

ÖZET

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik
bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması ve tıpta kullanımı,
özellikle de oküler hastalıkların tedavisinde kullanımları için
işlemler ile ilgili olup, burada adı geçen ilaçlar, formül (I)
bileşiklerinden (Formül (I)) seçilmekte, buradaki R1-R9, burada
10 tanımlanmaktadır.

ÖZET

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik
bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması ve tıpta kullanımı,
özellikle de oküler hastalıkların tedavisinde kullanımları için
işlemler ile ilgili olup, burada adı geçen ilaçlar, formül (I)
bileşiklerinden (Formül (I)) seçilmekte, buradaki R1-R9, burada
10 tanımlanmaktadır.

ÖZET

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

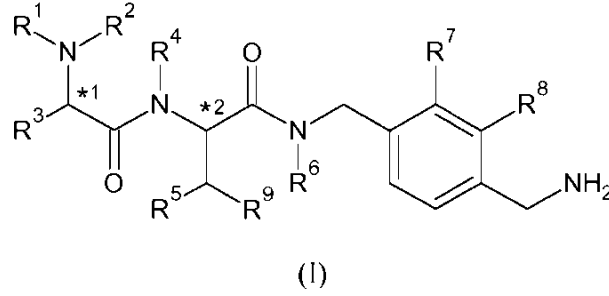
5 Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik
bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması ve tıpta kullanımı,
özellikle de oküler hastalıkların tedavisinde kullanımları için
işlemler ile ilgili olup, burada adı geçen ilaçlar, formül (I)
bileşiklerinden (Formül (I)) seçilmekte, buradaki R1-R9, burada
10 tanımlanmaktadır.

İSTEMLER

1. Parenteral uygulama için,

(a) bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/ veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı; ve

(b) formül I'in bir bileşiği olan, çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen aktif bir bileşeni içeren sulu süspansiyon farmasötik bir bileşim olup, özelliği;



burada:

10 R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilmesi;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilmesi;

15 R³'ün, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilmesi;

R⁴ ve R⁶'in, bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

R⁵'in, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilmesi;

20 veya R⁴ ve R⁵'in, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için birleştirilebilmesi;

R⁷ ve R⁸'in, bağımsız olarak H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından seçilir;

R⁹'un, aril veya heteroaril olması;

25 R¹⁰'un H veya alkil olması;

a, b, c, d, e, f ve g'nin bağımsız olarak 1, 2 veya 3 olması;

*1 ve *2'nin, kiral merkezleri belirtmesi;

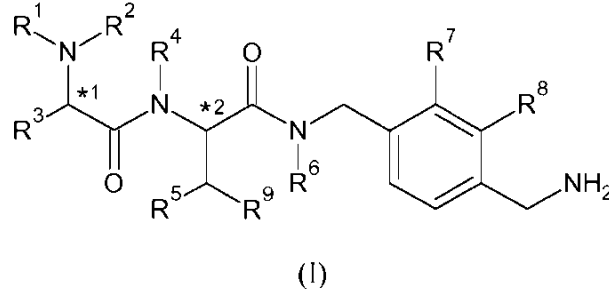
alkilin, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir

İSTEMLER

1. Parenteral uygulama için,

(a) bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/ veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı; ve

(b) formül I'in bir bileşiği olan, çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen aktif bir bileşeni içeren sulu süspansiyon farmasötik bir bileşim olup, özelliği;



burada:

10 R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilmesi;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilmesi;

15 R³'ün, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilmesi;

R⁴ ve R⁶'in, bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

R⁵'in, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilmesi;

20 veya R⁴ ve R⁵'in, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için birleştirilebilmesi;

R⁷ ve R⁸'in, bağımsız olarak H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından seçilir;

R⁹'un, aril veya heteroaril olması;

25 R¹⁰'un H veya alkil olması;

a, b, c, d, e, f ve g'nin bağımsız olarak 1, 2 veya 3 olması;

*1 ve *2'nin, kiral merkezleri belirtmesi;

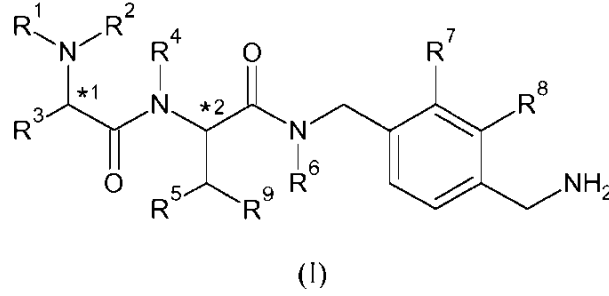
alkilin, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir

İSTEMLER

1. Parenteral uygulama için,

(a) bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/ veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı; ve

(b) formül I'in bir bileşiği olan, çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen aktif bir bileşeni içeren sulu süspansiyon farmasötik bir bileşim **olup, özelliği;**



burada:

10 R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilmesi;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilmesi;

15 R³'ün, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilmesi;

R⁴ ve R⁶'in, bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

R⁵'in, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilmesi;

20 veya R⁴ ve R⁵'in, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için birleştirilebilmesi;

R⁷ ve R⁸'in, bağımsız olarak H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından seçilir;

R⁹'un, aril veya heteroaril olması;

25 R¹⁰'un H veya alkil olması;

a, b, c, d, e, f ve g'nin bağımsız olarak 1, 2 veya 3 olması;

*1 ve *2'nin, kiral merkezleri belirtmesi;

alkilin, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir

doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C_3-C_{10}) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbon olması; alkilin isteğe göre bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, (C_1-C_6) alkoksi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilmesi;

sikloalkilin, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbon olması; sikloalkilin isteğe bağlı olarak bir aril grubuna kaynaştırılabilir olması;

heterosikloalkilin, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halka olması; burada adı geçen heterosikloalkil halkasının, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR^{11} ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içermesi;

alkoksinin, 1 ila 6 karbon atomu (C_1-C_6) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C_3-C_6) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbon olması; alkoksinin isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir olması;

arilin, fenil, bifenil veya naftil olması; arilin isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

heteroarilin, mümkünse, N, NR^{11} , S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halka olması; heteroarilin isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

R^{11} ve R^{12} 'nin bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatları olmasıdır.

2. İstem 1'in bileşimi olup, özelliği; burada aktif bileşenin

doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C_3-C_{10}) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbon olması; alkilin isteğe göre bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, (C_1-C_6) alkoksi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilmesi;

sikloalkilin, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbon olması; sikloalkilin isteğe bağlı olarak bir aril grubuna kaynaştırılabilir olması;

heterosikloalkilin, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halka olması; burada adı geçen heterosikloalkil halkasının, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR^{11} ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içermesi;

alkoksinin, 1 ila 6 karbon atomu (C_1-C_6) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C_3-C_6) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbon olması; alkoksinin isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir olması;

arilin, fenil, bifenil veya naftil olması; arilin isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

heteroarilin, mümkünse, N, NR^{11} , S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halka olması; heteroarilin isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

R^{11} ve R^{12} 'nin bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatları olmasıdır.

2. İstem 1'in bileşimi olup, özelliği; burada aktif bileşenin

doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C_3-C_{10}) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbon olması; alkilin isteğe göre bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, (C_1-C_6) alkoksi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilirliği;

sikloalkilin, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbon olması; sikloalkilin isteğe bağlı olarak bir aril grubuna kaynaştırılabilir olması;

heterosikloalkilin, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halka olması; burada adı geçen heterosikloalkil halkasının, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR^{11} ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içermesi;

alkoksinin, 1 ila 6 karbon atomu (C_1-C_6) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C_3-C_6) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbon olması; alkoksinin isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C_3-C_{10}) sikloalkil, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, floro ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir olması;

arilin, fenil, bifenil veya naftil olması; arilin isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

heteroarilin, mümkünse, N, NR^{11} , S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halka olması; heteroarilin isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 ve $NR^{11}R^{12}$ 'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir olması;

R^{11} ve R^{12} 'nin bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilmesi;

ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatları olmasıdır.

2. İstem 1'in bileşimi olup, özelliği; burada aktif bileşenin

(a) aşağıdakilerden seçilen bir bileşim:

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-

5 etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;

(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-

10 propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

20 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-propiyonamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino) -asetik asit;

25 (S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-propiyonamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -

30 benzamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] - izobutiramid

Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

35

(a) aşağıdakilerden seçilen bir bileşim:

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-

5 etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;

(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-

10 propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

20 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-propiyonamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino) -asetik asit;

25 (S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-propiyonamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -

30 benzamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] - izobutiramid

Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

35

(a) aşağıdakilerden seçilen bir bileşim:

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;

N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-

5 etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;

(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-

10 propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-

propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R)

15 -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -propiyonamid;

(S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-

propiyonamid;

20 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-

propiyonamid;

{(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino} -asetik asit;

25 (S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-

propiyonamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -

30 benzamid;

N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -

izobutiramid

Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-

35 benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

- etil] -amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;
- (R)-2-Amino-N-[(1S, 2S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-propiyonamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- (2S, 3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonilamino]-3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- Tiyofen-3-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Sikloheksankarboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etil]

- etil] -amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;
- (R)-2-Amino-N-[(1S, 2S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-propiyonamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- (2S, 3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonilamino]-3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- Tiyofen-3-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Sikloheksankarboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etil]

- etil] -amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;
- (R)-2-Amino-N-[(1S, 2S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-propiyonamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- (2S, 3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonilamino]-3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- Tiyofen-3-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Sikloheksankarboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etil]

- 2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-
 benzamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 15 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -
 2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6-dikloro-
 nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6-dikloro-
 nikotinamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,3,6-trifloro-
 izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 35

- 2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-
 benzamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 15 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -
 2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6-dikloro-
 nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6-dikloro-
 nikotinamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,3,6-trifloro-
 izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 35

- 2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-
 benzamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 15 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -
 2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-
 propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6-dikloro-
 nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6-dikloro-
 nikotinamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,3,6-trifloro-
 izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 35

propiyonamid;

2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 2- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

3- Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

10 4- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

propiyonamid;

2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 2- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

3- Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

10 4- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

propiyonamid;

2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 2- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

3- Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

10 4- Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-metoksi-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid

25 hidroklorür (Form 1)

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

30 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

35

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-metoksi-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid

25 hidroklorür (Form 1)

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

30 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

35

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-metoksi-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid

25 hidroklorür (Form 1)

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

30 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

35

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
 Tiyo-fen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyo-fen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propiyonilamino-propiyonamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
İsoksazol-5-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 5 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-
 il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-
 10 benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-
 izonikotinamid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-
 etoksi-fenil)-etil]-amid;
 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-
 fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 25 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 30 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 35 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 5 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-
 il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-
 10 benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-
 izonikotinamid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-
 etoksi-fenil)-etil]-amid;
 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-
 fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 25 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 30 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 35 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 5 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-
 il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-
 10 benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-
 izonikotinamid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-
 etoksi-fenil)-etil]-amid;
 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-
 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-
 fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 25 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 30 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-
 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-
 aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-
 35 (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 10 3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 15 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 20 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 25 N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve
- 30 N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;
- ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları; veya
- 35 (b) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2-
- 15 (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 20 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 25 N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve
- 30 N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;
- ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları; veya
- 35 (b) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2-
- 15 (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 20 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 25 N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve
- 30 N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;
- ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları; veya
- 35 (b) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid veya bunun farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları olmasıdır.

3. İstem 1 veya istem 2'nin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan; ve/ veya

(b)isteğe bağlı olarak iyonik olmayan yüzey aktif maddenin polisorbata 80 veya polisorbata 20 olduğu bir iyonik olmayan yüzey aktif madde; ve/ veya

(c)isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz veya dekstroz olduğu bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesidir.

4. İstemler 1-3'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, ortalama olarak 10 nm ila 100 µm arasında, isteğe bağlı olarak 10 nm ila 1000 nm arasında olan bir D50 ortalama büyüklüğüne sahip aktif bileşen parçacıklarını içermesidir.

