являє собою лінійний насичений вуглеводень, що має аж до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6), або розгалужений насичений вуглеводень, що має від 3 до 6 атомів вуглецю (C_3-C_6); алкіл необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, (C_1-C_6)алкокси, OH, CN, CF_3, $COOR^{11}$, фтору і $NR^{11}R^{12}$;

циклоалкіл являє собою моно- або біциклічний насичений вуглеводень, що має від 3 до 10 атомів вуглецю;

алкокси являє собою лінійний O-зв'язаний вуглеводень, що має від 1 до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6), або розгалужений O-зв'язаний вуглеводень, що має від 3 до 6 атомів вуглецю (C_3-C_6); алкокси необов'язково може бути заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з (C_3-C_{10})циклоалкілу, OH, CN, CF_3, $COOR^{11}$, фтору і $NR^{11}R^{12}$;

арил являє собою феніл, біфеніл або нафтил; арил може бути необов'язково заміщений за допомогою аж до 5 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, $COOR^{11}$, CF_3 і $NR^{11}R^{12}$;

R^{11} і R^{12} незалежно вибрані з H і алкілу;

і її таутомери, ізомери, стереоізомери (включаючи енантіомери, діастереоізомери і їх рацемічні і скалемічні суміші), і їх фармацевтично прийнятні солі.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з H, алкілу, -COалкілу, -COарилу, $-(CH_2)_aOH$, $-(CH_2)_bCOOR^{10}$, $-(CH_2)_cCONH_2$, $-SO_2$алкілу і $-SO_2$арилу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з H, алкілу, -COалкілу, -COарилу, $-(CH_2)_aOH$, $-CH_2COOR^{10}$, $-CH_2CONH_2$, $-SO_2$алкілу і $-SO_2$арилу; де a дорівнює 1 або 2.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з H, -COарилу, -COалкілу, $-CH_2COOH$, $-SO_2Ph$ і $-SO_2CH_3$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з H, -COетилу, метилу, метилсульфонілу, -COфенілу, фенілсульфону, $-CH_2COOH$, $-CO-^i$пропілу, пропілу, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2OH$ і -COнафтилу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з -COалкілу і -COфенілу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з H, -COарилу, COгетероарилу, -COалкілу, $-CH_2COOH$, $-SO_2Ph$ і $-SO_2CH_3$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^1 вибраний з -COалкілу, COгетероарилу і -COарилу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^2 вибраний з H і метилу.

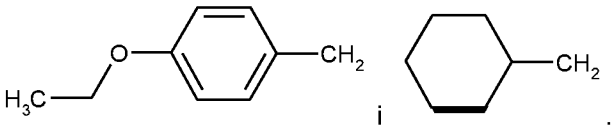
У одному варіанті здійснення винаходу R^2 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^3 вибраний з алкілу, $-(CH_2)_d$арилу, $-(CH_2)_f$циклоалкілу і $-CH(\text{циклоалкілу})_2$; де d і f незалежно дорівнюють 1 або 2.

У одному варіанті здійснення винаходу R^3 вибраний з алкілу, $-CH_2$арилу, $-CH_2$циклоалкілу і $-CH(\text{циклоалкілу})_2$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^3 вибраний з $-CH_2$арилу, $-CH_2$циклоалкілу і $-CH(\text{циклоалкілу})_2$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^3 вибраний з:



і .

У одному варіанті здійснення винаходу R^4 вибраний з H і метилу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^4 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^5 вибраний з H, алкілу і OH.

У одному варіанті здійснення винаходу R^5 вибраний з H і OH.

У одному варіанті здійснення винаходу R^5 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^4 і R^5, разом з атомами, до яких вони приєднані, з'єднані з утворенням піролідинової частини.

У одному варіанті здійснення винаходу R^4 і R^5, разом з атомами, до яких вони приєднані, з'єднані з утворенням піперидинової частини.

У одному варіанті здійснення винаходу R^6 вибраний з H і метилу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^6 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^7 вибраний з H, метилу і галогену.

У одному варіанті здійснення винаходу R^7 вибраний з H, F і Cl.

У одному варіанті здійснення винаходу R^7 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^8 вибраний з H, метилу і галогену.

У одному варіанті здійснення винаходу R^8 вибраний з H, F і Cl.

У одному варіанті здійснення винаходу R^8 вибраний з H і F.

У одному варіанті здійснення винаходу R^8 являє собою H.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 являє собою арил.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 вибраний з фенілу і нафтилу, де феніл необов'язково може бути заміщений за допомогою аж до 3 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, $COOR^{11}$, CF_3 і $NR^{11}R^{12}$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 являє собою феніл, де феніл необов'язково може бути заміщений за допомогою аж до 2 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, галогену і CF_3.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 вибраний з фенілу, 1-нафталіну, 2,4-дихлорфенілу, 3,4-дихлорфенілу, 3,4-дифторфенілу, 4-хлорфенілу, 4-трифторметилфенілу і 4-етоксифенілу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 вибраний з фенілу, гетероарилу і нафтилу, де феніл необов'язково може бути заміщений за допомогою аж до 3 замісників, які незалежно вибрані з алкілу, алкокси, OH, галогену, CN, $COOR^{11}$, CF_3 і $NR^{11}R^{12}$.

У одному варіанті здійснення винаходу R^9 вибраний з фенілу, 1-нафталіну, 3,4-дихлорфенілу, 3,4-дифторфенілу, 4-хлорфенілу, 4-фторфенілу, 3-фторфенілу, 4-трифторметилфенілу, пірид-3-ілу, пірид-2-ілу, пірид-4-ілу, бензотіофен-3-ілу, тіофен-2-ілу, тіофен-3-ілу, індол-3-ілу і тіазол-4-ілу.

У одному варіанті здійснення винаходу R^{10} являє собою H або метил.

У одному варіанті здійснення винаходу стереохімічна конфігурація біля хірального центра *1 являє собою R.

У одному варіанті здійснення винаходу стереохімічна конфігурація біля хірального центра *2 являє собою S.

У одному варіанті здійснення винаходу a дорівнює 2 і b, c, d, e, f і g дорівнюють 1.

У одному варіанті здійснення винаходу a дорівнює 2 і b, c, d, e, f, g, h, j, l і m дорівнюють 1.

У одному варіанті здійснення винаходу k дорівнює 0 або 1.

У переважних варіантах здійснення активний інгредієнт являє собою сполуку, вибрану з:

(S)-N-(4-амінометилбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]-3-фенілпропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

{(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-циклогексилетиламіно}оцтової кислоти;

(S)-N-(4-амінометил-3-фторбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]-3-фенілпропіонаміду;

(S)-N-(4-амінометил-2-хлорбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]-3-фенілпропіонаміду;

(S)-N-(4-амінометилбензил)-3-(3,4-дихлорфеніл)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]пропіонаміду;

(S)-N-(4-амінометил-3-хлорбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]-3-фенілпропіонаміду;

(S)-N-(4-амінометилбензил)-2-{[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніл]метиламіно}-3-фенілпропіонаміду;

({(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-циклогексилетил}метиламіно)оцтової кислоти;

(S)-N-(4-амінометил-3-фторбензил)-2-{[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніл]метиламіно}-3-фенілпропіонаміду;

N-[(R)-1-{[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетил]метилкарбамоїл}-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-{[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетил]метилкарбамоїл}-2-(4-етоксифеніл)етил]ізобутираміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду нафталін-1-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-хлорбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2,4-дихлорбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3,4-дифторбензаміду;

(R)-2-аміно-N-[(1S,2S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-гідрокси-2-фенілетил]-3-(4-етоксифеніл)пропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]нікотинаміду;

(2S,3S)-N-(4-амінометилбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіоніламіно]-3-гідрокси-3-фенілпропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]ізонікотинаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду тіофен-3-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду тіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду циклогексанкарбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду піридин-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти;

(R)-N-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетил]-2-(4-хлорбензолсульфоніламіно)-3-(4-етоксифеніл)пропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3-хлорбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2-хлорбензаміду

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3-трифторметилбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метилбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3,4-дихлорбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метоксибензаміду;

(S)-N-(4-амінометилбензил)-2-[(R)-3-(4-етоксифеніл)-2-(2-фенілацетиламіно-ацетиламіно)-пропіоніламіно]-3-фенілпропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-фторбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-6-метилнікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2-метилнікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2,6-дихлорнікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-5,6-дихлорнікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2,3,6-трифторізонікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3,3,3-трифторпропіонаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 2,4-диметилтіазол-5-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 2-метилтіазол-5-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-хлортіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 4-метилтіазол-5-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду фуран-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-метилтіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2-метоксіізонікотинаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-пропоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(4-хлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(4-метокси-феніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3-фторфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіофен-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіофен-3-ілетилкарбамоїл-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіазол-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-фторбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-хлорбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіофен-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду піридин-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метоксибензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-хлорбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду піридин-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метоксибензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дифторфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]ізонікотинаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду тіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-хлорбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-2-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метилбензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду піридин-2-карбонової кислоти;

(R)-N-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-2-ілетил]-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-фторбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]ізонікотинаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-фторбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду піридин-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду тіофен-2-карбонової кислоти;

(R)-N-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетил]-3-(4-етоксифеніл)-2-пропіоніламінопропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]ізонікотинаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дихлорфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3,3,3-трифторпропіонаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-хлорбензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду ізоксазол-5-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метилбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(3,4-дифторфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-хлортіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(1H-індол-3-іл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]ізонікотинаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-(2-фторфеніл)етилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-метилтіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-метилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіазол-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-аміно-тіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіазол-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-хлортіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіазол-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-4-метилбензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіазол-4-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-3-метилбензаміду;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]-2-метилбензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3,5-диметил-1H-пірол-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометил-3-метилбензилкарбамоїл)-2-піридин-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-бензо[b]тіофен-3-ілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти;

[(R)-1-{[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетил]метилкарбамоїл}-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-хлортіофен-2-карбонової кислоти;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-гідрокси-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-гідрокси-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]аміду 3-хлортіофен-2-карбонової кислоти; і

N-{(R,S)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)феніл]етил}бензаміду;

і їх фармацевтично прийнятних солей.