5. İstemler 1-4'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

(a)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 arasından seçilmesi ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz ve trehaloz arasından seçilmesi; veya

(b)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 20 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz olması; veya

(c)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz olmasıdır.

6. İstemler 1-5'in herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)2 ila 10, isteğe bağlı olarak 4 ila 8 arasında bir pH'da

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid veya bunun farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları olmasıdır.

3. İstem 1 veya istem 2'nin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan; ve/ veya

(b)isteğe bağlı olarak iyonik olmayan yüzey aktif maddenin polisorbata 80 veya polisorbata 20 olduğu bir iyonik olmayan yüzey aktif madde; ve/ veya

(c)isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz veya dekstroz olduğu bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesidir.

4. İstemler 1-3'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, ortalama olarak 10 nm ila 100 µm arasında, isteğe bağlı olarak 10 nm ila 1000 nm arasında olan bir D50 ortalama büyüklüğüne sahip aktif bileşen parçacıklarını içermesidir.

5. İstemler 1-4'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

(a)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 arasından seçilmesi ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz ve trehaloz arasından seçilmesi; veya

(b)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 20 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz olması; veya

(c)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz olmasıdır.

6. İstemler 1-5'in herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)2 ila 10, isteğe bağlı olarak 4 ila 8 arasında bir pH'da

etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid veya bunun farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları olmasıdır.

3. İstem 1 veya istem 2'nin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan; ve/ veya

(b)isteğe bağlı olarak iyonik olmayan yüzey aktif maddenin polisorbata 80 veya polisorbata 20 olduğu bir iyonik olmayan yüzey aktif madde; ve/ veya

(c)isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz veya dekstroz olduğu bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesidir.

4. İstemler 1-3'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, ortalama olarak 10 nm ila 100 µm arasında, isteğe bağlı olarak 10 nm ila 1000 nm arasında olan bir D50 ortalama büyüklüğüne sahip aktif bileşen parçacıklarını içermesidir.

5. İstemler 1-4'ün herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin, bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve bir veya daha fazla tonisite ajanı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

(a)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 arasından seçilmesi ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz ve trehaloz arasından seçilmesi; veya

(b)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 20 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının trehaloz olması; veya

(c)bir veya daha fazla dengeleyici ajanın polisorbata 80 olması ve bir veya daha fazla tonisite ajanının dekstroz olmasıdır.

6. İstemler 1-5'in herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği**; burada bileşimin

(a)2 ila 10, isteğe bağlı olarak 4 ila 8 arasında bir pH'da

olması; ve / veya

(b) 250 ila 350 mOsmol/ kg ozmolariteye sahip olmasıdır.

7. İstemler 1-6'nın herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği;**

5 burada aktif bileşenin

(a) kristalimsi; veya

(b) amorf olmasıdır.

8. İstemler 1-7'den herhangi birinin bileşiği **olup, özelliği;**

10 (a) intravitöz uygulama; veya

(b) intravenöz uygulama için olmasıdır.

9. İstemler 1 ila 8'in herhangi birinin bir bileşimini hazırlamaya yönelik bir işlem **olup, özelliği;**

15 (i) istem 1'de tanımlandığı gibi bir formül I bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olan bir aktif bileşenin sağlanmasını;

20 (ii) burada sulu aracın bir dengeleyici ajan ve/veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içerdiği sulu bir aracın sağlanmasını; ve

25 (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesini içermesidir.

10. İstem 9'un işlemi **olup, özelliği;** burada işlemin ayrıca
30 aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

35 (a) aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutunun azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun çökeltme işlemleri, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi

olması; ve / veya

(b) 250 ila 350 mOsmol/ kg ozmolariteye sahip olmasıdır.

7. İstemler 1-6'nın herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği;**

5 burada aktif bileşenin

(a) kristalimsi; veya

(b) amorf olmasıdır.

8. İstemler 1-7'den herhangi birinin bileşiği **olup, özelliği;**

10 (a) intravitröz uygulama; veya

(b) intravenöz uygulama için olmasıdır.

9. İstemler 1 ila 8'in herhangi birinin bir bileşimini hazırlamaya yönelik bir işlem **olup, özelliği;**

15 (i) istem 1'de tanımlandığı gibi bir formül I bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olan bir aktif bileşenin sağlanmasını;

20 (ii) burada sulu aracın bir dengeleyici ajan ve/veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içerdiği sulu bir aracın sağlanmasını; ve

25 (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesini içermesidir.

10. İstem 9'un işlemi **olup, özelliği;** burada işlemin ayrıca
30 aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

35 (a) aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutunun azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun çökeltme işlemleri, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi

olması; ve / veya

(b) 250 ila 350 mOsmol/ kg ozmolariteye sahip olmasıdır.

7. İstemler 1-6'nın herhangi birinin bileşimi **olup, özelliği;**

5 burada aktif bileşenin

(a) kristalimsi; veya

(b) amorf olmasıdır.

8. İstemler 1-7'den herhangi birinin bileşiği **olup, özelliği;**

10 (a) intravitöz uygulama; veya

(b) intravenöz uygulama için olmasıdır.

9. İstemler 1 ila 8'in herhangi birinin bir bileşimini hazırlamaya yönelik bir işlem **olup, özelliği;**

15 (i) istem 1'de tanımlandığı gibi bir formül I bileşiği veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olan bir aktif bileşenin sağlanmasını;

20 (ii) burada sulu aracın bir dengeleyici ajan ve/veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyen içerdiği sulu bir aracın sağlanmasını; ve

25 (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesini içermesidir.

10. İstem 9'un işlemi **olup, özelliği;** burada işlemin ayrıca
30 aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımı içermesi, isteğe bağlı olarak burada

35 (a) aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutunun azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun çökeltme işlemleri, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi

- ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemler veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemler arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılması; veya
- 5 (b) aktif bileşenin parçacık boyutunun, aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspanse edildiğinde azaltılması ve burada aktif bileşenin parçacık boyutunun yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak azaltılması; veya
- 10 (c) aktif bileşenin parçacık boyutunun, sulu taşıyıcı içinde süspansiyonundan önce kuru formunda azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun, boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılmasıdır.
- 15 **11.** İstem 9 veya istem 10'a göre bir işlem **olup, özelliği;** burada dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 olması ve tonisite ajanının dekstroz veya trehaloz olmasıdır.
- 20 **12.** İstem 1 ila 8'den herhangi birinin, plazma kallikreinini aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için olan, istem 1 ila 8'den herhangi birinin farmasötik bir bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımına yönelik olan farmasötik bir bileşim **olup, özelliği;** isteğe bağlı olarak burada, hastalık veya durumun, bozuk görme
- 25 keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjiyoödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuvar distres sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma,
- 30 kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama olmasıdır.
- 13.** İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği;** burada hastalık veya durumun diyabetik retinopati veya
- 35 diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenlik

- ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemler veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemler arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılması; veya
- 5 (b) aktif bileşenin parçacık boyutunun, aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspanse edildiğinde azaltılması ve burada aktif bileşenin parçacık boyutunun yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak azaltılması; veya
- 10 (c) aktif bileşenin parçacık boyutunun, sulu taşıyıcı içinde süspansiyonundan önce kuru formunda azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun, boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılmasıdır.
- 15 **11.** İstem 9 veya istem 10'a göre bir işlem **olup, özelliği;** burada dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 olması ve tonisite ajanının dekstroz veya trehaloz olmasıdır.
- 20 **12.** İstem 1 ila 8'den herhangi birinin, plazma kallikreinini aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için olan, istem 1 ila 8'den herhangi birinin farmasötik bir bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımına yönelik olan farmasötik bir bileşim **olup, özelliği;** isteğe bağlı olarak burada, hastalık veya durumun, bozuk görme
- 25 keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjiyoödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuvar distres sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma,
- 30 kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama olmasıdır.
- 13.** İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği;** burada hastalık veya durumun diyabetik retinopati veya
- 35 diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenlik

- ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemler veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemler arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılması; veya
- 5 (b) aktif bileşenin parçacık boyutunun, aktif bileşen, sulu taşıyıcı içinde süspanse edildiğinde azaltılması ve burada aktif bileşenin parçacık boyutunun yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak azaltılması; veya
- 10 (c) aktif bileşenin parçacık boyutunun, sulu taşıyıcı içinde süspansiyonundan önce kuru formunda azaltılması; burada aktif bileşenin parçacık boyutunun, boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme arasından seçilen bir yöntem kullanılarak azaltılmasıdır.
- 15 **11.** İstem 9 veya istem 10'a göre bir işlem **olup, özelliği;** burada dengeleyici ajanın polisorbata 80 veya polisorbata 20 olması ve tonisite ajanının dekstroz veya trehaloz olmasıdır.
- 20 **12.** İstem 1 ila 8'den herhangi birinin, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için olan, istem 1 ila 8'den herhangi birinin farmasötik bir bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımına yönelik olan farmasötik bir bileşim **olup, özelliği;** isteğe bağlı olarak burada, hastalık veya durumun, bozuk görme
- 25 keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjiyoödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuvar distres sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma,
- 30 kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama olmasıdır.
- 13.** İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği;** burada hastalık veya durumun diyabetik retinopati veya
- 35 diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenlik

olmasıdır.

14. İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği**; bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için olmasıdır.

15. İstem 12 ila 14'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği**; burada parenteral uygulamanın

- 10 (a) intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz; veya
- (b) intravenöz; veya
- 15 (c) intravitröz olmasıdır.

16.İstem 12 ila 15'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği**; burada yöntemin

- (a) kombinasyon terapisini; veya
- 20 (b) kombinasyon terapisi ve retinanın lazer tedavisini içermesidir.

olmasıdır.

14. İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği;** bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için olmasıdır.

15. İstem 12 ila 14'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği;** burada parenteral uygulamanın

- 10 (a) intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz; veya
- (b) intravenöz; veya
- 15 (c) intravitröz olmasıdır.

16.İstem 12 ila 15'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği;** burada yöntemin

- (a) kombinasyon terapisini; veya
- 20 (b) kombinasyon terapisi ve retinanın lazer tedavisini içermesidir.

olmasıdır.

14. İstem 12'ye kullanıma yönelik farmasötik bileşim **olup, özelliği**; bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için olmasıdır.

15. İstem 12 ila 14'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği**; burada parenteral uygulamanın

- 10 (a) intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz; veya
- (b) intravenöz; veya
- 15 (c) intravitröz olmasıdır.

16.İstem 12 ila 15'den herhangi birine göre kullanım için farmasötik bileşim **olup, özelliği**; burada yöntemin

- (a) kombinasyon terapisini; veya
- 20 (b) kombinasyon terapisi ve retinanın lazer tedavisini içermesidir.

TARİFNAME

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 TEKNİK ALAN

Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması için işlemler ve bunların tıptaki kullanımı, özellikle de bunların oküler hastalıkların tedavisindeki kullanımları ile ilgilidir.

10 BULUŞUN GEÇMİŞİ

Plazma kallikrein, kininleri kininogenlerden serbest bırakabilen tripsin benzeri bir serin proteazdır (bkz. K. D. Bhoola v.d. "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 483-493; J. W. Bryant v.d. "Human plasma kallikrein-

15 kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, 234-250, 2009; K. D. Bhoola v.d. *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1 ve D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides",

20 *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). Bu kaskaddaki rolü, bradikinin veya enzimatik bölünmenin serbest kalmasını içermemesine rağmen, intrinsik kan pıhtılaşma kaskadının temel bir üyesidir. Plazma prekallikrein tek bir gen tarafından kodlanır ve karaciğerde sentezlenir.

25 Aktif plazma kallikreini vermek üzere aktive edilen yüksek molekül ağırlıklı kininojene bağlı bir heterodimer kompleksi olarak plazma içinde dolaşan inaktif bir plazma, prekallikrein olarak hepatositler tarafından salgılanır. Kininler, G protein-bağlı reseptörler ve kininlerin (örneğin bradikinin

30 antagonistleri, örneğin ikatibant gibi) antagonistleri aracılığıyla etkili olan enflamasyonun kuvvetli araçlarıdır ve daha önce birtakım bozuklukların tedavisi için potansiyel terapötik maddeler olarak araştırılmıştır (F. Marceau ve D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

35 Plazma kallikreinin bir dizi inflamatuvar bozuklukta rol oynadığı

TARİFNAME

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 TEKNİK ALAN

Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması için işlemler ve bunların tıptaki kullanımı, özellikle de bunların oküler hastalıkların tedavisindeki kullanımları ile ilgilidir.

10 BULUŞUN GEÇMİŞİ

Plazma kallikrein, kininleri kininogenlerden serbest bırakabilen tripsin benzeri bir serin proteazdır (bkz. K. D. Bhoola v.d. "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 483-493; J. W. Bryant v.d. "Human plasma kallikrein-

15 kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, 234-250, 2009; K. D. Bhoola v.d. *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1 ve D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides",

20 *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). Bu kaskaddaki rolü, bradikinin veya enzimatik bölünmenin serbest kalmasını içermemesine rağmen, intrinsik kan pıhtılaşma kaskadının temel bir üyesidir. Plazma prekallikrein tek bir gen tarafından kodlanır ve karaciğerde sentezlenir.

25 Aktif plazma kallikreini vermek üzere aktive edilen yüksek molekül ağırlıklı kininojene bağlı bir heterodimer kompleksi olarak plazma içinde dolaşan inaktif bir plazma, prekallikrein olarak hepatositler tarafından salgılanır. Kininler, G protein-bağlı reseptörler ve kininlerin (örneğin bradikinin

30 antagonistleri, örneğin ikatibant gibi) antagonistleri aracılığıyla etkili olan enflamasyonun kuvvetli araçlarıdır ve daha önce birtakım bozuklukların tedavisi için potansiyel terapötik maddeler olarak araştırılmıştır (F. Marceau ve D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

35 Plazma kallikreinin bir dizi inflamatuvar bozuklukta rol oynadığı

TARİFNAME

FARMASÖTİK BİLEŞİMLER

5 TEKNİK ALAN

Buluş, suda az çözünen ilaçların sulu süspansiyon farmasötik bileşimleri, bu bileşimlerin hazırlanması için işlemler ve bunların tıptaki kullanımı, özellikle de bunların oküler hastalıkların tedavisindeki kullanımları ile ilgilidir.

10 BULUŞUN GEÇMİŞİ

Plazma kallikrein, kininleri kininogenlerden serbest bırakabilen tripsin benzeri bir serin proteazdır (bkz. K. D. Bhoola v.d. "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 483-493; J. W. Bryant v.d. "Human plasma kallikrein-

15 kinin system: physiological and biochemical parameters" *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, 234-250, 2009; K. D. Bhoola v.d. *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1 ve D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides",

20 *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). Bu kaskaddaki rolü, bradikinin veya enzimatik bölünmenin serbest kalmasını içermemesine rağmen, intrinsik kan pıhtılaşma kaskadının temel bir üyesidir. Plazma prekallikrein tek bir gen tarafından kodlanır ve karaciğerde sentezlenir.

25 Aktif plazma kallikreini vermek üzere aktive edilen yüksek molekül ağırlıklı kininojene bağlı bir heterodimer kompleksi olarak plazma içinde dolaşan inaktif bir plazma, prekallikrein olarak hepatositler tarafından salgılanır. Kininler, G protein-bağlı reseptörler ve kininlerin (örneğin bradikinin

30 antagonistleri, örneğin ikatibant gibi) antagonistleri aracılığıyla etkili olan enflamasyonun kuvvetli araçlarıdır ve daha önce birtakım bozuklukların tedavisi için potansiyel terapötik maddeler olarak araştırılmıştır (F. Marceau ve D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

35 Plazma kallikreinin bir dizi inflamatuvar bozuklukta rol oynadığı

düşünülmektedir. Plazma kallikreinin başlıca inhibitörü, serpin C1 esteraz inhibitörüdür. C1 esteraz inhibitöründe genetik eksiklik gösteren hastalar, yüz, el, boğaz, gastrointestinal kanal ve genital bölgelerin şişmesi ile sonuçlanan kalıtsal anjioödemden (HAE) muzdariptir. Akut ataklar sırasında oluşan kabarcıklar, yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen serbestleştirici bradikininin vasküler geçirgenliğinin artmasına yol açan yüksek plazma kallikrein seviyelerini içerir. Büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörü ile yapılan tedavinin, kalıtsal anjioödem tedavisi için bir plazma kallikrein inhibitörü olan vasküler geçirgenliğe neden olan bradikinin salınmasını önleyerek HAE'yi etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterildi. (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88),herediter anjioödem tedavisi ve on-pump kardiyotoraks cerrahisinde kan kaybının önlenmesi için bir plazma kallikrein inhibitörü" Uzman Görüşü *Biol. Ther.* 8, 1187-99).

Plazma kallikrein-kinin sistemi, iltihaplanma, kan basıncı kontrolü, pıhtılaşma ve ağrıda rol oynayan kan proteinleri sistemidir. İleri derecede diyabetik maküla ödemi olan hastalarda plazma kallikrein-kinin sistemi anormal derecede fazladır. Yakın zamanda, plazma kallikreinin, diyabetik sıçanlarda retinal vasküler disfonksiyonlara katkıda bulunduğu keşfedilmiştir (A. Clermont v.d. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, 1590-98). Ayrıca, plazma kallikrein inhibitörü ASP-440 uygulanması, diyabetik sıçanlarda hem retinal vasküler geçirgenliği hem de retinal kan akımı anormalliklerini iyileştirmiştir. Bu nedenle bir plazma kallikrein inhibitörü, diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenliği azaltmak için bir tedavi olarak kullanılmalıdır. Serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati ve nöropati gibi diyabetin diğer komplikasyonlarının tümü plazma kallikrein ile birliktelik gösteren bir plazma kallikrein inhibitörü için hedef olarak düşünülebilir.

düşünülmektedir. Plazma kallikreinin başlıca inhibitörü, serpin C1 esteraz inhibitörüdür. C1 esteraz inhibitöründe genetik eksiklik gösteren hastalar, yüz, el, boğaz, gastrointestinal kanal ve genital bölgelerin şişmesi ile sonuçlanan kalıtsal anjioödemden (HAE) muzdariptir. Akut ataklar sırasında oluşan kabarcıklar, yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen serbestleştirici bradikininin vasküler geçirgenliğinin artmasına yol açan yüksek plazma kallikrein seviyelerini içerir. Büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörü ile yapılan tedavinin, kalıtsal anjioödem tedavisi için bir plazma kallikrein inhibitörü olan vasküler geçirgenliğe neden olan bradikinin salınmasını önleyerek HAE'yi etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterildi. (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88),herediter anjioödem tedavisi ve on-pump kardiyotoraks cerrahisinde kan kaybının önlenmesi için bir plazma kallikrein inhibitörü" Uzman Görüşü *Biol. Ther.* 8, 1187-99).

Plazma kallikrein-kinin sistemi, iltihaplanma, kan basıncı kontrolü, pıhtılaşma ve ağrıda rol oynayan kan proteinleri sistemidir. İleri derecede diyabetik maküla ödemi olan hastalarda plazma kallikrein-kinin sistemi anormal derecede fazladır. Yakın zamanda, plazma kallikreinin, diyabetik sıçanlarda retinal vasküler disfonksiyonlara katkıda bulunduğu keşfedilmiştir (A. Clermont v.d. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, 1590-98). Ayrıca, plazma kallikrein inhibitörü ASP-440 uygulanması, diyabetik sıçanlarda hem retinal vasküler geçirgenliği hem de retinal kan akımı anormalliklerini iyileştirmiştir. Bu nedenle bir plazma kallikrein inhibitörü, diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenliği azaltmak için bir tedavi olarak kullanılmalıdır. Serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati ve nöropati gibi diyabetin diğer komplikasyonlarının tümü plazma kallikrein ile birliktelik gösteren bir plazma kallikrein inhibitörü için hedef olarak düşünülebilir.

düşünülmektedir. Plazma kallikreinin başlıca inhibitörü, serpin C1 esteraz inhibitörüdür. C1 esteraz inhibitöründe genetik eksiklik gösteren hastalar, yüz, el, boğaz, gastrointestinal kanal ve genital bölgelerin şişmesi ile sonuçlanan kalıtsal anjioödemden (HAE) muzdariptir. Akut ataklar sırasında oluşan kabarcıklar, yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen serbestleştirici bradikininin vasküler geçirgenliğinin artmasına yol açan yüksek plazma kallikrein seviyelerini içerir. Büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörü ile yapılan tedavinin, kalıtsal anjioödem tedavisi için bir plazma kallikrein inhibitörü olan vasküler geçirgenliğe neden olan bradikinin salınmasını önleyerek HAE'yi etkili bir şekilde tedavi ettiği gösterildi. (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88),herediter anjioödem tedavisi ve on-pump kardiyotoraks cerrahisinde kan kaybının önlenmesi için bir plazma kallikrein inhibitörü" Uzman Görüşü *Biol. Ther.* 8, 1187-99).

Plazma kallikrein-kinin sistemi, iltihaplanma, kan basıncı kontrolü, pıhtılaşma ve ağrıda rol oynayan kan proteinleri sistemidir. İleri derecede diyabetik maküla ödemi olan hastalarda plazma kallikrein-kinin sistemi anormal derecede fazladır. Yakın zamanda, plazma kallikreinin, diyabetik sıçanlarda retinal vasküler disfonksiyonlara katkıda bulunduğu keşfedilmiştir (A. Clermont v.d. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011, 60, 1590-98). Ayrıca, plazma kallikrein inhibitörü ASP-440 uygulanması, diyabetik sıçanlarda hem retinal vasküler geçirgenliği hem de retinal kan akımı anormalliklerini iyileştirmiştir. Bu nedenle bir plazma kallikrein inhibitörü, diyabetik retinopati ve diyabetik maküla ödemi ile ilişkili retinal vasküler geçirgenliği azaltmak için bir tedavi olarak kullanılmalıdır. Serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati ve nöropati gibi diyabetin diğer komplikasyonlarının tümü plazma kallikrein ile birliktelik gösteren bir plazma kallikrein inhibitörü için hedef olarak düşünülebilir.

Sentetik ve küçük molekülü plazma kallikrein inhibitörleri, örneğin, Garrett v.d. ("Peptide aldehyde...." *J. Peptide Res.* 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher ve diğerleri ("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, 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke ve diğerleri, ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans v.d. (*Immunopharmacology*, 32, 115-116 (1996)), Szelke v.d. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson v.d. ("Yeni peptit türevleri" WO94/29335), J. Corte ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri olarak yararlı olan altı üyeli heterosikller" WO2005 / 123680), J. Sturzbecher ve diğ. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, 1929-34 (1994)), Kettner v.d. (US 5,187,157), N. Teno v.d. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, 1079-1090 (1993)), W. B. Young v.d. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, 2034-2036 (2006)), Okada v.d. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, 1964-72 (2000)), Steinmetzer v.d. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang v.d. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, 545-553 (2006)), Sinha v.d. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Brandl v.d. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl- carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Shigenaga v.d. ("Plazma Kallikrein İnhibitörleri" WO2011/118672), Kolte v.d. ("Yeni bir yüksek afinite ve spesifik kallikrein inhibitörünün biyokimyasal karakterizasyonu", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162 (7), 1639-1649). Also, Steinmetzer ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri" WO2012/004678), insan plasmin ve plazma kallikreinin inhibitörleri olan siklize peptit analoglarını açıklar.