У особливо переважних варіантах здійснення активний інгредієнт являє собою N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензамід є інгібітором плазмового калікреїну. У більш переважному варіанті здійснення активний інгредієнт являє собою гідрохлорид N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду.

Сполуки, що використовуються в рамках винаходу, можна отримувати відповідно до відомих методик, особливо методиками, описаними Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), з використанням прийнятних матеріалів. Більше того, з використанням цих методик фахівець в даній галузі може без великих зусиль отримати додаткові сполуки, які можна використовувати в композиціях за винаходом.

Сполуки, які використовуються в рамках даного винаходу, можна виділяти в формі їх фармацевтично прийнятних солей, таких як солі, описані в даному описі. Фармацевтично прийнятною сіллю звичайно є гідрохлорид.

Ексципієнти

Композиції за даним винаходом адаптовані для парентерального введення. Зокрема, композиції за даним винаходом можуть бути адаптовані для ін'єкції в око. Більш конкретно, композиції за даним винаходом можуть бути адаптовані для ін'єкції в скловидне тіло.

Композиції за винаходом включають один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Термін "ексципієнт" використовують в даному описі для опису будь-якого інгредієнта, відмінного від активного інгредієнта, який може додавати або функціональну (наприклад, прохідність через голку, підвищення стабільності, контроль швидкості вивільнення лікарського засобу) і/або нефункціональну (наприклад, технологічна добавка або розріджувач) характеристику складам. Вибір ексципієнта в основному залежить від таких чинників, як конкретний шлях введення, ефект ексципієнта на розчинність і стабільність, і природа дозованої форми.

Композиції за винаходом включають щонайменше один буфер. Використання буфера може мінімізувати відхилення pH, що може підвищувати стабільність і/або поліпшувати переносимість композиції індивідуумом при введенні. Прийнятні буфери, які можуть бути використані в композиціях за винаходом, включають гістидин, ацетат, цитрат, какодилат, біс-тріс, малеат, піперазин, MES (2-(N-морфоліно)етансульфонова кислота), тартрат, лактат; сукцинат; сульфат; фосфат; аланін; імідазол; аргінін і аспарагін. Як правило, буфер вибраний з гістидину, малеату і цитрату. Переважно буфер являє собою гістидин. Значення pH буфера звичайно складає від приблизно 2 до приблизно 10, наприклад, приблизно pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10. Як правило, pH буфера складає від приблизно 4 до приблизно 8. Переважно, pH буфера складає від приблизно 5 до приблизно 7,5. Більш переважно, pH буфера являє собою pH від приблизно 5 до приблизно 6. В деяких варіантах здійснення буфер не є PBS (фосфатно-сольовий буфер).

pH буфера можна коректувати доданням кислоти або основи. Наприклад, pH буфера можна коректувати з використанням хлористоводневої кислоти. Буфери, що згадуються в даному описі, також включають солі буферів. Наприклад, гістидиновий буфер включає буфер на основі гідрохлориду гістидину.

Композиції за винаходом містять буфер в кількості від приблизно 0,0001 % до приблизно 1 %, або від приблизно 0,001 % до приблизно 0,32 %, необов'язково від приблизно 0,01 % до приблизно 0,16 %. Переважно, композиції за винаходом містять буфер в кількості від приблизно 0,01 % до приблизно 0,08 % по масі композиції. Як правило, композиції за винаходом містять буфер в кількості приблизно 0,01 %, 0,02 %, 0,03 % або 0,04 % по масі композиції.

Композиції за винаходом включають щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність. Використання неіонного засобу, який забезпечує тонічність, дозволяє контроль осмолярності композиції. Неіонний засіб, який забезпечує тонічність, як правило, являє собою вуглевод і переважний цукор. Неіонний засіб, який забезпечує тонічність, може бути вибраний з групи, яка включає гліцерин; цукор, наприклад, глюкозу, маніт, сорбіт, трегалозу, декстрозу, лактозу, мальтозу, фруктозу, сахарозу і інозит; гідроксіетилкрохмаль, наприклад, гетакрохмаль і пентакрохмаль. Неіонний засіб, який забезпечує тонічність, як правило, являє собою декстрозу або трегалозу. Переважно, неіонний засіб, який забезпечує тонічність, являє собою трегалозу.

Композиції за винаходом можуть бути вільними або по суті вільними від сольового розчину.

Композиції за винаходом переважно вільні від фосфатно-сольового буфера.

Композиції за винаходом можуть містити гістидин як буфер і декстрозу або трегалозу як неіонний засіб, який забезпечує тонічність, і необов'язково можуть бути вільними або по суті вільними від фосфатно-сольового буфера.

Композиції за винаходом можуть бути гіпотонічними, ізотонічними або гіпертонічними. Може бути бажаним, щоб композиція для ін'єкції в скловидне тіло була ізотонічною для скловидного тіла, тобто мала ту ж ефективну осмолярність, що і скловидне тіло, щоб не порушити баланс водянистої вологи скловидного тіла і оточуючих тканин.

Композиції за винаходом містять неіонний засіб, який забезпечує тонічність, в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 30 % по масі композиції, наприклад, приблизно 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2,5 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % або 30 % по масі композиції. Як правило, композиції за винаходом містить неіонний засіб, який забезпечує тонічність, в кількості від приблизно 1 % до приблизно 20 %, або від приблизно 5 % до приблизно 15 %, або від приблизно 7 % до приблизно 12 % по масі композиції, або від приблизно 8 % до приблизно 10 % по масі композиції. Як правило, композиції за винаходом містять неіонний засіб, який забезпечує тонічність, в кількості приблизно 8 %, 9 % або 10 % по масі композиції.

Композиції за винаходом, як правило, мають осмолярність від приблизно 250 до приблизно 350 мосмоль/кг. Наприклад, композиції можуть мати осмолярність 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 або 350 мосмоль/кг. Кваліфікованому фахівцеві буде зрозуміло, що кількість використовуваного неіонного засобу, який забезпечує тонічність, може варіюватися залежно від конкретного вибору засобу і від інших компонентів в композиції.

Композиція може включати неіонну поверхнево-активну речовину, таку як складні ефіри карбонових кислот, складні ефіри поліетиленгліколів, гліколеві складні ефіри жирних кислот, етоксиловані аліфатичні спирти, поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену, складні ефіри сорбіту, етоксиловані похідні складного ефіру сорбіту, гліколеві складні ефіри жирних кислот і полоксамери. Поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену включають складні ефіри жирних кислот і поліоксіетиленсорбітану, які також називають полісорбатами, наприклад полісорбат 80 (поліоксіетилен сорбітан моноолеат, Tween® 80), полісорбат 40 (поліоксіетилен сорбітан монопальмітат, Tween® 40) і полісорбат 20 (поліоксіетилен сорбітан монолаурат, Tween® 20). Переважно, неіонна поверхнево-активна речовина являє собою складний ефір жирної кислоти і поліоксіетиленсорбітану. Більш переважно, неіонна поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20.

Альтернативно композиції за винаходом можуть бути вільними або по суті вільними від неіонних поверхнево-активних речовин, таких як складні ефіри карбонових кислот, складні ефіри поліетиленгліколів, гліколеві складні ефіри жирних кислот, етоксиловані аліфатичні спирти, поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену, складні ефіри сорбіту, етоксиловані похідні складних ефірів сорбіту, гліколеві складні ефіри жирних кислот і полоксамери. Поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену включають складні ефіри жирних кислот і поліоксіетиленсорбітану, які також називають полісорбатами, наприклад полісорбат 80 (поліоксіетилен сорбітан моноолеат, Tween® 80), полісорбат 40 (поліоксіетилен сорбітан монопальмитат, Tween® 40) і полісорбат 20 (поліоксіетилен сорбітан монолаурат, Tween® 20). Переважно, неіонна поверхнево-активна речовина являє собою складний ефір жирної кислоти і поліоксіетиленсорбітану. Більш переважно, неіонна поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20.