Sentetik ve küçük molekülü plazma kallikrein inhibitörleri, örneğin, Garrett v.d. ("Peptide aldehyde...." *J. Peptide Res.* 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher ve diğerleri ("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, 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke ve diğerleri, ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans v.d. (*Immunopharmacology*, 32, 115-116 (1996)), Szelke v.d. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson v.d. ("Yeni peptit türevleri" WO94/29335), J. Corte ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri olarak yararlı olan altı üyeli heterosikller" WO2005 / 123680), J. Sturzbecher ve diğ. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, 1929-34 (1994)), Kettner v.d. (US 5,187,157), N. Teno v.d. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, 1079-1090 (1993)), W. B. Young v.d. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, 2034-2036 (2006)), Okada v.d. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, 1964-72 (2000)), Steinmetzer v.d. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang v.d. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, 545-553 (2006)), Sinha v.d. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Brandl v.d. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl- carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Shigenaga v.d. ("Plazma Kallikrein İnhibitörleri" WO2011/118672), Kolte v.d. ("Yeni bir yüksek afinite ve spesifik kallikrein inhibitörünün biyokimyasal karakterizasyonu", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162 (7), 1639-1649). Also, Steinmetzer ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri" WO2012/004678), insan plasmin ve plazma kallikreinin inhibitörleri olan siklize peptit analoglarını açıklar.

Sentetik ve küçük molekülü plazma kallikrein inhibitörleri, örneğin, Garrett v.d. ("Peptide aldehyde...." *J. Peptide Res.* 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher ve diğerleri ("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, 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke ve diğerleri, ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans v.d. (*Immunopharmacology*, 32, 115-116 (1996)), Szelke v.d. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson v.d. ("Yeni peptit türevleri" WO94/29335), J. Corte ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri olarak yararlı olan altı üyeli heterosikller" WO2005 / 123680), J. Sturzbecher ve diğ. (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, 1929-34 (1994)), Kettner v.d. (US 5,187,157), N. Teno v.d. (*Chem. Pharm. Bull.* 41, 1079-1090 (1993)), W. B. Young v.d. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, 2034-2036 (2006)), Okada v.d. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, 1964-72 (2000)), Steinmetzer v.d. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang v.d. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, 545-553 (2006)), Sinha v.d. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Brandl v.d. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl- carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Shigenaga v.d. ("Plazma Kallikrein İnhibitörleri" WO2011/118672), Kolte v.d. ("Yeni bir yüksek afinite ve spesifik kallikrein inhibitörünün biyokimyasal karakterizasyonu", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162 (7), 1639-1649). Also, Steinmetzer ve diğ. ("Serin proteaz inhibitörleri" WO2012/004678), insan plasmin ve plazma kallikreinin inhibitörleri olan siklize peptit analoglarını açıklar.

Bugüne kadar tıbbi kullanım için onaylanan tek seçici plazma kallikrein inhibitörü Ecallantide'dir. Ecallantide, enjeksiyon için bir çözelti halinde formüle edilir. Anafilaktik reaksiyon riski taşıyan büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörüdür.

5 Teknikte bilinen diğer plazma kallikrein inhibitörleri, genellikle, guanidinler veya amidinler gibi yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir fonksiyonel gruplar içeren küçük moleküllerdir. Bu gibi fonksiyonel grupların, bileşiğe yüksek derecede bir sulu çözünürlük verdiği iyi bilinmektedir. Bununla

10 birlikte, yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir guanidin veya amidin fonksiyonelliklerinin bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla oral kullanılabilirliği sınırlandırdığı da iyi bilinmektedir (bkz., örneğin, "Small Molecule Anticoagulant/

15 Antithrombotic Agents" *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Cilt 40, 2005, Sayfalar 85-101* Robert M. Scarborough, Anjali Pandey, Xiaoming Zhang ve Tamie J. Chilcote ve Sukanto Sinha, "ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 6 - 9 Mayıs , 2012, Fort Lauderdale, Florida, Sunum 2240). Ayrıca oral emilimin ASP-634 gibi bir ön-ilaç

20 oluşturularak geliştirilebileceği de bildirilmiştir. Bununla birlikte, ön ilaçların, örneğin, etkisiz taşıyıcıdan veya beklenmedik metabolitlerden kaynaklanan zayıf kimyasal stabilite ve potansiyel toksisite gibi çeşitli dezavantajlara sahip olabildiği iyi bilinmektedir.

25 İyonize edilebilir fonksiyonel gruplar suda çözünürlük sağlar, ancak kural olarak suda çözünür küçük moleküller örneğin vitrozden hızla temizlenir (bkz., "Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Cilt 17, Sayı 4, 2001, sayfa 393-401*, David

30 Maurice). Ayrıca, çözündürülmüş ilaçlar bozulmaya karşı hassastır. Mevcut buluşun bir amacı, kutupsal veya iyonize edilebilir gruplar içermeyen bileşikleri, örneğin 11'den daha az pKa'ya sahip, az miktarda çözünür olan bileşikleri tanımlamaktır ve bu, serin proteaz inhibitörlerinin sulu süspansiyonlar

35 halinde formülasyonunu mümkün kılar, böylece uzun süreli

Bugüne kadar tıbbi kullanım için onaylanan tek seçici plazma kallikrein inhibitörü Ecallantide'dir. Ecallantide, enjeksiyon için bir çözelti halinde formüle edilir. Anafilaktik reaksiyon riski taşıyan büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörüdür.

5 Teknikte bilinen diğer plazma kallikrein inhibitörleri, genellikle, guanidinler veya amidinler gibi yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir fonksiyonel gruplar içeren küçük moleküllerdir. Bu gibi fonksiyonel grupların, bileşiğe yüksek derecede bir sulu çözünürlük verdiği iyi bilinmektedir. Bununla

10 birlikte, yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir guanidin veya amidin fonksiyonelliklerinin bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla oral kullanılabilirliği sınırlandırdığı da iyi bilinmektedir (bkz., örneğin, "Small Molecule Anticoagulant/

15 Antithrombotic Agents" *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Cilt 40, 2005, Sayfalar 85-101* Robert M. Scarborough, Anjali Pandey, Xiaoming Zhang ve Tamie J. Chilcote ve Sukanto Sinha, "ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 6 - 9 Mayıs , 2012, Fort Lauderdale, Florida, Sunum 2240). Ayrıca oral emilimin ASP-634 gibi bir ön-ilaç

20 oluşturularak geliştirilebileceği de bildirilmiştir. Bununla birlikte, ön ilaçların, örneğin, etkisiz taşıyıcıdan veya beklenmedik metabolitlerden kaynaklanan zayıf kimyasal stabilite ve potansiyel toksisite gibi çeşitli dezavantajlara sahip olabildiği iyi bilinmektedir.

25 İyonize edilebilir fonksiyonel gruplar suda çözünürlük sağlar, ancak kural olarak suda çözünür küçük moleküller örneğin vitrozden hızla temizlenir (bkz., "Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Cilt 17, Sayı 4, 2001, sayfa 393-401*, David

30 Maurice). Ayrıca, çözündürülmüş ilaçlar bozulmaya karşı hassastır. Mevcut buluşun bir amacı, kutupsal veya iyonize edilebilir gruplar içermeyen bileşikleri, örneğin 11'den daha az pKa'ya sahip, az miktarda çözünür olan bileşikleri tanımlamaktır ve bu, serin proteaz inhibitörlerinin sulu süspansiyonlar

35 halinde formülasyonunu mümkün kılar, böylece uzun süreli

Bugüne kadar tıbbi kullanım için onaylanan tek seçici plazma kallikrein inhibitörü Ecallantide'dir. Ecallantide, enjeksiyon için bir çözelti halinde formüle edilir. Anafilaktik reaksiyon riski taşıyan büyük bir protein plazma kallikrein inhibitörüdür.

5 Teknikte bilinen diğer plazma kallikrein inhibitörleri, genellikle, guanidinler veya amidinler gibi yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir fonksiyonel gruplar içeren küçük moleküllerdir. Bu gibi fonksiyonel grupların, bileşiğe yüksek derecede bir sulu çözünürlük verdiği iyi bilinmektedir. Bununla

10 birlikte, yüksek derecede polar ve iyonize edilebilir guanidin veya amidin fonksiyonelliklerinin bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla oral kullanılabilirliği sınırlandırdığı da iyi bilinmektedir (bkz., örneğin, "Small Molecule Anticoagulant/

15 Antithrombotic Agents" *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Cilt 40, 2005, Sayfalar 85-101* Robert M. Scarborough, Anjali Pandey, Xiaoming Zhang ve Tamie J. Chilcote ve Sukanto Sinha, "ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 6 - 9 Mayıs , 2012, Fort Lauderdale, Florida, Sunum 2240). Ayrıca oral emilimin ASP-634 gibi bir ön-ilaç

20 oluşturularak geliştirilebileceği de bildirilmiştir. Bununla birlikte, ön ilaçların, örneğin, etkisiz taşıyıcıdan veya beklenmedik metabolitlerden kaynaklanan zayıf kimyasal stabilite ve potansiyel toksisite gibi çeşitli dezavantajlara sahip olabildiği iyi bilinmektedir.

25 İyonize edilebilir fonksiyonel gruplar suda çözünürlük sağlar, ancak kural olarak suda çözünür küçük moleküller örneğin vitrozden hızla temizlenir (bkz., "Review: Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Cilt 17, Sayı 4, 2001, sayfa 393-401*, David

30 Maurice). Ayrıca, çözündürülmüş ilaçlar bozulmaya karşı hassastır. Mevcut buluşun bir amacı, kutupsal veya iyonize edilebilir gruplar içermeyen bileşikleri, örneğin 11'den daha az pKa'ya sahip, az miktarda çözünür olan bileşikleri tanımlamaktır ve bu, serin proteaz inhibitörlerinin sulu süspansiyonlar

35 halinde formülasyonunu mümkün kılar, böylece uzun süreli

maruziyet süresi ve uzun bir raf ömrü sağlar.

Guanidin veya amidin fonksiyonelliklerini içermeyen sadece birkaç plazma kallikrein inhibitörü raporu vardır. Örneğin, Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-

- 5 carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045). Brandl, bir amino-piridin fonksiyonelliği içeren plazma kallikrein inhibitörlerini açıklar. Bir sıçan modelinde oral etkililik, örneğin nispeten
- 10 yüksek dozlarda 30 mg/kg ve 100 mg/kg olarak gösterilmiş, ancak farmakokinetik profil rapor edilmemiştir. Dolayısıyla, bu tür bileşiklerin kliniğe ilerlemek için yeterli oral uygunluk sağlayacağı henüz bilinmemektedir. Evans, bir benzilamin fonksiyonelliğine sahip plazma kallikrein inhibitörlerini
- 15 açıklar. Farmakokinetik veriler, tavşanlara intravitroz uygulamanın ardından bir örnek için sunulur. Bununla birlikte, açıklanan veriler dozlama sonrası sadece 7 gün ile sınırlıdır; bu zaman noktasından sonra hiçbir veri tanımlanmamıştır. Evans ayrıca, inhibitörlerin çok az çözünür, pratikte çözünmez veya
- 20 çözünmez (fosfat tamponunda 1 mg/ mL'den az) olduğunu gösteren termodinamik çözünürlük verilerini açıklar.

- İlaçların intravenöz uygulaması teknikte bilinir ve uygulamayı takiben bir denekte neredeyse anında etki göz önüne alındığında hayati tehdit oluşturan durumların tedavisinde özellikle
- 25 faydalıdır. Bununla birlikte, suda zayıf biçimde çözünür olan ilaçlar içeren bileşimlerin intravenöz olarak uygulanmasının, ciddi olumsuz yan etkilere veya ölüme neden olabilecek *in vivo* çökelme riski vardır. Çökelme riskini azaltmak için dengeleyici maddelerin kullanımı teknikte bilinmektedir. Bununla birlikte,
- 30 dengeleyici madde miktarının, zayıf biçimde çözünür ilaçlar içeren ve bu nedenle ters yan etkilere neden olan bileşimlerde aşırı olması gerekebilir ve bu yüzden bunların kullanımı en düşük seviyededir. Bu nedenle, ciddi olumsuz yan etki riski olmadan güvenle uygulanabilecek bileşimlere ihtiyaç vardır.

maruziyet süresi ve uzun bir raf ömrü sağlar.