Композиція може включати антиоксидант, такий як ацетон, бісульфіт натрію, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, цистеїн, цистеїнат HCl, дитіоніт натрій, гентизинова кислота, етаноламін гентизинової кислоти, глутамат мононатрію, формальдегід сульфоксилат натрію, метабісульфіт калію, метабісульфіт натрію, монотіогліцерин, пропілгалат, сульфіт натрію, тіогліколят натрію або аскорбінова кислота. Альтернативно, зокрема, для внутрішньоочного застосування композиції упаковка може бути організована так, щоб контролювати можливість окиснення композиції, включаючи, наприклад, продування інертним газом в ході виробництва.

У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати час напівжиття, $t_{1/2}$, в рідині скловидного тіла щонайменше приблизно 1 добу, наприклад щонайменше приблизно 3 доби, щонайменше приблизно 5 діб або приблизно 7 діб або більше. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в рідині скловидного тіла менше ніж приблизно 40 діб, наприклад, менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в рідині скловидного тіла від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад, від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб, або приблизно 5 діб і

приблизно 20 діб.

У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати час напівжиття, $t_{1/2}$, в сітківці щонайменше приблизно 1 добу, наприклад, щонайменше приблизно 3 доби, щонайменше приблизно 5 діб або приблизно 7 діб або більше. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в сітківці менше ніж приблизно 40 діб, наприклад, менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в сітківці від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад, від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб, або від приблизно 5 діб до приблизно 20 діб.

У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати час напівжиття, $t_{1/2}$, в комплексі сітківка-судинна оболонка щонайменше приблизно 1 добу, наприклад щонайменше приблизно 3 доби, щонайменше приблизно 5 діб або приблизно 7 діб або більше. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в комплексі сітківка-судинна оболонка менше ніж приблизно 40 діб, наприклад, менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб. У композиціях за винаходом активний інгредієнт може мати $t_{1/2}$ в комплексі сітківка-судинна оболонка від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад, від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб, або від приблизно 5 діб до приблизно 20 діб.

Додаткові терапевтичні засоби

Композиції за винаходом можуть включати один або декілька інших терапевтичних засобів. Наприклад, композиції можуть включати одне або декілька засобів, яка інгібують тромбоцитарний фактор росту (PDGF), засіб, який інгібує ендотеліальний фактор росту (VEGF), і засіб, який інгібує інтегрини, наприклад, інтегрин альфа 5 бета 1. Композиції також можуть включати один або декілька стероїдів. Композиції також можуть включати інші засоби, які інгібують плазмовий калікреїн, і/або інші інгібітори запалення. Композиція також може включати антагоністи брадикініну, наприклад, антагоністи рецептора брадикініну B2, такий як лікарський засіб ікатибант.

Конкретні приклади терапевтичних засобів, які можуть бути включені в композиції за винаходом, включають засоби, описані в EP2281885A і S. Patel in Retina, 2009 Jun; 29 (6 Suppl): S45-8.

У деяких варіантах здійснення інгібітор плазмового калікреїну формули I і один або декілька інших терапевтичних засобів можуть знаходитися в одній і тій же композиції водного розчину. У інших варіантах здійснення інгібітор плазмового калікреїну формули I і один або декілька інших терапевтичних засобів можуть бути присутнім в різних фармацевтичних композиціях (одна з яких являє собою фармацевтичну композицію водного розчину). Композиції можна вводити окремо, послідовно або одночасно.

Введення, медичне лікування і застосування

Винахід також стосується способу лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном, що включає парентеральне введення фармацевтичної композиції за винаходом ссавцеві.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції за винаходом для застосування для лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном.

Винахід також стосується застосування фармацевтичної композиції за винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном, де вказане лікування включає введення фармацевтичної композиції за винаходом.

Застосування і способи є придатними для лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном. Наприклад, застосування і способи є придатними для лікування зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями, оклюзії судин сітківки, спадкового ангіоневротичного набряку, діабету, панкреатиту, крововиливу в мозок, крововиливу в мозок у пацієнтів з гіперглікемією, нефропатії, кардіоміопатії, невропатії, запального захворювання кишечнику, артриту, запалення, септичного шоку, гіпотензії, злоякісної пухлини, дорослого респіраторного дистрес-синдрому, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, здатності згущуватися крові в ході хірургічної операції зі штучним кровообігом і кровотечі після хірургічної операції. Переважно, застосування і способи є придатними для лікування зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями і оклюзії судин сітківки. Більш переважно, застосування і способи є придатними для лікування проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, або діабетичного набряку жовтої плями. У деяких варіантах здійснення застосування і способи є придатними для лікування мікросудинних ускладнень захворювання.

Композиції за винаходом є придатними для парентерального введення. Таким чином, сполуки за винаходом можна вводити безпосередньо, наприклад, в кровотік, в підшкірну тканину, в м'яз, в око або у внутрішній орган.

Прийнятні способи парентерального введення включають внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, внутрішньошлуночнкове, внутрішньоуретральне, внутрішньогрудинне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобове, підшкірне, внутрішньовенне, в скловидне тіло, ін'єкцію в скловидне тіло, або інтравітреальне. У деяких варіантах здійснення композиції можна вводити через хірургічний розріз в підшкірну тканину, м'язову тканину або прямо до конкретних органів.

У одному переважному варіанті здійснення композицію вводять за допомогою ін'єкції в скловидне тіло. Для поліпшення дотримання пацієнтом режиму введення при введенні композицій за допомогою ін'єкції в скловидне тіло переважно вводити композицію відносно нечасто. Наприклад, композицію можна вводити від приблизно одного разу на два тижні до приблизно одного разу на 6 місяців, наприклад, від приблизно одного разу на місяць до приблизно одного разу на 6 місяців, або приблизно один раз на місяць, або приблизно раз на два місяці, три місяці, чотири місяці або п'ять місяців. Переважно композицію вводять один раз на місяць або один раз в три місяці. Необов'язково композицію вводять один раз на місяць.

Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (в тому числі мікроголкові) ін'єктори, безголкові ін'єктори і пристрої для інфузії.

У деяких варіантах здійснення застосування і способи залучають комбіновану терапію. Наприклад, застосування і способи, крім того, можуть включати лазерне лікування сітківки. Відома комбінація лазерної терапії з ін'єкцією в скловидне тіло інгібітору VEGF для лікування діабетичного набряку жовтої плями (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". Ophthalmology. 27 April 2010).

Передбачається, що композиції за винаходом будуть мати форму стерильних водних розчинів. Отримання парентеральних складів в стерильних умовах, наприклад, за допомогою ліофілізації і відновлення, можна без великих зусиль провести з використанням стандартних фармацевтичних способів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, прийнятним способом стерилізації композицій за даним винаходом може бути термінальна стерилізація або стерилізація фільтруванням з подальшим асептичним упакуванням. Способи термінальної стерилізації, стерилізації фільтруванням і асептичної переробки описані в Фармакопеї США USP<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compendial Articles, і крім того, термінальна стерилізація описана в Фармакопеї США USP<1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release. (ДИВ. Фармакопею США (USP) 37, NF 32).

Композиції можуть вводитися пацієнту під наглядом лікуючого лікаря.

Способи

Крім того, даний винахід стосується способів отримання фармацевтичних композицій за винаходом.

У одному варіанті здійснення передбачається спосіб отримання фармацевтичної композиції за винаходом, що включає стадії:

(a) отримання розчину щонайменше одного неіонного засобу, який забезпечує тонічність, і щонайменше одного буфера у воді;

(b) розчинення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в розчині, отриманому на стадії (a);

де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і сполука формули I є такими, як визначено в даному описі.

Переважно, вода, що використовується на стадії (a), являє собою стерильну воду для ін'єкцій.

Крім того, спосіб може включати стадію:

(c) додання водного розчину щонайменше одного неіонного засобу, який забезпечує тонічність, і щонайменше одного буфера в розчин, отриманий на стадії (b); і/або

(d) стерилізації розчину.

Переважно стерилізацію на стадії (d) проводять шляхом стерильної фільтрації.

Даний винахід також стосується способу отримання фармацевтичної композиції за винаходом, що включає додання води до неводного складу, що містить щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і активний інгредієнт, де вказаний активний інгредієнт являє собою сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, і де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і сполука формули I є такими, як визначено в даному описі.

Визначення

Термін "водний" означає, що композиція включає воду як розчинник. Як правило, вміст води в композиції перевищує або дорівнює приблизно 35 % по масі, переважно перевищує приблизно 50 % по масі композиції, наприклад, перевищує приблизно 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або 99 % по масі композиції.

Термін "що містить" охоплює "що включає", а також "що складається", наприклад, композиція, "що містить" X, може складатися виключно з X або може включати що-небудь додаткове, наприклад, X+Y.

Слово "по суті" не виключає "повністю", наприклад, композиція, яка "по суті вільна" від Y, може бути повністю вільна від Y. Коли це необхідно, слово "по суті" може бути не включене у визначення за винаходом.

Термін "приблизно" відносно числової величини x, є необов'язковим і означає, наприклад, x±10 %.

Термін "алкіл" включає насичені вуглеводневі залишки, що включають:

- лінійні групи, що мають аж до 10 атомів вуглецю (C_1-C_{10}), аж до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6), або аж до 4 атомів вуглецю (C_1-C_4). Приклади таких алкільних груп включають, але не обмежуються ними, C_1 - метил, C_2 - етил, C_3 - пропіл і C_4- н-бутил;

- розгалужені групи, що мають від 3 до 10 атомів вуглецю (C_3-C_{10}), або аж до 7 атомів вуглецю (C_3-C_7), або аж до 4 атомів вуглецю (C_3-C_4). Приклади таких алкільних груп включають, але не обмежуються ними, C_3 - ізопропіл, C_4 - втор-бутил, C_4 - ізобутил, C_4 - трет-бутил і C_5 - неопентил;

кожний з яких необов'язково заміщений, як указано вище.

Термін "алкокси" включає O-зв'язані вуглеводневі залишки, що включають:

- лінійні групи, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю (C_1-C_6) або від 1 до 4 атомів вуглецю (C_1-C_4). Приклади таких алкоксигруп включають, але не обмежуються ними, C_1 - метокси, C_2 - етокси, C_3 - н-пропокси і C_4 - н-бутокси;

- розгалужені групи, що мають від 3 до 6 атомів вуглецю (C_3-C_6) або від 3 до 4 атомів вуглецю (C_3-C_4). Приклади таких алкоксигруп включають, але не обмежуються ними, C_3 - ізопропокси і C_4 - втор-бутокси і трет-бутокси;

кожний з яких необов'язково заміщений, як указано вище.

Якщо немає інших вказівок, галоген вибраний з Cl, F, Br і I.

Циклоалкіл є таким, як визначено вище. Циклоалкільні групи можуть містити від 3 до 10 атомів вуглецю, або від 4 до 10 атомів вуглецю, або від 5 до 10 атомів вуглецю, або від 4 до 6 атомів вуглецю. Приклади прийнятних моноциклічних циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Приклади прийнятних біциклічних циклоалкільних груп включають декагідронафталін і октагідро-1H-інден. Приклади прийнятних циклоалкільних груп, коли вони конденсовані з арилом, включають інданіл і 1,2,3,4-тетрагідронафтил.

Гетероциклоалкіл є таким, як визначено вище. Приклади прийнятних гетероциклоалкільних груп включають оксираніл, азиридиніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, N-метилпіперидиніл, морфолініл, N-метилморфолініл, піперазиніл, N-метилпіперазиніл, азепаніл, оксазепаніл і діазепаніл.

Арил є таким, як визначено вище. Як правило, арил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками. Необов'язкові заступники вибрані зі замісників, вказаних вище. Приклади відповідних арильних груп включають феніл і нафтил (кожна з яких необов'язково заміщена, як указано вище).

Гетероарил є таким, як визначено вище. Приклади прийнятних гетероарильних груп включають тієніл, фураніл, піроліл, піразоліл, імідазоїл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тиадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, хінолініл і ізохінолініл (необов'язково заміщений, як указано вище).

Термін "C-зв'язаний", такий як в "C-зв'язаному гетероциклоалкілі", означає, що гетероциклоалкільна група зв'язана з іншою частиною молекули через вуглецевий атом кільця.

Термін "N-зв'язаний", такий як в "N-зв'язаному гетероциклоалкілі", означає, що гетероциклоалкільна група зв'язана з іншою частиною молекули через атом азоту кільця.

Термін "O-зв'язаний", такий як в "O-зв'язаному вуглеводневому залишку", означає, що вуглеводневий залишок зв'язаний з іншою частиною молекули через атом кисню.

У групах, таких як -COалкіл і $-(CH_2)_bCOOR^{10}$, "-" означає точку приєднання групи замісника до іншої частини молекули.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає фізіологічно або токсикологічно переносиму сіль і

включає, у відповідних випадках, фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі і фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. Наприклад, (i) коли сполука містить одну або декілька кислотних груп, наприклад, карбоксигруп, фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі, які можуть утворюватися, включають солі натрію, калію, кальцію, магнію і амонію, або солі з органічними амінами, такими як діетиламін, N-метилглюкамін, діетаноламін або амінокислоти (наприклад, лізин) і т.п.; (ii) коли сполука містить основну групу, таку як аміногрупа, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, які можуть утворюватися, включають гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, мезилати, сукцинати, оксалати, фосфати, езилати, тозилати, бензолсульфонати, нафталіндисульфонати, малеати, адипати, фумарати, гіпурати, камфорати, ксинафоати, п-ацетамідобензоати, дигідроксибензоати, гідроксинафтоати, сукцинати, аскорбати, олеати, бісульфати і т.п.

Також можуть утворюватися напівсолі кислот і основ, наприклад, гемісульфат і напівсолі кальцію.

Для огляду прийнятних солей див. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

"Проліки" стосується сполуки, яка може конвертуватися in vivo метаболічними способами (наприклад, шляхом гідролізу, відновлення або окиснення) на сполуку за винаходом. Прийнятні групи для отримання проліків описані в "The Practice of Medicinal Chemistry", 2nd Ed. pp561-585 (2003) і в F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Коли сполуки, які використовуються в композиціях за винаходом, існують в одній або декількох геометричній, оптичній, енантіомерних, діастереомерних і таутомерних формах, включаючи, але не обмежуючись ними, цис- і транс-форми, E- і Z-форми, R-, S- і мезоформи, кето- і енольні форми, тоді, якщо немає інших вказівок, вказівка на конкретну сполуку включає всі такі ізомерні форми, включаючи їх рацемічні і інші суміші. Коли це доцільно, такі ізомери можуть бути виділені з їх сумішей, використовуючи або адаптуючи відомі способи (наприклад, хроматографічні способи і способи перекристалізації). Коли це доцільно, такі ізомери можна отримувати, використовуючи або адаптуючи відомі способи (наприклад, асиметричний синтез).

Вказівка на конкретну сполуку також включає всі ізотопні варіанти.

У контексті даного винаходу вказівка в даному описі на "лікування" включає вказівку на направлене на лікування, паліативне і профілактичне лікування.

Способи здійснення винаходу

Винахід далі ілюструється наступними прикладами. Буде зрозуміло, що приклади наведені тільки для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження винаходу, як описано вище. Модифікація деталей може бути здійснена без відхилення від об'єму винаходу. У наведених нижче прикладах використовуються наступні скорочені позначення і визначення:

водн.	водний розчин
год.	години
IPA	ізопропанол
Me	Метил
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
хв.	хвилини
QS	Quantum satis (достатня кількість)
Ph	феніл
RRT	відносний час утримання
SWFI	стерильна вода для ін'єкцій
к.т.	кімнатна температура

Осмолярність

Осмолярність визначали з використанням відкаліброваного осмометра відповідно до USP<785> (зниження температури замерзання). (ДИВ. Фармакопею США (USP) 37, NF 32).

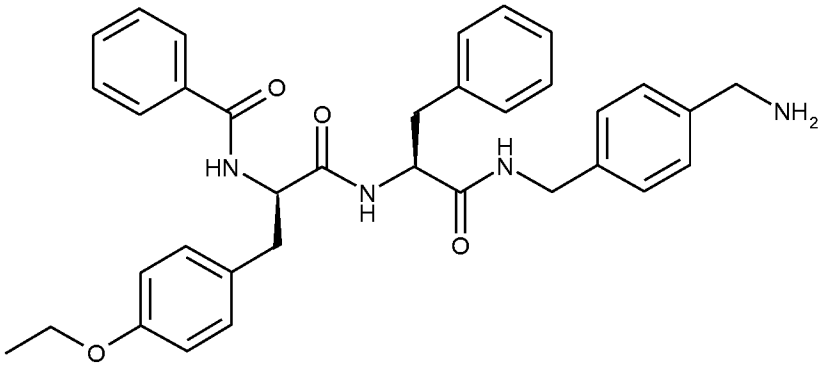
Речовина в формі частинок

Кількість частинок в фармацевтичних композиціях визначали з використанням мікроскопічного тесту для підрахунку частинок, описаного в USP <789> (речовина в формі частинок в офтальмологічних розчинах) (див. Фармакопею США (USP) 37, NF 32).