Guanidin veya amidin fonksiyonelliklerini içermeyen sadece birkaç plazma kallikrein inhibitörü raporu vardır. Örneğin, Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-

- 5 carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045). Brandl, bir amino-piridin fonksiyonelliği içeren plazma kallikrein inhibitörlerini açıklar. Bir sıçan modelinde oral etkililik, örneğin nispeten
- 10 yüksek dozlarda 30 mg/kg ve 100 mg/kg olarak gösterilmiş, ancak farmakokinetik profil rapor edilmemiştir. Dolayısıyla, bu tür bileşiklerin kliniğe ilerlemek için yeterli oral uygunluk sağlayacağı henüz bilinmemektedir. Evans, bir benzilamin fonksiyonelliğine sahip plazma kallikrein inhibitörlerini
- 15 açıklar. Farmakokinetik veriler, tavşanlara intravitröz uygulamanın ardından bir örnek için sunulur. Bununla birlikte, açıklanan veriler dozlama sonrası sadece 7 gün ile sınırlıdır; bu zaman noktasından sonra hiçbir veri tanımlanmamıştır. Evans ayrıca, inhibitörlerin çok az çözünür, pratikte çözünmez veya
- 20 çözünmez (fosfat tamponunda 1 mg/ mL'den az) olduğunu gösteren termodinamik çözünürlük verilerini açıklar.

- İlaçların intravenöz uygulaması teknikte bilinir ve uygulamayı takiben bir denekte neredeyse anında etki göz önüne alındığında hayati tehdit oluşturan durumların tedavisinde özellikle
- 25 faydalıdır. Bununla birlikte, suda zayıf biçimde çözünür olan ilaçlar içeren bileşimlerin intravenöz olarak uygulanmasının, ciddi olumsuz yan etkilere veya ölüme neden olabilecek *in vivo* çökelme riski vardır. Çökelme riskini azaltmak için dengeleyici maddelerin kullanımı teknikte bilinmektedir. Bununla birlikte,
- 30 dengeleyici madde miktarının, zayıf biçimde çözünür ilaçlar içeren ve bu nedenle ters yan etkilere neden olan bileşimlerde aşırı olması gerekebilir ve bu yüzden bunların kullanımı en düşük seviyededir. Bu nedenle, ciddi olumsuz yan etki riski olmadan güvenle uygulanabilecek bileşimlere ihtiyaç vardır.

maruziyet süresi ve uzun bir raf ömrü sağlar.

Guanidin veya amidin fonksiyonelliklerini içermeyen sadece birkaç plazma kallikrein inhibitörü raporu vardır. Örneğin, Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-

- 5 carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020) ve Evans v.d. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045). Brandl, bir amino-piridin fonksiyonelliği içeren plazma kallikrein inhibitörlerini açıklar. Bir sıçan modelinde oral etkililik, örneğin nispeten
- 10 yüksek dozlarda 30 mg/kg ve 100 mg/kg olarak gösterilmiş, ancak farmakokinetik profil rapor edilmemiştir. Dolayısıyla, bu tür bileşiklerin kliniğe ilerlemek için yeterli oral uygunluk sağlayacağı henüz bilinmemektedir. Evans, bir benzilamin fonksiyonelliğine sahip plazma kallikrein inhibitörlerini
- 15 açıklar. Farmakokinetik veriler, tavşanlara intravitroz uygulamanın ardından bir örnek için sunulur. Bununla birlikte, açıklanan veriler dozlama sonrası sadece 7 gün ile sınırlıdır; bu zaman noktasından sonra hiçbir veri tanımlanmamıştır. Evans ayrıca, inhibitörlerin çok az çözünür, pratikte çözünmez veya
- 20 çözünmez (fosfat tamponunda 1 mg/ mL'den az) olduğunu gösteren termodinamik çözünürlük verilerini açıklar.

- İlaçların intravenöz uygulaması teknikte bilinir ve uygulamayı takiben bir denekte neredeyse anında etki göz önüne alındığında hayati tehdit oluşturan durumların tedavisinde özellikle
- 25 faydalıdır. Bununla birlikte, suda zayıf biçimde çözünür olan ilaçlar içeren bileşimlerin intravenöz olarak uygulanmasının, ciddi olumsuz yan etkilere veya ölüme neden olabilecek *in vivo* çökelme riski vardır. Çökelme riskini azaltmak için dengeleyici maddelerin kullanımı teknikte bilinmektedir. Bununla birlikte,
- 30 dengeleyici madde miktarının, zayıf biçimde çözünür ilaçlar içeren ve bu nedenle ters yan etkilere neden olan bileşimlerde aşırı olması gerekebilir ve bu yüzden bunların kullanımı en düşük seviyededir. Bu nedenle, ciddi olumsuz yan etki riski olmadan güvenle uygulanabilecek bileşimlere ihtiyaç vardır.

Triesence®, intravitreal enjeksiyon için bir kortikosteroid olan triamsinolonun bir süspansiyonudur. Triesence® sempatik oftalmi, temporal arterit, üveit ve topikal kortikosteroidlere cevap vermeyen oküler enflamatuvar durumlar gibi oftalmik hastalıkların tedavisi için belirlenmiştir. Bununla birlikte, oftalmik hastalıkların karmaşıklığı, kortikosteroidlerden ayırt edilebilen etki tarzlarına sahip farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Plazma kallikrein inhibitörleri bu ihtiyacı karşılayabilir.

Bu buluşun bir amacı, parenteral olarak uygulanabilen, az çözünür bir plazma kallikrein inhibitörünün bir bileşimini sağlamaktır. Mevcut başvuruda, yukarıda belirtilen plazma kallikrein inhibitörü, formül I'in, buradan sonra aşağıda tanımlanan ve Evans ve diğerlerine ait belgede açıklanan bir bileşiğini ifade etmektedir ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Bu buluşun bileşimlerinin intravitreal uygulaması, aktif bileşenin vitröz cisimden yavaşça elimine edilmesiyle sonuçlanır. Dahası, retinada (koroidli) aktif bileşenin yüksek konsantrasyonları gözlenir, bu da aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaştığını doğrulamaktadır.

Bu nedenle, buluşun bir başka amacı, bileşimin bir hastaya uygulanması gereken sıklığı azaltarak, hasta uyumluluğunu iyileştiren bir bileşim sağlamaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

Buluş, ekli istemlerde tanımlanmaktadır.

Mevcut buluş, parenteral uygulama için bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı ve formül I'e ait bir plazma kallikrein inhibitörü olan çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen bir aktif bileşen içeren sulu süspansiyon farmasötik bileşimi ile ilgilidir.

Mevcut buluş ayrıca, buluşun farmasötik bileşimlerini hazırlamak için aşağıdakileri içeren işlemlerle de ilgilidir:

(i) formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörü olan bir

Triesence®, intravitreal enjeksiyon için bir kortikosteroid olan triamsinolonun bir süspansiyonudur. Triesence® sempatik oftalmi, temporal arterit, üveit ve topikal kortikosteroidlere cevap vermeyen oküler enflamatuvar durumlar gibi oftalmik hastalıkların tedavisi için belirlenmiştir. Bununla birlikte, oftalmik hastalıkların karmaşıklığı, kortikosteroidlerden ayırt edilebilen etki tarzlarına sahip farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Plazma kallikrein inhibitörleri bu ihtiyacı karşılayabilir.

Bu buluşun bir amacı, parenteral olarak uygulanabilen, az çözünür bir plazma kallikrein inhibitörünün bir bileşimini sağlamaktır. Mevcut başvuruda, yukarıda belirtilen plazma kallikrein inhibitörü, formül I'in, buradan sonra aşağıda tanımlanan ve Evans ve diğerlerine ait belgede açıklanan bir bileşiğini ifade etmektedir ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Bu buluşun bileşimlerinin intravitreal uygulaması, aktif bileşenin vitröz cisimden yavaşça elimine edilmesiyle sonuçlanır. Dahası, retinada (koroidli) aktif bileşenin yüksek konsantrasyonları gözlenir, bu da aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaştığını doğrulamaktadır.

Bu nedenle, buluşun bir başka amacı, bileşimin bir hastaya uygulanması gereken sıklığı azaltarak, hasta uyumluluğunu iyileştiren bir bileşim sağlamaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

Buluş, ekli istemlerde tanımlanmaktadır.

Mevcut buluş, parenteral uygulama için bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı ve formül I'e ait bir plazma kallikrein inhibitörü olan çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen bir aktif bileşen içeren sulu süspansiyon farmasötik bileşimi ile ilgilidir.

Mevcut buluş ayrıca, buluşun farmasötik bileşimlerini hazırlamak için aşağıdakileri içeren işlemlerle de ilgilidir:

(i) formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörü olan bir

Triesence®, intravitreal enjeksiyon için bir kortikosteroid olan triamsinolonun bir süspansiyonudur. Triesence® sempatik oftalmi, temporal arterit, üveit ve topikal kortikosteroidlere cevap vermeyen oküler enflamatuvar durumlar gibi oftalmik hastalıkların tedavisi için belirlenmiştir. Bununla birlikte, oftalmik hastalıkların karmaşıklığı, kortikosteroidlerden ayırt edilebilen etki tarzlarına sahip farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Plazma kallikrein inhibitörleri bu ihtiyacı karşılayabilir.

Bu buluşun bir amacı, parenteral olarak uygulanabilen, az çözünür bir plazma kallikrein inhibitörünün bir bileşimini sağlamaktır. Mevcut başvuruda, yukarıda belirtilen plazma kallikrein inhibitörü, formül I'in, buradan sonra aşağıda tanımlanan ve Evans ve diğerlerine ait belgede açıklanan bir bileşiğini ifade etmektedir ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Bu buluşun bileşimlerinin intravitreal uygulaması, aktif bileşenin vitröz cisimden yavaşça elimine edilmesiyle sonuçlanır. Dahası, retinada (koroidli) aktif bileşenin yüksek konsantrasyonları gözlenir, bu da aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaştığını doğrulamaktadır.

Bu nedenle, buluşun bir başka amacı, bileşimin bir hastaya uygulanması gereken sıklığı azaltarak, hasta uyumluluğunu iyileştiren bir bileşim sağlamaktır.

BULUŞUN ÖZETİ

Buluş, ekli istemlerde tanımlanmaktadır.

Mevcut buluş, parenteral uygulama için bir veya daha fazla dengeleyici ajan ve/veya bir veya daha fazla iyonik olmayan tonisite ajanı ve formül I'e ait bir plazma kallikrein inhibitörü olan çok az çözünür, pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen bir aktif bileşen içeren sulu süspansiyon farmasötik bileşimi ile ilgilidir.

Mevcut buluş ayrıca, buluşun farmasötik bileşimlerini hazırlamak için aşağıdakileri içeren işlemlerle de ilgilidir:

(i) formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörü olan bir

- aktif bileşen veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sağlanması;
- (ii) sulu bir araç sağlanması, ki burada sulu araç bir dengeleyici ajan ve/ veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir; ve
- (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesi.
- 10 Bir uygulamada, buluşa ait işlem ayrıca, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımı da içerebilir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen sulu araç içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemleri, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, sulu araç içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862.
- 35 Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive

- aktif bileşen veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sağlanması;
- (ii) sulu bir araç sağlanması, ki burada sulu araç bir dengeleyici ajan ve/ veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir; ve
- (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesi.
- 10 Bir uygulamada, buluşa ait işlem ayrıca, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımıyla da içerebilir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen sulu araç içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemlerini, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, sulu araç içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindirik öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862.
- 35 Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive

- aktif bileşen veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun sağlanması;
- (ii) sulu bir araç sağlanması, ki burada sulu araç bir dengeleyici ajan ve/ veya iyonik olmayan bir tonisite ajanı ve isteğe bağlı olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir; ve
- (iii) (ii) adımıyla elde edilen aktif bileşenin veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunun sulu taşıyıcı içinde süspansiyon haline getirilmesi.
- 10 Bir uygulamada, buluşa ait işlem ayrıca, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme adımını da içerebilir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen sulu araç içinde süspansiyon edildiğinde aktif bileşenin parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemlerini, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, sulu araç içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862.
- 35 Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive

Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Mevcut buluş ayrıca, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, bu buluşa göre bir süspansiyon üzerinde gerçekleştirilen lazer kırınım parçacık büyüklüğü ölçümlerinin sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 2, Örnek C'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 3, Örnek C'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

Şekil 4, Örnek D'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 5, Örnek D'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Aktif bileşen

Mevcut bileşimler parenteral uygulama için sulu dozaj formlarıdır. Bu tür dozaj formları, nispeten zayıf bağırsak geçirgenliği ve tipik proteaz inhibitörlerinin oral mevcudiyeti nedeniyle oral uygulama için katı dozaj formlarında tercih edilebilir.