Приклади синтезу

Сполуки формули I можна отримувати способами, описаними в Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045). Гідрохлорид N-[(R)-1-[(S)-1-(4-

амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензаміду ("сполука 1") можна отримувати з використанням способів, описаних в WO2014/006414. Структура сполуки 1 представлена нижче:



Сполука 1

Концентрації

Концентрації і рівні доз, визначені в прикладах нижче, основані на кількості вільної основи сполуки 1.

Приклад 1:

Склади розчину сполуки 1 10, 30, 100 мкг/мл в 0,01 % полісорбаті 20, 8,7 % трегалозі, 0,155 % гістидині (10 мМ), QS SWFI, отримували і дозували в кількості 0,5, 1,5, 5 мкг/око. Додаткові деталі наведені нижче.

Отримання носія

Витяжну шафу і лабораторне обладнання санували за допомогою 70 % IPA. Хлористоводневу кислоту (5,00 мл) доводили до необхідного об'єму (50,0 мл) стерильною водою для ін'єкцій (SWFI). Полісорбат 20 (5,00 г) доводили до необхідного об'єму (50,0 мл) за допомогою SWFI.

Трегалозу (43,53 г), гістидин (0,78 г), попередньо приготовану розбавлену хлористоводневу кислоту (2,06 мл) і попередньо приготований розчин полісорбату 20 (0,50 мл) розчиняли в SWFI і доводили до необхідного об'єму (500,0 мл). Розчин піддавали вакуумній фільтрації через стерильний пристрій.

Отримання доз

Сполуку 1 і носій діставали з холодильника і дозволяли їм досягнути к.т.

150 мл носія піддавали стерильній фільтрації як першу стадія отримання складу дози.

Три окремі зразки сполуки 1 масою 5 мг відважували і вміщували в три окремі стерильні контейнери. У кожний стерильний контейнер додавали необхідний об'єм (приблизно 20 мл) носія, де об'єм (в мл) еквівалентний приблизно 4× маса (в мг) вільної основи сполуки 1 на стерильний контейнер з отриманням насиченого розчину в кожному стерильному контейнері. У кожний насичений розчин вміщували магнітний елемент і контейнер вміщували на магнітну мішалку при к.т. приблизно на 72 год. Кожний насичений розчин центрифугували і супернатанти фільтрували через 0,22-мкм фільтр з PVDF. Перший 1 мл фільтрату видаляли.

Три окремі отримані фільтровані розчини були еквівалентні приблизно 100 мкг/мл. Один з отриманих фільтрованих розчинів залишали для застосування як склад дози 100 мкг/мл.

6 мл з другого з трьох отриманих фільтрованих розчинів 100 мкг/мл розбавляли 14 мл фільтрованого носія з отриманням фільтрованого розчину 30 мкг/мл.

2 мл з третього з трьох отриманих фільтрованих розчинів 100 мкг/мл розбавляли 18 мл фільтрованого носія з отриманням фільтрованого розчину 10 мкг/мл.

Взяття зразків і аналіз складеного тестованого виробу

У день введення дози (доби 1), отримували дубльовані зразки об'ємом 1 мл з верхнього, середнього і нижнього пластів складів сполуки 1 в кожній концентрації. Всі зразки складу дози охолоджували (2-8 °С) перед аналізом. Один набір зразків кожної концентрації сполуки 1 в складі аналізували відносно концентрації і гомогенності тестованого виробу в носії. Інший набір дубльованих зразків зберігали охолодженими (2-8 °С) доти, поки не були отримані результати і вони не були визначені як прийнятні.

Результати для концентрацій являли собою від 90,4 до 105 % від заявлених на ярлику.

Фармакокінетичне дослідження

П'ятнадцять раніше не використаних в експериментах самців голландських кроликів у віці приблизно 7 місяців і масою від 1,7 до 2,3 кілограма на початку дослідження розподіляли на групи введення, як показано в таблиці 1 нижче.

Таблиця 1:

Розподіл на групи

Група	Рівень дози* (мкг/око)	Об'єм дози (мл/око)	Дозована концентрація * (мкг/мл)	Кількість тварин
				Самці
1. Сполука 1, низька доза	0,5	0,05	10	5
2. Сполука 1, середня доза	1,5	0,05	30	5
3. Сполука 1, висока доза	5	0,05	100	5

*Концентрації і рівні доз виражені для форми вільної основи тестованого виробу.

Тваринам проводили введення за допомогою однократної двосторонньої інтравітреальної ін'єкції фармацевтичних складів водного розчину сполуки 1 один раз на 1 добу. При запланованому умертвінні в кінці експерименту на 2, 5, 8, 15 і 29 добу, у однієї тварини/групи 1-3 витягували обидва ока при некропсії і розтинали для виділення наступних компонентів для аналізу концентрації сполуки 1: водяниста волога, рідка частина скловидного тіла і судинна оболонка/сітківка (або комплекс сітківка-судинна тканина). Концентрації в сітківці і судинній оболонці подані на фіг. 1. Дані AUC, C_{max} і $t_{1/2}$ узагальнено представлені в таблицях 5, 6 і 7, відповідно.

Приклад 2

Склад розчину 100 мкг/мл з'єднання 1 в 9,8 % трегалозі, 0,03 % гістидині (2 мМ), в SWFI отримували і дозували в кількості 5 мкг/око з інтервалами разів на місяць. Очну тканину і концентрації сполуки 1 в рідинах охарактеризували після багаторазових двосторонніх інтравітреальних ін'єкцій в обидва ока голландських кроликів або в одне око яванських макак. Додаткові деталі наведені нижче.

Отримання складів розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл

Буферний розчин з 9,8 % мас./мас. трегалози і 2 мМ гістидину отримують шляхом розчинення L-гістидину (1,09 г) і дигідрату трегалози (356,7 г) в SWFI (3270 г) при струшуванні. pH буфера доводять з використанням 1,0 Н розчину HCl при необхідності і розбавляють до 3640 г за допомогою SWFI з отриманням буферного розчину. Сполуку 1 (0,340 г) розчиняють в буферному розчині трегалоза-гістидин (2800 г) при високоенергетичному роторно-статорному перемішуванні при 40 °C протягом достатнього періоду часу для забезпечення візуально прозорого безбарвного розчину протягом приблизно 15-30 хв. pH розчину при необхідності доводять з використанням 1,0 Н розчину HCl. Для визначення концентрації сполуки 1 в розчині використовують ВЕРХ, і розчин при необхідності розбавляють буферним розчином трегалоза-гістидин. Отриманий склад розчину сполуки 1 100 мкг/мл піддають стерильній фільтрації через модулі для стерильної фільтрації з PVDF послідовно в стерильний контейнер з апірогенного боросилікатного скла.

Склади розчинів сполуки 1 10, 30 і 300 мкг/мл отримували аналогічно з використанням звичайного буфера і з варіюючою кількістю сполуки 1. Наприклад, 0,104 г сполуки 1 використали для отримання розчину 30 мкг/мл і 0,0363 г сполуки 1 використовували для отримання складів розчину 10 мкг/мл.

У таблиці 2 нижче наведена аналітичні дані і дані охарактеризації для складів розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл.

Таблиця 2:

Аналітичні дані і дані охарактеризації для складів розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл

		10 мкг/мл	30 мкг/мл	100 мкг/мл	300 мкг/мл
Зовнішній вигляд*		C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Аналіз (%LC)**		108	106	103	107
Чистота (площа %)		99,9	99,9	100	100
Домішки***		RRT 0,64-0,17 %	RRT 0,57-0,11 %	ND	ND
pH		5,8	5,5	5,5	5,6
Осмолярність (мосмоль/кг)		304	302	303	307
Частинки/мл	≥10 мкм	0,1	0,1	0,1	0,4
	≥25 мкм	0,0	0,1	0,0	0,15
	≥50 мкм	0,0	0,0	0,0	0,0
Бактеріальний ендотоксин (МО/мл)		<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Стерильність		Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний

* C, C, L, FVP=Прозорий, безбарвний, рідкий, вільний від видимих частинок
** %LC = % від заявленого вмісту
*** ND=не визначено

Склади розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл є стабільними при заповненні в 2-мл прозорі скляні флакони 1 типу, закриті пробками з хлорбутилового каучуку, як показано в даних, наведених в таблиці 3.

Таблиця 3:

Дані про стабільність складів розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл

	10 мкг/мл		30 мкг/мл		100 мкг/мл		300 мкг/мл	
	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+
Зовнішній вигляд*	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP	C, C, L, FVP
Аналіз (%LC)**	108	109	106	103	103	101	107	106
Чистота (площа %)	99,9	99,7	99,9	99,9	100	99,8	100	99,9
Домішки								
RRT 0,32	-	-	-	0,03 %	-	-	-	-
RRT 0,56-0,58	-	0,10 %	0,11 %	0,04 %	-	0,04 %	-	-
RRT 0,59-0,60	-	0,06 %	-	-	-	-	-	-
RRT 0,63-0,65	0,17 %	0,05 %	-	-	-	-	-	-
RRT 0,69	-	0,05 %	-	0,07 %	-	0,06 %	-	0,06 %
RRT 0,83	-	-	-	0,03 %	-	-	-	-
RRT 1,34	-	0,04 %	-	-	-	0,06 %	-	0,04 %
RRT 1,39	-	-	-	-	-	0,04 %	-	0,03 %
pH	5,8	5,9	5,5	5,6	5,5	5,6	5,6	5,7

Таблиця 3:

Дані про стабільність складів розчинів сполуки 1 10, 30, 100 і 300 мкг/мл

		10 мкг/мл		30 мкг/мл		100 мкг/мл		300 мкг/мл	
		Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+	Початково	Через 36 місяців при 25 °C і 60 % RH+
Осмолярність (мосмоль/кг)		304	307	302	307	303	305	307	308
Частинки/мл	≥10 мкм	0,1	0,25	0,1	0,25	0,1	0,2	0,4	0,6
	≥25 мкм	0,0	0,2	0,1	0,2	0,0	0,2	0,15	0,55
	≥50 мкм	0,0	0,1	0,0	0,15	0,0	0,15	0,0	0,35
Бактеріальний ендотоксин (МО/мл)		<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500	<0,0500
Стерильність		Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний	Стерильний

* C, C, L, FVP = Прозорий, безбарвний, рідкий, вільний від видимих частинок
** %LC = % від заявленого вмісту
+RH = відносна вологість

Фармакокінетичне очне дослідження на кролику

Дев'ятнадцять раніше не використаних в експериментах самців голландських кроликів у віці приблизно 7 місяців і масою від 1,7 до 2,3 кілограма на початку дослідження розподіляли в групи лікування, як показано в таблиці 4 нижче.

Таблиця 4:

Охарактеризація груп

Група	Рівень доза* (мкг/око)	Об'єм дози (мл/око)	Дозована концентрація* (мкг/мл)	Кількість тварин
				Самці
Сполука 1	5	0,05	100	19

*Концентрації і рівні доз виражені для форми вільної основи тестованого виробу.

Тваринам проводили введення за допомогою однократної двосторонньої інтравітреальної ін'єкції фармацевтичних складів водного розчину сполуки 1 один раз на 1, 29 і 57 добу. При запланованому умертвінні на 1, 2, 8, 29, 30, 36, 57, 58, 60, 62, 64, 71, 78, 85, 99, 113 і 127 добу, у однієї тварини/групи 1-3 витягували обидва ока при некропсії і розтинали для виділення наступних компонентів для аналізу концентрації сполуки 1: водяниста волога, рідка частина скловидного тіла і судинна оболонка/сітківка (або комплекс сітківка-судинна тканина). Концентрації в скловидному тілі, сітківці і судинній оболонці подані на фіг. 2. Дані AUC, C_{max} і $t_{1/2}$ узагальнено представлені в таблицях 5, 6 і 7, відповідно.

Для мети порівняння також надані дані для сполуки 1, складеної в фосфатно-сольовому буфері (4,2 мкг/мл сполуки 1), показані на фіг. 2 WO2013/005045.

Концентрації в тканині ока (скловидне тіло, сітківка і судинна оболонка) демонструють несподівано тривалий час напівжиття активного інгредієнта при доставці як фармацевтичної композиції водного розчину і рівні в сітківці (і судинній оболонці) підтверджують, що активний інгредієнт здатний досягати задніх тканин ока.

Таблиця 5:

Узагальнення експозиції сполуки 1 в тканині і рідині ока (AUC) у кроликів
після одноразового або багаторазового двостороннього дозування в скловидне тіло сполуки 1

Композиція	Сполука 1 Рівень дози для введення в скловидне тіло (мкг/око)	Час взяття зразка після дозування (доба)	$AUC_{0\text{-}last}$ (нг.год./мл або нг.год./г) в тканини ока		
			Рідина скловидного тіла	Тканина сітківка-судинна оболонка	Водяниста волога
Стерильний фосфатно-сольовий буфер	0,21	7	2,280	60,210	NC
Приклад 1	0,5 1,5 5	29 29 29	NC NC 2,390	NC 532,000 2,470,000	NC NC NC
Приклад 2	5	28*	33,200	4,380,000**	1,470

NC = Не обчислено; концентрації нижче межі кількісного визначення аналізу або недостатні дані
*AUC для 28 діб після третьої дози; інтервал взяття зразка: доби 57-85
** Значення тільки для сітківки

Таблиця 6:

Узагальнення експозиції сполуки 1 в тканині і рідині ока (C_{max}) у кроликів
після одноразового або багаторазового дозування в скловидне тіло сполуки 1

Композиція	Сполука 1 Рівень дози для введення в скловидне тіло (мкг/око)	Час взяття зразка після дозування (доба)	C_{max} (нг/мл або нг/г) в тканини ока		
			Рідина скловидного тіла	Тканина сітківка-судинна оболонка	Водяниста волога
Стерильний фосфатно-сольовий буфер	0,21	7	54,2	920	1,1
Приклад 1	0,5 1,5 5	29 29 29	1,22 10,4 24,3	803 5540 11,400	NC NC 0,152
Приклад 2	5	29* 28** 70***	1,360 1,120 5460	9,910+ 10,800+ 12,300+	6,16 7,59 6,32

NC = Не обчислено; концентрації нижче за межу кількісного визначення аналізу або недостатні дані
*C_{max} для інтервалу між дозами 1-29 діб, **C_{max} для інтервалу між дозами 29-57 діб, ***C_{max} для інтервалу між дозами 57-127 добою
+ Значення тільки для сітківки

Таблиця 7:

Узагальнення експозиції сполуки 1 в тканині і рідині ока (термінальний час напівжиття, $t_{1/2}$) у кроликів після однократного або багаторазового двостороннього дозування в скловидне тіло сполуки 1

Композиція	Сполука 1 Рівень дози для введення в скловидне тіло (мкг/око)	Час взяття зразка після дозування (доба)	Термінальний час напівжиття (год.) в тканини ока	
			Рідина скловидного тіла	Тканина сітківка-судинна оболонка
Стерильний фосфатно-сольовий буфер	0,21	7	NC	56
Приклад 1	0,5 1,5 5	29 29 29	NC NC 216	NC 275 155

NC = Не обчислено; концентрації нижче за межу кількісного визначення аналізу або недостатні дані

Дослідження очної фармакокінетики на мавпах

Шість раніше не використаних самців яванських макак включали в групу введення, як показано в таблиці 8 нижче.

Таблиця 8:

Характеристики групи

Група	Рівень дози* (мкг/око)	Об'єм дози (мл/око)	Дозована концентрація* (мкг/мл)	Кількість тварин
				Самці
Сполука 1	5	0,05	100	6

* Концентрації і рівні доз виражені для форми вільної основи тестованого виробу.

Тваринам проводили введення за допомогою однократної двосторонньої інтравітреальної ін'єкції фармацевтичних складів водного розчину сполуки 1 один раз на 1, 29 і 57 добу. При запланованому умертвінні в кінці експерименту на 58, 71, 85 і 99 добу, у однієї тварини/групи 1-3 витягували обидва ока при некропсії і розтинали для виділення наступних компонентів для аналізу концентрації сполуки 1: водяниста волога, рідка частина скловидного тіла і судинна оболонка і сітківка. Отримані дані AUC і C_{max} узагальнено представлені в таблиці 9. Концентрації в тканині скловидного тіла, сітківки і судинної оболонки подані на фіг. 3. Концентрації в очній тканині (скловидне тіло, сітківка і судинна оболонка) демонструють несподівано тривалий час напівжиття активного інгредієнта при доставці як фармацевтичної композиції водного розчину, і рівні в сітківці (і судинній оболонці) підтверджують, що активний інгредієнт здатний досягати задніх тканин ока.