Buluşun bileşimleri sulu süspansiyonlardır, yani süspanse edilmiş aktif bileşen içerirler. Bununla birlikte, bileşimler ayrıca çözünmüş aktif bileşen içerebilir. Çözünmüş aktif bileşenin miktarı, bileşimdeki toplam aktif bileşen miktarının ağırlığına göre %0.01 ila %3 arasında değişebilir. Tipik olarak, toplam aktif bileşenin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.3'ü bileşim içinde çözülür. Örneğin, bileşimler doymuş veya süper doymuş olabilir.

Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Mevcut buluş ayrıca, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, bu buluşa göre bir süspansiyon üzerinde gerçekleştirilen lazer kırınım parçacık büyüklüğü ölçümlerinin sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 2, Örnek C'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 3, Örnek C'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

Şekil 4, Örnek D'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 5, Örnek D'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Aktif bileşen

Mevcut bileşimler parenteral uygulama için sulu dozaj formlarıdır. Bu tür dozaj formları, nispeten zayıf bağırsak geçirgenliği ve tipik proteaz inhibitörlerinin oral mevcudiyeti nedeniyle oral uygulama için katı dozaj formlarında tercih edilebilir.

Buluşun bileşimleri sulu süspansiyonlardır, yani süspanse edilmiş aktif bileşen içerirler. Bununla birlikte, bileşimler ayrıca çözünmüş aktif bileşen içerebilir. Çözünmüş aktif bileşenin miktarı, bileşimdeki toplam aktif bileşen miktarının ağırlığına göre %0.01 ila %3 arasında değişebilir. Tipik olarak, toplam aktif bileşenin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.3'ü bileşim içinde çözülür. Örneğin, bileşimler doymuş veya süper doymuş olabilir.

Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Mevcut buluş ayrıca, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim ile ilgilidir.

ÇİZİMLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, bu buluşa göre bir süspansiyon üzerinde gerçekleştirilen lazer kırınım parçacık büyüklüğü ölçümlerinin sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 2, Örnek C'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 3, Örnek C'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

Şekil 4, Örnek D'nin süspansiyonunun lazer kırınım analizinden elde edilen parçacık büyüklüğü dağılımını göstermektedir.

Şekil 5, Örnek D'nin süspansiyonunun geçirimli elektron mikroskobu (TEM) analizinden elde edilen görüntüleri göstermektedir.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI

Aktif bileşen

Mevcut bileşimler parenteral uygulama için sulu dozaj formlarıdır. Bu tür dozaj formları, nispeten zayıf bağırsak geçirgenliği ve tipik proteaz inhibitörlerinin oral mevcudiyeti nedeniyle oral uygulama için katı dozaj formlarında tercih edilebilir.

Buluşun bileşimleri sulu süspansiyonlardır, yani süspanse edilmiş aktif bileşen içerirler. Bununla birlikte, bileşimler ayrıca çözünmüş aktif bileşen içerebilir. Çözünmüş aktif bileşenin miktarı, bileşimdeki toplam aktif bileşen miktarının ağırlığına göre %0.01 ila %3 arasında değişebilir. Tipik olarak, toplam aktif bileşenin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.3'ü bileşim içinde çözülür. Örneğin, bileşimler doymuş veya süper doymuş olabilir.

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri kristalimsi aktif bileşen içerir. Kristalimsi aktif bileşenin kullanımının, bir deneğe nispeten seyrek olarak uygulanmasının arzu edildiği durumlarda tercih edilebilecek amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen kullanımına kıyasla çözünme süresini uzattığı bulunmuştur.

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen içerir. Amorf aktif bileşen kullanımının, bazı uygulamalarda, örneğin ilacın kan dolaşımına hızlı bir şekilde girmesinin arzu edildiği durumlarda, kristalimsi aktif bileşen kullanımına kıyasla, aktif bileşenin daha hızlı çözünmesine yol açtığı bulunmuştur.

Bileşimler, bir amorf ve kristalimsi aktif bileşen karışımı içerebilir.

Buluşun bileşimleri nispeten uzun bir etki süresine sahiptir, çünkü zayıf biçimde çözünür bileşiklerin süspansiyonlarının kullanılması, bileşiklerin nispeten uzun çözünme sürelerine sahip olduğu anlamına gelir. Bu, hasta uyumu açısından faydalıdır, çünkü amaçlanan klinik etkiyi sağlamak için yeterli miktarda ilacın *in vivo* olarak muhafaza edilmesi sırasında bileşimlerin aksi takdirde gerekenden daha az uygulanabilmesi anlamına gelir.

Buluşun bileşimleri suludur, ancak steril, sulu olmayan bir çözelti halinde veya daha sonra uygun bir sulu taşıyıcı (örneğin steril, pirojen içermeyen su) ile sulandırılabilir. kuru bir formda önceden formüle edilebilir.

Bir uygulamada, bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 100 µm arasındaki bir ortalama (D50) büyüklüğe sahip aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, bileşim, yaklaşık 500 nm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 1 µm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir. Bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri kristalimsi aktif bileşen içerir. Kristalimsi aktif bileşenin kullanımının, bir deneğe nispeten seyrek olarak uygulanmasının arzu edildiği durumlarda tercih edilebilecek amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen kullanımına kıyasla çözünme süresini uzattığı bulunmuştur.

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen içerir. Amorf aktif bileşen kullanımının, bazı uygulamalarda, örneğin ilacın kan dolaşımına hızlı bir şekilde girmesinin arzu edildiği durumlarda, kristalimsi aktif bileşen kullanımına kıyasla, aktif bileşenin daha hızlı çözünmesine yol açtığı bulunmuştur.

Bileşimler, bir amorf ve kristalimsi aktif bileşen karışımı içerebilir.

Buluşun bileşimleri nispeten uzun bir etki süresine sahiptir, çünkü zayıf biçimde çözünür bileşiklerin süspansiyonlarının kullanılması, bileşiklerin nispeten uzun çözünme sürelerine sahip olduğu anlamına gelir. Bu, hasta uyumu açısından faydalıdır, çünkü amaçlanan klinik etkiyi sağlamak için yeterli miktarda ilacın *in vivo* olarak muhafaza edilmesi sırasında bileşimlerin aksi takdirde gerekenden daha az uygulanabilmesi anlamına gelir.

Buluşun bileşimleri suludur, ancak steril, sulu olmayan bir çözelti halinde veya daha sonra uygun bir sulu taşıyıcı (örneğin steril, pirojen içermeyen su) ile sulandırılabilir kuru bir formda önceden formüle edilebilir.

Bir uygulamada, bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 100 µm arasındaki bir ortalama (D50) büyüklüğe sahip aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, bileşim, yaklaşık 500 nm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 1 µm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir. Bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri kristalimsi aktif bileşen içerir. Kristalimsi aktif bileşenin kullanımının, bir deneğe nispeten seyrek olarak uygulanmasının arzu edildiği durumlarda tercih edilebilecek amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen kullanımına kıyasla çözünme süresini uzattığı bulunmuştur.

Bazı uygulamalarda, buluşun bileşimleri amorf (kristalimsi olmayan) aktif bileşen içerir. Amorf aktif bileşen kullanımının, bazı uygulamalarda, örneğin ilacın kan dolaşımına hızlı bir şekilde girmesinin arzu edildiği durumlarda, kristalimsi aktif bileşen kullanımına kıyasla, aktif bileşenin daha hızlı çözünmesine yol açtığı bulunmuştur.

Bileşimler, bir amorf ve kristalimsi aktif bileşen karışımı içerebilir.

Buluşun bileşimleri nispeten uzun bir etki süresine sahiptir, çünkü zayıf biçimde çözünür bileşiklerin süspansiyonlarının kullanılması, bileşiklerin nispeten uzun çözünme sürelerine sahip olduğu anlamına gelir. Bu, hasta uyumu açısından faydalıdır, çünkü amaçlanan klinik etkiyi sağlamak için yeterli miktarda ilacın *in vivo* olarak muhafaza edilmesi sırasında bileşimlerin aksi takdirde gerekenden daha az uygulanabilmesi anlamına gelir.

Buluşun bileşimleri suludur, ancak steril, sulu olmayan bir çözelti halinde veya daha sonra uygun bir sulu taşıyıcı (örneğin steril, pirojen içermeyen su) ile sulandırılabilir. kuru bir formda önceden formüle edilebilir.

Bir uygulamada, bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 100 µm arasındaki bir ortalama (D50) büyüklüğe sahip aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, bileşim, yaklaşık 500 nm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 1 µm ila yaklaşık 100 µm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir. Bileşim, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını

içerebilir.

Bileşimler, aktif bileşenin nano süspansiyonlarını içerebilir. Az çözünen ilaçların nano süspansiyonları Homar ve diğerleri, "An Aqueous Intravenous Nanosuspension with Reduced Adverse Effects", WO 2011/080148'de, ayrıca Wang ve diğerleri., "Pharmaceutical nanocrystals", Current Opinion in Chemical Engineering, Cilt 1, Yayın 2, Mayıs 2012, Sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri J Nanopart Res 2008; 10:845-862'de tarif edilmiştir. Nano süspansiyonların kullanımının, istenmeyen olayları önlemek için gerekli olan dengeleyici madde miktarını azalttığı bulunmuştur.

Tipik olarak, bir nano süspansiyon, yaklaşık 10 nm ile yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) boyuta sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, nano süspansiyon, ortalama büyüklüğü 10 nm, 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm, 100 nm, 250 nm, 500 nm, 750 nm veya 1000 nm'ye sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ile yaklaşık 350 mOsmol/ kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/ kg ozmolaliteye sahip olabilir.

Bileşimler tipik olarak yaklaşık 2 ile yaklaşık 10 arasında bir pH'ta olacak, örneğin, pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tercihen, bileşimler yaklaşık 4 ile yaklaşık 8 arasında bir pH'da olacaktır.

Buluşun bileşimi, aktif bileşen olarak formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünü içerir. Tipik olarak, bileşim, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.001 ile yaklaşık %10 miktarında bir aktif bileşen içerir. Bileşim, yaklaşık %0.01, %0.03, %0.05, %0.07, %0.1, %0.25, % 0.5, %1.0, %2.0, %3.0, %4.0, %5.0, %6.0, %7.0, %8.0, %9.0 veya %10.0 miktarında aktif bileşen içerebilir.

Tercih edilen bazı uygulamalarda bileşim, bileşimin ağırlığınca

içerebilir.

Bileşimler, aktif bileşenin nano süspansiyonlarını içerebilir. Az çözünen ilaçların nano süspansiyonları Homar ve diğerleri, "An Aqueous Intravenous Nanosuspension with Reduced Adverse Effects", WO 2011/080148'de, ayrıca Wang ve diğerleri., "Pharmaceutical nanocrystals", Current Opinion in Chemical Engineering, Cilt 1, Yayın 2, Mayıs 2012, Sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri J Nanopart Res 2008; 10:845-862'de tarif edilmiştir. Nano süspansiyonların kullanımının, istenmeyen olayları önlemek için gerekli olan dengeleyici madde miktarını azalttığı bulunmuştur.

Tipik olarak, bir nano süspansiyon, yaklaşık 10 nm ile yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) boyuta sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, nano süspansiyon, ortalama büyüklüğü 10 nm, 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm, 100 nm, 250 nm, 500 nm, 750 nm veya 1000 nm'ye sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ile yaklaşık 350 mOsmol/ kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/ kg ozmolaliteye sahip olabilir.

Bileşimler tipik olarak yaklaşık 2 ile yaklaşık 10 arasında bir pH'ta olacak, örneğin, pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tercihen, bileşimler yaklaşık 4 ile yaklaşık 8 arasında bir pH'da olacaktır.