Таблиця 9:

Очна фармакокінетика на пігментованих макаках протягом періоду взяття зразків, що становить 99 діб, після багаторазової ін'єкції в скловидне тіло сполуки 1

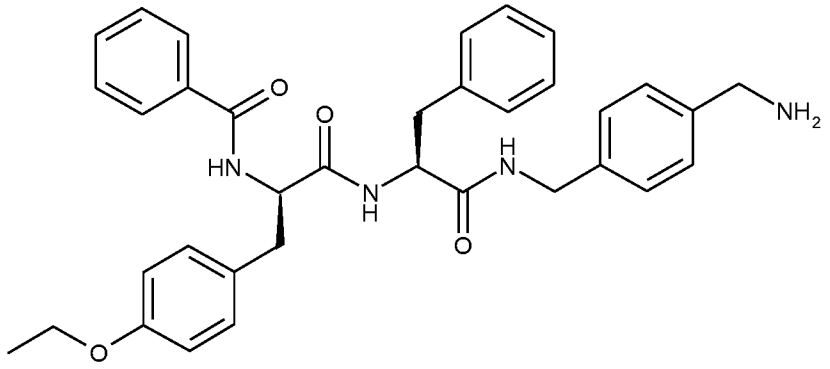
Група/доза, яка вводиться в скловидне тіло	Рідина або тканина	Сумарні середні некомпартментні параметри для очної тканини	
		C_{max} (нг/мл або нг/г) в тканини ока	$AUC_{0\text{-}last}$ (нг.год./мл або нг.год./г) в тканини ока
Група 1 5 мкг/око	Сітківка-тканина	7,580	166000
	Судинна оболонка-тканина	693	32200
	Рідина скловидного тіла	82,6	1110
	Водяниста волога	92,7	1410

$AUC_{0\text{-}last}$, обчислена після третьої дози; інтервал взяття зразків: 57-99 доби

Буде зрозуміло, що винахід описаний тільки як приклад і можна вносити модифікації при зберіганні об'єму і суті винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція в формі водного розчину для ін'єкції в скловидне тіло, що містить щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і активний інгредієнт, де вказаний активний інгредієнт являє собою сполуку формули I, а саме: N-[(R)-1-[(S)-1-(4-амінометилбензилкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-2-(4-етоксифеніл)етил]бензамід



,

або її фармацевтично прийнятну сіль,

де активний інгредієнт присутній в композиції в концентрації від приблизно 5 мкг/мл до приблизно 500 мкг/мл з розрахунку на концентрацію вільної основи сполуки формули I в композиції;

де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, вибраний з групи, яка включає гліцерин; цукри, наприклад глюкозу, маніт, сорбіт, трегалозу, декстрозу, лактозу, мальтозу, фруктозу, сахарозу і інозит; гідроксіетилкрохмаль, наприклад гетакрохмаль і пентакрохмаль;

де щонайменше один буфер вибраний з групи, яка включає гістидин, ацетат, цитрат, какодилат, біс-тріс, малеат, піперазин, MES (2-(N-морфоліно)етансульфонова кислота), тартрат, лактат; сукцинат; сульфат; фосфат; аланін; імідазол; аргінін і аспарагін.

2. Композиція за п. 1, де сполука формули I присутня в кількості від приблизно 5 мкг/мл до приблизно 300 мкг/мл з розрахунку на концентрацію вільної основи сполуки формули I в композиції.

3. Композиція за п. 1 або 2, де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, являє собою декстрозу або трегалозу, переважно трегалозу.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, присутній в кількості від приблизно 0,1 % до приблизно 30 % по масі композиції.

5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, де композиція має pH від приблизно 2 до приблизно 10, переважно від приблизно 5 до приблизно 7,5.

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, де композиція має осмолярність від приблизно 250 до приблизно 350 мосмоль/кг.

7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше один буфер являє собою гістидин.

8. Композиція за будь-яким з пп. 1-7, де композиція є по суті вільною від сольового розчину.

9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, де композиція містить гістидин як буфер і декстрозу або трегалозу як неіонний засіб, який забезпечує тонічність.

10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, де композиція по суті вільна від фосфатно-сольового буфера.

11. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка додатково містить неіонну поверхнево-активну речовину, де неіонна поверхнево-активна речовина являє собою складний ефір поліоксіетиленсорбітану і жирної кислоти, переважно неіонна поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 20.

12. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, де композиція по суті вільна від неіонних поверхнево-активних речовин, таких як складні ефіри карбонових кислот, складні ефіри поліетиленгліколю, складні ефіри гліколю і жирних кислот, етоксиловані аліфатичні спирти, поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену, складні ефіри сорбіту, етоксиловані похідні складних ефірів сорбіту, гліколеві складні ефіри жирних кислот і полоксамери, при цьому поверхнево-активні речовини на основі поліоксіетилену включають складні ефіри жирних кислот і поліоксіетиленсорбітану, які також називають полісорбатами, наприклад полісорбат 80 (поліоксіетилен сорбітан моноолеат, Tween® 80), полісорбат 40 (поліоксіетилен сорбітан монопальмітат, Tween® 40) і полісорбат 20 (поліоксіетилен сорбітан монолаурат, Tween® 20).

13. Композиція за будь-яким з пп. 1-12, де активний інгредієнт являє собою сіль HCl.

14. Композиція за будь-яким з пп. 1-13, де активний інгредієнт має час напівжиття, $t_{1/2}$, в рідині скловидного тіла щонайменше приблизно 1 добу, наприклад щонайменше приблизно 3 доби або щонайменше приблизно 5 діб, або переважно приблизно 7 діб або більше після ін'єкції в скловидне тіло.

15. Композиція за будь-яким з пп. 1-14, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в рідині скловидного тіла менше ніж приблизно 40 діб, наприклад менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

16. Композиція за будь-яким з пп. 1-13, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в рідині скловидного тіла від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб або від приблизно 5 діб до приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

17. Композиція за будь-яким з пп. 1-16, де активний інгредієнт має час напівжиття, $t_{1/2}$, в сітківці щонайменше приблизно 1 добу, наприклад щонайменше приблизно 3 доби або щонайменше приблизно 5 діб, або переважно приблизно 7 діб або більше, після ін'єкції в скловидне тіло.

18. Композиція за будь-яким з пп. 1-17, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в сітківці менше ніж приблизно 40 діб, наприклад менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

19. Композиція за будь-яким з пп. 1-16, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в сітківці від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб або від приблизно 5 діб до приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

20. Композиція за будь-яким з пп. 1-16, де активний інгредієнт має час напівжиття, $t_{1/2}$, в комплексі сітківка-судинна оболонка щонайменше приблизно 1 добу, наприклад щонайменше приблизно 3 доби або щонайменше приблизно 5 діб, або переважно приблизно 7 діб або більше, після ін'єкції в скловидне тіло.

21. Композиція за будь-яким з пп. 1-16 або 20, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в комплексі сітківка-судинна оболонка менше ніж приблизно 40 діб, наприклад менше ніж приблизно 30 діб, менше ніж приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

22. Композиція за будь-яким з пп. 1-16, де активний інгредієнт має $t_{1/2}$ в комплексі сітківка-судинна оболонка від приблизно 1 доби до приблизно 40 діб, наприклад від приблизно 3 діб до приблизно 30 діб або від приблизно 5 діб до приблизно 20 діб, після ін'єкції в скловидне тіло.

23. Спосіб лікування захворювання або стану, який опосередковується плазмовим калікреїном, який включає парентеральне введення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-22 ссавцю, де захворювання або стан, що опосередковується плазмовим калікреїном, вибрано зі зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями, оклюзії судин сітківки, спадкового ангіоневротичного набряку, діабету, панкреатиту, крововиливу в мозок, крововиливу в мозок у пацієнтів з гіперглікемією, нефропатії, кардіоміопатії, невропатії, запального

захворювання кишечнику, артриту, запалення, септичного шоку, гіпотензії, злоякісної пухлини, дорослого респіраторного дистрес-синдрому, дисемінованого внутрішньосудинного згортання, здатності крові згущуватися в ході хірургічної операції зі штучним кровообігом і кровотечі після хірургічної операції.

24. Спосіб за п. 23, де захворювання або стан, що опосередковується плазмовим калікреїном, вибрано зі зниження гостроти зору, діабетичної ретинопатії, проникності судин сітківки, асоційованої з діабетичною ретинопатією, діабетичного набряку жовтої плями і оклюзії судин сітківки.

25. Спосіб за п. 23, де захворювання або стан, що опосередковується плазмовим калікреїном, являє собою проникність судин сітківки, асоційовану з діабетичною ретинопатією або діабетичним набряком жовтої плями.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 23-25 для лікування мікросудинних ускладнень захворювання.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 23-26, де парентеральне введення являє собою внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, внутрішньогрудинне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове, внутрішньосуглобове, підшкірне, внутрішньовенне введення, ін'єкцію в око, введення в скловидне тіло, ін'єкцію в скловидне тіло або інтравітреальне введення.

28. Спосіб за п. 27, де парентеральне введення являє собою ін'єкцію в скловидне тіло.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 23-28, де композицію вводять від приблизно одного разу на два тижні до приблизно одного разу на 6 місяців, наприклад приблизно один раз на місяць або приблизно один раз на два місяці, три місяці, чотири місяці або п'ять місяців.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 23-29, який включає комбіновану терапію.

31. Спосіб за п. 30, який включає лазерне лікування сітківки.

32. Спосіб за будь-яким з пп. 23-30, який включає комбіновану терапію з додатковим терапевтичним агентом, де додатковий терапевтичний агент являє собою агент, який інгібує ендотеліальний фактор росту (VEGF), де додатковий терапевтичний агент присутній в фармацевтичній композиції, яка відрізняється від фармацевтичної композиції за пп. 1-22 і вводиться окремо, послідовно або одночасно.

33. Спосіб отримання композиції за будь-яким з пп. 1-22, який включає стадії (a) отримання розчину щонайменше одного неіонного засобу, який забезпечує тонічність, і щонайменше одного буфера у воді; (b) розчинення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі в розчині, отриманому на стадії (a); де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і сполука формули I є такими, як визначено в п. 1.

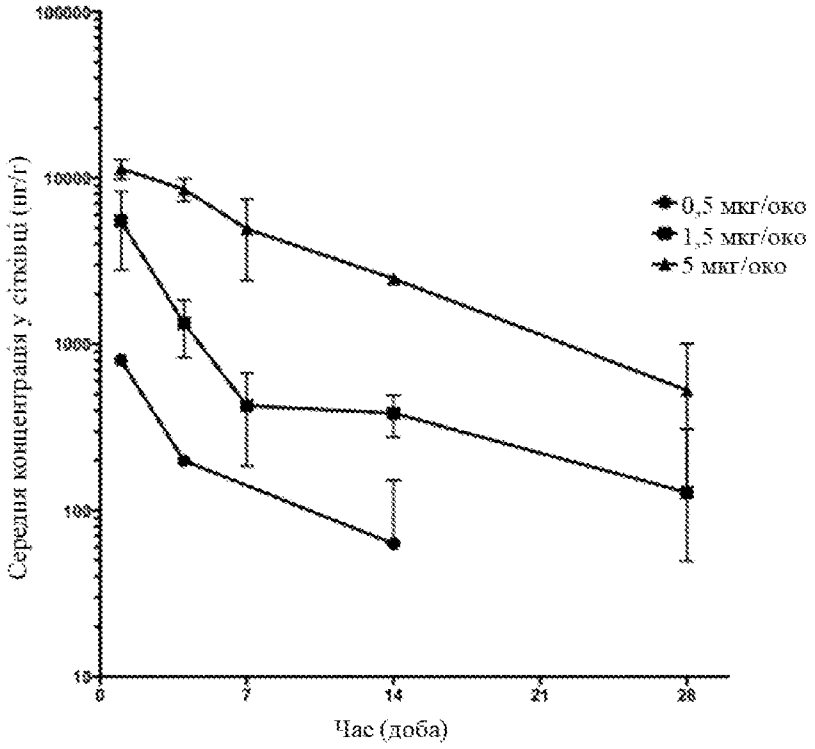
34. Спосіб за п. 33, де вода, яка використовується на стадії (a), являє собою стерильну воду для ін'єкцій.

35. Спосіб за п. 33 або 34, який додатково включає стадію: (c) додавання водного розчину щонайменше одного неіонного засобу, який забезпечує тонічність, і щонайменше одного буфера до розчину, отриманого на стадії (b).

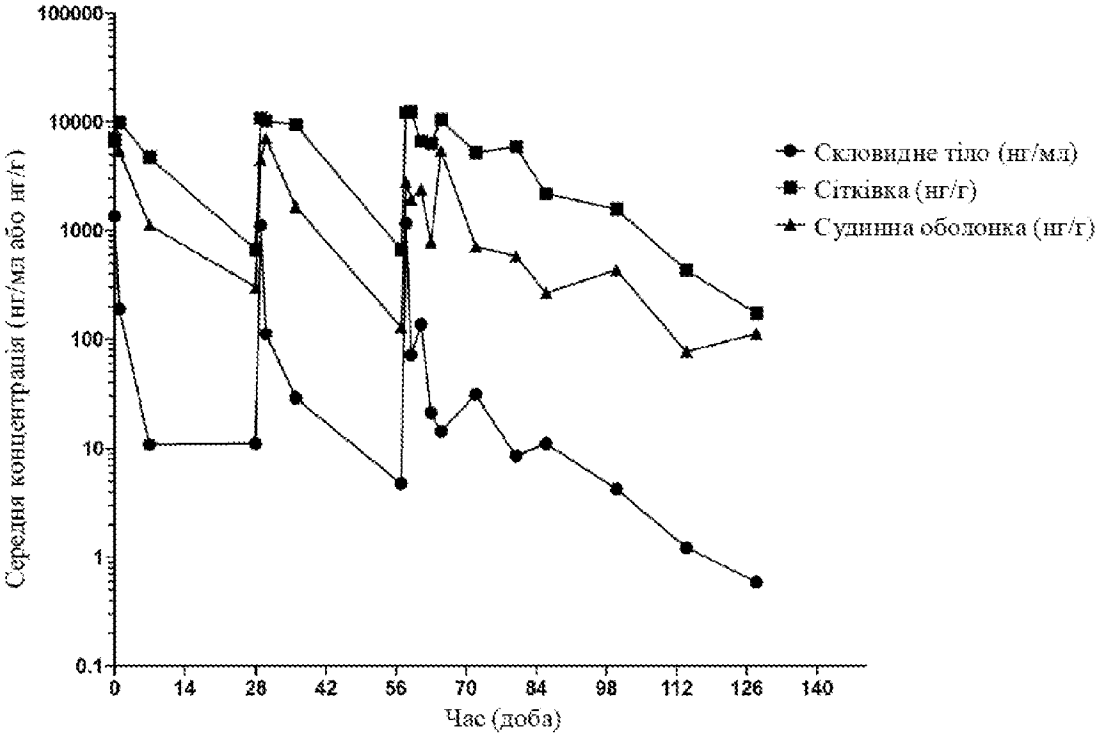
36. Спосіб за будь-яким з пп. 33-35, який додатково включає стадію: (d) стерилізації розчину.

37. Спосіб за п. 36, де стерилізацію на стадії (d) проводять за допомогою стерильної фільтрації.

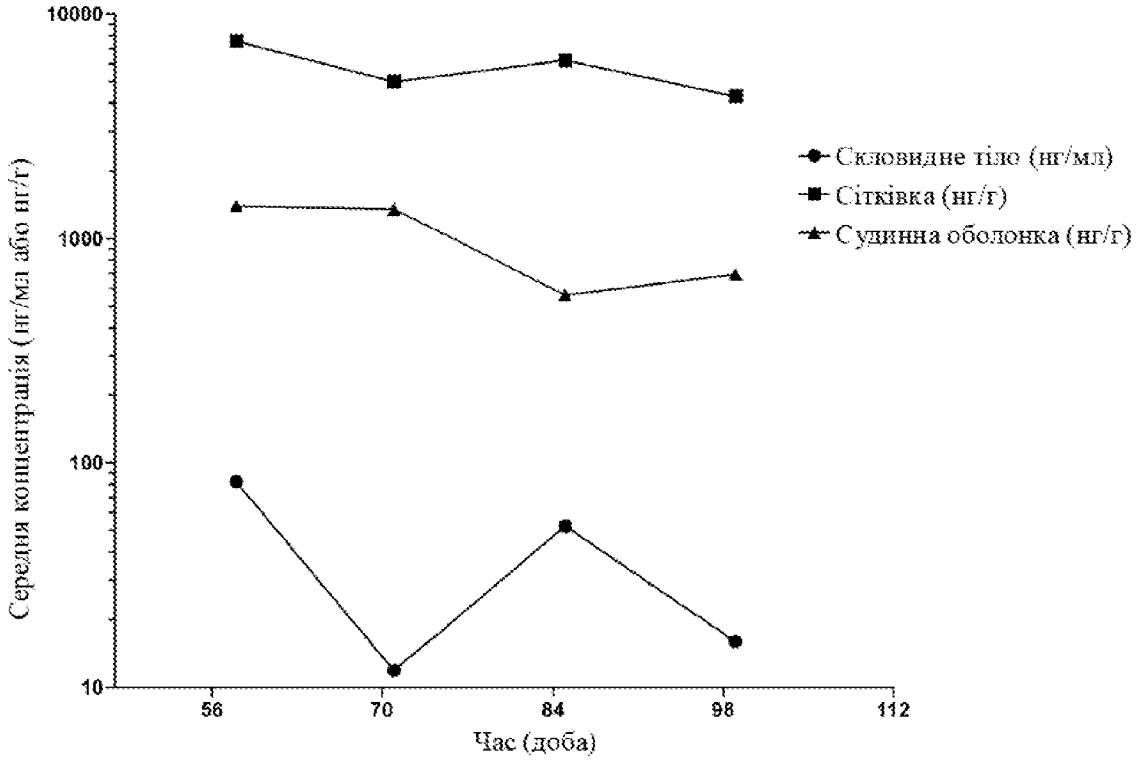
38. Спосіб отримання композиції за будь-яким з пп. 1-22, який включає додавання води до неводного складу, що містить щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і активний інгредієнт, де вказаний активний інгредієнт являє собою сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль; і де щонайменше один неіонний засіб, який забезпечує тонічність, щонайменше один буфер і сполука формули I є такими, як визначено в п. 1.


Середня концентрація у сітківці (нг/г)
Час (доба)
0,5 мкг/око
1,5 мкг/око
5 мкг/око

Фіг.1


Середня концентрація (нг/мл або нг/г)
Час (доба)
Склovидне тіло (нг/мл)
Сітківка (нг/г)
Судинна оболонка (нг/г)

Фіг.2



Фіг.3

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601