Buluşun bileşimi, aktif bileşen olarak formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünü içerir. Tipik olarak, bileşim, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.001 ile yaklaşık %10 miktarında bir aktif bileşen içerir. Bileşim, yaklaşık %0.01, %0.03, %0.05, %0.07, %0.1, %0.25, % 0.5, %1.0, %2.0, %3.0, %4.0, %5.0, %6.0, %7.0, %8.0, %9.0 veya %10.0 miktarında aktif bileşen içerebilir.

Tercih edilen bazı uygulamalarda bileşim, bileşimin ağırlığınca

içerebilir.

Bileşimler, aktif bileşenin nano süspansiyonlarını içerebilir. Az çözünen ilaçların nano süspansiyonları Homar ve diğerleri, "An Aqueous Intravenous Nanosuspension with Reduced Adverse Effects", WO 2011/080148'de, ayrıca Wang ve diğerleri., "Pharmaceutical nanocrystals", Current Opinion in Chemical Engineering, Cilt 1, Yayın 2, Mayıs 2012, Sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri J Nanopart Res 2008; 10:845-862'de tarif edilmiştir. Nano süspansiyonların kullanımının, istenmeyen olayları önlemek için gerekli olan dengeleyici madde miktarını azalttığı bulunmuştur.

Tipik olarak, bir nano süspansiyon, yaklaşık 10 nm ile yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) boyuta sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerir. Örneğin, nano süspansiyon, ortalama büyüklüğü 10 nm, 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm, 100 nm, 250 nm, 500 nm, 750 nm veya 1000 nm'ye sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içerebilir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ile yaklaşık 350 mOsmol/ kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/ kg ozmolaliteye sahip olabilir.

Bileşimler tipik olarak yaklaşık 2 ile yaklaşık 10 arasında bir pH'ta olacak, örneğin, pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tercihen, bileşimler yaklaşık 4 ile yaklaşık 8 arasında bir pH'da olacaktır.

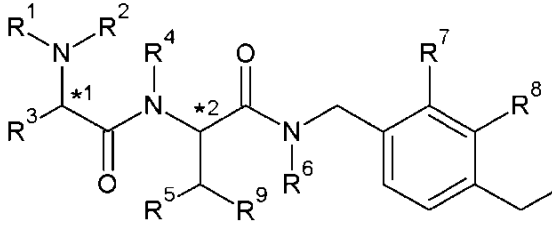
Buluşun bileşimi, aktif bileşen olarak formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünü içerir. Tipik olarak, bileşim, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.001 ile yaklaşık %10 miktarında bir aktif bileşen içerir. Bileşim, yaklaşık %0.01, %0.03, %0.05, %0.07, %0.1, %0.25, % 0.5, %1.0, %2.0, %3.0, %4.0, %5.0, %6.0, %7.0, %8.0, %9.0 veya %10.0 miktarında aktif bileşen içerebilir.

Tercih edilen bazı uygulamalarda bileşim, bileşimin ağırlığınca

yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 gibi bir miktarda, örneğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.03 gibi bir miktarda aktif bileşen içerir.

Bazı uygulamalarda, bileşim kullanımdan önce örneğin steril, pirojen içermeyen su ile seyreltilen bir parti süspansiyon halinde sağlanabilir.

Aktif bileşen, aşağıdaki formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörüdür



(I)

burada:

R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilir;

R³, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilir;

veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸; H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından bağımsız olarak seçilir;

R⁹, aril veya heteroarildir.

R¹⁰, H veya alkildir;

a, b, c, d, e, f ve g bağımsız olarak 1, 2 veya 3'tür;

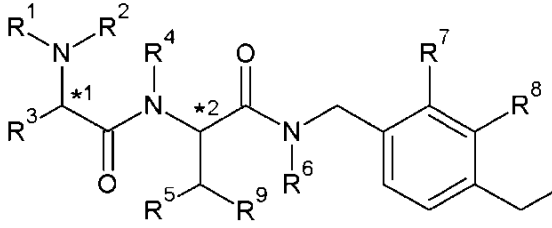
*1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C₃-C₁₀) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız

yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 gibi bir miktarda, örneğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.03 gibi bir miktarda aktif bileşen içerir.

Bazı uygulamalarda, bileşim kullanımdan önce örneğin steril, pirojen içermeyen su ile seyreltilen bir parti süspansiyon halinde sağlanabilir.

Aktif bileşen, aşağıdaki formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörüdür



(I)

burada:

R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilir;

R³, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilir;

veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸; H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından bağımsız olarak seçilir;

R⁹, aril veya heteroarildir.

R¹⁰, H veya alkildir;

a, b, c, d, e, f ve g bağımsız olarak 1, 2 veya 3'tür;

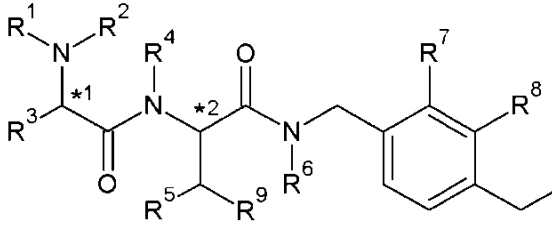
*1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C₃-C₁₀) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız

yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.1 gibi bir miktarda, örneğin yaklaşık %0.01 ila yaklaşık %0.03 gibi bir miktarda aktif bileşen içerir.

Bazı uygulamalarda, bileşim kullanımdan önce örneğin steril, pirojen içermeyen su ile seyreltilen bir parti süspansiyon halinde sağlanabilir.

Aktif bileşen, aşağıdaki formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörüdür



(I)

burada:

R¹'in H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, - (CH₂)_aOH, - (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

R²'nin, H ve alkil arasından seçilir;

R³, H, alkil, - (CH₂)_daril, - (CH₂)_eheteroaril, - (CH₂)_fSikloalkil, - (CH₂)_gheterosikloalkil, -CH(sikloalkil)₂ ve -CH (heterosikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil, alkoksi ve OH arasından seçilir;

veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸; H, alkil, alkoksi, CN ve halo arasından bağımsız olarak seçilir;

R⁹, aril veya heteroarildir.

R¹⁰, H veya alkildir;

a, b, c, d, e, f ve g bağımsız olarak 1, 2 veya 3'tür;

*1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 10'a kadar karbon atomuna (C₁-C₁₀) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 10 karbon atomuna (C₃-C₁₀) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız

olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

5 sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbondur; sikloalkil isteğe bağlı olarak bir aril grubuna birleştirilebilir;

10 heterosikloalkil, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halkadır; burada adı geçen heterosikloalkil halkası, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR¹¹ ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içerir;

15 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

20 heteroaril, mümkünse, N, NR¹¹, S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halkadır; heteroaril isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹²'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilir ve; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatlarıdır.

Bazı uygulamalarda proteaz inhibitörü, bir formül I'in bir bileşiği olup, burada:

R¹, H, alkil, -COalkil, -COaril, -CO₂alkil, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

35 R², H ve alkil arasından seçilir;

olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

5 sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbondur; sikloalkil isteğe bağlı olarak bir aril grubuna birleştirilebilir;

10 heterosikloalkil, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halkadır; burada adı geçen heterosikloalkil halkası, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR¹¹ ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içerir;

15 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

20 heteroaril, mümkünse, N, NR¹¹, S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halkadır; heteroaril isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹²'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilir ve; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatlarıdır.

Bazı uygulamalarda proteaz inhibitörü, bir formül I'in bir bileşiği olup, burada:

R¹, H, alkil, -COalkil, -COaril, -CO₂alkil, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

35 R², H ve alkil arasından seçilir;

olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

5 sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomu arasında bir mono- veya bi-siklik doymuş hidrokarbondur; sikloalkil isteğe bağlı olarak bir aril grubuna birleştirilebilir;

10 heterosikloalkil, C-bağlı veya N-bağlı 3 ila 10 üyeli doymuş, mono veya bi-siklik bir halkadır; burada adı geçen heterosikloalkil halkası, mümkün olduğunda bağımsız bir şekilde N, NR¹¹ ve O arasından seçilmiş 1, 2 veya 3 heteroatom içerir;

15 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

20 heteroaril, mümkünse, N, NR¹¹, S ve O arasından bağımsız olarak seçilen 1, 2 veya 3 halka üyesini içeren bir 5, 6, 9 veya 10 üyeli mono- veya bi-siklik aromatik halkadır; heteroaril isteğe bağlı ve bağımsız olarak alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹²'den seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından seçilir ve; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler ve bunların rasemik ve skalemik karışımları dahil), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları ve solvatlarıdır.

Bazı uygulamalarda proteaz inhibitörü, bir formül I'in bir bileşiği olup, burada:

R¹, H, alkil, -COalkil, -COaril, -CO₂alkil, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alkil ve -SO₂aril arasından seçilir;

35 R², H ve alkil arasından seçilir;

R³, -CH₂aril, -CH₂sikloalkil ve -CH(sikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil ve OH arasından seçilir;

5 veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸ bağımsız olarak H, F ve Cl arasından seçilir;

R⁹, arildir;

R¹⁰ ifadesi H veya alkildir;

10 *1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 6'ya kadar karbon atomuna (C₁-C₆) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹,
15 floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomlu bir mono veya bisiklik doymuş hidrokarbondur;

20 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

25 aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından ve seçilir; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler içeren ve bunların rasemik ve skalemik karışımlarından oluşan), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzlar ve solvatları.

Tercih edilen uygulamalarda aktif bileşen, aşağıdakilerden seçilen bir bileşiktir:

35 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -

R³, -CH₂aril, -CH₂sikloalkil ve -CH(sikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil ve OH arasından seçilir;

5 veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸ bağımsız olarak H, F ve Cl arasından seçilir;

R⁹, arildir;

R¹⁰ ifadesi H veya alkildir;

10 *1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 6'ya kadar karbon atomuna (C₁-C₆) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹,
15 floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomlu bir mono veya bisiklik doymuş hidrokarbondur;

20 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

25 aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından ve seçilir; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler içeren ve bunların rasemik ve skalemik karışımlarından oluşan), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzlar ve solvatları.

Tercih edilen uygulamalarda aktif bileşen, aşağıdakilerden seçilen bir bileşiktir:

35 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -

R³, -CH₂aril, -CH₂sikloalkil ve -CH(sikloalkil)₂ arasından seçilir;

R⁴ ve R⁶ bağımsız olarak H ve alkilden seçilir;

R⁵, H, alkil ve OH arasından seçilir;

5 veya R⁴ ve R⁵, eklendikleri atomlar ile birlikte bir 5- veya 6- üyeli azasikloalkil yapısı oluşturmak için katılabilir;

R⁷ ve R⁸ bağımsız olarak H, F ve Cl arasından seçilir;

R⁹, arildir;

R¹⁰ ifadesi H veya alkildir;

10 *1 ve *2, kiral merkezleri belirtir;

alkil, 6'ya kadar karbon atomuna (C₁-C₆) sahip bir doğrusal doymuş hidrokarbon veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış doymuş hidrokarbondur; alkil isteğe göre bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, (C₁-C₆) alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹,
15 floro ve NR¹¹R¹² arasından seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir;

sikloalkil, 3 ila 10 karbon atomlu bir mono veya bisiklik doymuş hidrokarbondur;

20 alkoksi, 1 ila 6 karbon atomu (C₁-C₆) veya 3 ila 6 karbon atomuna (C₃-C₆) sahip bir dallanmış O-bağlı hidrokarbon içeren doğrusal bir O-bağlı hidrokarbondur; alkoksi isteğe bağlı ve bağımsız olarak (C₃-C₁₀) sikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, floro ve NR¹¹R¹²'den seçilmiş 1 veya 2 ornatık ile ornatılabilir.

25 aril, fenil, bifenil veya naftildir; aril isteğe bağlı olarak bağımsız bir şekilde alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ ve NR¹¹R¹² arasından seçilen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılabilir;

30 R¹¹ ve R¹², bağımsız olarak H ve alkil arasından ve seçilir; ve totomerler, izomerler, stereoizomerler (enantiomerler, diastereoizomerler içeren ve bunların rasemik ve skalemik karışımlarından oluşan), bunların farmasötik olarak kabul gören tuzlar ve solvatları.

Tercih edilen uygulamalarda aktif bileşen, aşağıdakilerden seçilen bir bileşiktir:

35 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -

2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid;
{ (R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
5 etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
10 fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R)
-3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -
propiyonamid;
15 (S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil)
-2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-
20 propiyonamid;
{[(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino} -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-
25 propiyonamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
benzamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
30 fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
izobutiramid
Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-
benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
etil] -amid;

2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid;
{ (R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
5 etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
10 fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R)
-3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -
propiyonamid;
15 (S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil)
-2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-
20 propiyonamid;
{[(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino) -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-
25 propiyonamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
benzamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
30 fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
izobutiramid
Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-
benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
etil] -amid;

2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
N-[(R) -1-[(S) -1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid;
{ (R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
5 etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etilamino} -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-2-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
10 fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -3- (3,4-dikloro-fenil) -2 - [(R)
-3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -
propiyonamid;
15 (S) -N- (4-Aminometil-3-kloro-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-fenil-
propiyonamid;
(S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-fenil)
-2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3-fenil-
20 propiyonamid;
{[(R) -1- [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-
etilkarbamoil] -2-sikloheksil-etil} -metil-amino) -asetik asit;
(S) -N- (4-Aminometil-3-floro-benzil) -2 - {[(R) -3- (4-etoksi-
fenil) -2-propiyonilamino-propiyonil] -metil-amino} -3- fenil-
25 propiyonamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
benzamid;
N - [(R) -1 - {[(S) -1 - (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-
30 fenil-etil] -metil-karbamoil} -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -
izobutiramid
Naftalen-1-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-
benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difloro-benzamid;

- (R) -2-Amino-N - [(1S, 2S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-hidroksi-2-fenil-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- 5 (2S, 3S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Tiyofen-3-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
- 15 etil] -amid;
Sikloheksankarboksilik asit N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
- 20 etil] -amid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 25 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
(R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -
- 30 propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

- (R) -2-Amino-N - [(1S, 2S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-hidroksi-2-fenil-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- 5 (2S, 3S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Tiyofen-3-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 15 Sikloheksankarboksilik asit N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 20 Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 25 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
(R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -propiyonamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

- (R) -2-Amino-N - [(1S, 2S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-hidroksi-2-fenil-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;
- 5 (2S, 3S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonilamino] -3-hidroksi-3-fenil-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Tiyofen-3-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
- 15 etil] -amid;
Sikloheksankarboksilik asit N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -
- 20 etil] -amid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 25 Benzo[b]tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
(R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil] -2- (4-kloro-benzensülfonilamino) -3- (4-etoksi-fenil) -
- 30 propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-kloro-benzamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-kloro-benzamid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-

- etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 10 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6- dikloro-nikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6- dikloro-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2, 3, 6-trifloro-izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 30 propiyonamid;
- 2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 2-metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-
- 35 aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-

- etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 10 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6- dikloro-nikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6- dikloro-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2, 3, 6-trifloro-izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 30 propiyonamid;
- 2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 2-metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-
- 35 aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-

- etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-triflorometil-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- dikloro-benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;
- 10 (S) -N- (4-Aminometil-benzil) -2 - [(R) -3- (4-etoksi-fenil) -2- (2-fenilasetilamino-asetilamino) -propiyonilamino] -3-fenil-propiyonamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-floro-benzamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-nikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,6- dikloro-nikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-5,6- dikloro-nikotinamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2, 3, 6-trifloro-izonikotinamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-
- 30 propiyonamid;
- 2,4-Dimetil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 2-metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-
- 35

etoksi-fenil) -etil] -amid;

3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

5 4-Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

10 etil] -amid;

3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

15 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

20 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-etoksi-

etoksi-fenil) -etil] -amid;

3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 4-Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

10 etil] -amid;

3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

15 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

20 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-etoksi-

etoksi-fenil) -etil] -amid;

3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 4-Metil-tiyazol-5-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

Furan-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -

10 etil] -amid;

3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metoksi-izonikotinamid;

15 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

20 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-kloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(4-etoksi-

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-

5 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-

20 benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-

25 kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-difloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-

35 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-

5 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-

20 benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-

25 kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-difloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-

35 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3-floro-

5 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-

20 benzilkarbamoil)-2-tiyofen-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

Piridin-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-

25 kloro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-difloro-

30 fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-

35 etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 5 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-2-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 15 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 5 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-2-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 15 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-2-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 5 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-2-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-floro-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 10 Piridin-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-3-floro-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
Tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1 - [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
- 15 (R) -N - [(S) -1- (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etil] -3- (4-etoksi-fenil) -2-propiyonilamino-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3, 4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,3,3-trifloro-propiyonamid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-kloro-benzamid;
- 25 İsoksazol-5-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(3,4-difloro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-piridin-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;
- 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(1H-indol-3-

- il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 5 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 10 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 15 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 35

- il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 5 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 10 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 15 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 35

- il)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo[b]tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;
- 5 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-(2-floro-fenil)-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 10 3-Metil-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;
- 15 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid;
 3-Metil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 25 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-tiyazol-4-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
 3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3-metil-benzamid;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2-metil-benzamid;
- 35

3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

10 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {[(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2-(4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve

N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;

25 ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, aktif bileşen, N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid veya bunun

30 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid bir plazma kallikrein inhibitörüdür.

3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

10 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {[(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2-(4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve

N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;

25 ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, aktif bileşen, N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid veya bunun

30 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid bir plazma kallikrein inhibitörüdür.

3,5-Dimetil-1H-pirol-2-karboksilik asit [(R) -1-[(S)-1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoil)-2-piridin-3-il-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2-(4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

10 3-Amino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- [(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

3-Asetilamino-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-benzo [b] tiyofen-3-il-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid;

15 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R)-1- {[(S) -1 - (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etil]-metil-karbamoil} -2-(4-etoksi-fenil) -etil]-amid;

N-[(R)-1-[(1S, 2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

20 3-Kloro-tiyofen-2-karboksilik asit [(R) -1- [(1S, 2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoil) -2- hidroksi-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -amid; ve

N - {(R, S) -1 - [(S) -1 (4-Aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- [4- (2,2,2-trifloro-etoksi) - fenil] -etil} -benzamid;

25 ve bunların farmasötik olarak kabul gören tuzları veya solvatları.

Tercih edilen belirli uygulamalarda, aktif bileşen, N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid veya bunun

30 farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu veya solvatıdır. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid bir plazma kallikrein inhibitörüdür.

Buluşun bazı uygulamalarında kullanılan bileşikler, bilinen prosedürlere, özellikle de Evans ve diğerleri ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045) tarafından tarif edilenlere göre, uygun malzemeler kullanılarak hazırlanabilir. Üstelik, bu prosedürleri kullanarak, teknikte uzman bir kişi, buluşa ait bileşimlerde kullanılabilecek ilave bileşikler hazırlayabilir.

Buluşa ait, belirli uygulamalarda kullanılan bileşikler, yukarıda daha önce tarif edilenler gibi farmasötik olarak kabul gören tuz formunda izole edilebilirler.

Bileşiklerin oluşumuna yol açan bir reaksiyona istenmeyen katılımlarını önlemek için, bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan ara ürünlerdeki reaktif fonksiyonel grupların (örneğin hidroksi, amino, tiyo veya karboksi) korunması gerekli olabilir. Geleneksel koruyucu gruplar, örneğin T. W. Greene ve P. G. M. Wuts tarafından "Organik kimyada koruyucu gruplar" John Wiley ve Oğulları, 4. Baskı, 2006'da tarif edilenler kullanılabılır. Örneğin, burada kullanım için uygun bir ortak amino koruyucu grup, diklorometan gibi bir organik çözücü içinde trifloroasetik asit veya hidrojen klorür gibi bir asit ile işlem ile kolayca çıkan tert-butoksi karbonil (Boc) 'dir. Alternatif olarak amino koruyucu grup, bir hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü veya dietilamin veya piperidin gibi ikincil organik aminlerin çözeltileri ile ayrılabilen 9-florenilmetiloksikarbonil (Fmoc) grubu ile hidrojenasyon yoluyla çıkarılabilen bir benziloksikarbonil (Z) grubu olabilir. Karboksil grupları, genellikle, lityum ya da sodyum hidroksit gibi bazların mevcudiyetinde hidroliz ile ayrılabilen metil, etil, benzil ya da tert-butil gibi esterler olarak korunur.

Benzil koruyucu gruplar ayrıca, hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü ile hidrojenasyon yoluyla uzaklaştırılabilirken, tert-butil grupları da trifloroasetik asit ile çıkarılabilir. Alternatif olarak bir trikloroetil ester koruyucu grup asetik asit içindeki çinko ile çıkarılır. Burada kullanım için uygun bir ortak hidroksi koruyucu grup, bir metil

Buluşun bazı uygulamalarında kullanılan bileşikler, bilinen prosedürlere, özellikle de Evans ve diğerleri ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045) tarafından tarif edilenlere göre, uygun malzemeler kullanılarak hazırlanabilir. Üstelik, bu prosedürleri kullanarak, teknikte uzman bir kişi, buluşa ait bileşimlerde kullanılabilecek ilave bileşikler hazırlayabilir.

Buluşa ait, belirli uygulamalarda kullanılan bileşikler, yukarıda daha önce tarif edilenler gibi farmasötik olarak kabul gören tuz formunda izole edilebilirler.

Bileşiklerin oluşumuna yol açan bir reaksiyona istenmeyen katılımlarını önlemek için, bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan ara ürünlerdeki reaktif fonksiyonel grupların (örneğin hidroksi, amino, tiyo veya karboksi) korunması gerekli olabilir. Geleneksel koruyucu gruplar, örneğin T. W. Greene ve P. G. M. Wuts tarafından "Organik kimyada koruyucu gruplar" John Wiley ve Oğulları, 4. Baskı, 2006'da tarif edilenler kullanılabılır. Örneğin, burada kullanım için uygun bir ortak amino koruyucu grup, diklorometan gibi bir organik çözücü içinde trifloroasetik asit veya hidrojen klorür gibi bir asit ile işlem ile kolayca çıkan tert-butoksi karbonil (Boc) 'dir. Alternatif olarak amino koruyucu grup, bir hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü veya dietilamin veya piperidin gibi ikincil organik aminlerin çözeltileri ile ayrılabilen 9-florenilmetiloksikarbonil (Fmoc) grubu ile hidrojenasyon yoluyla çıkarılabilen bir benziloksikarbonil (Z) grubu olabilir. Karboksil grupları, genellikle, lityum ya da sodyum hidroksit gibi bazların mevcudiyetinde hidroliz ile ayrılabilen metil, etil, benzil ya da tert-butil gibi esterler olarak korunur.

Benzil koruyucu gruplar ayrıca, hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü ile hidrojenasyon yoluyla uzaklaştırılabilirken, tert-butil grupları da trifloroasetik asit ile çıkarılabilir. Alternatif olarak bir trikloroetil ester koruyucu grup asetik asit içindeki çinko ile çıkarılır. Burada kullanım için uygun bir ortak hidroksi koruyucu grup, bir metil

Buluşun bazı uygulamalarında kullanılan bileşikler, bilinen prosedürlere, özellikle de Evans ve diğerleri ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045) tarafından tarif edilenlere göre, uygun malzemeler kullanılarak hazırlanabilir. Üstelik, bu prosedürleri kullanarak, teknikte uzman bir kişi, buluşa ait bileşimlerde kullanılabilecek ilave bileşikler hazırlayabilir.

Buluşa ait, belirli uygulamalarda kullanılan bileşikler, yukarıda daha önce tarif edilenler gibi farmasötik olarak kabul gören tuz formunda izole edilebilirler.

Bileşiklerin oluşumuna yol açan bir reaksiyona istenmeyen katılımlarını önlemek için, bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan ara ürünlerdeki reaktif fonksiyonel grupların (örneğin hidroksi, amino, tiyo veya karboksi) korunması gerekli olabilir. Geleneksel koruyucu gruplar, örneğin T. W. Greene ve P. G. M. Wuts tarafından "Organik kimyada koruyucu gruplar" John Wiley ve Oğulları, 4. Baskı, 2006'da tarif edilenler kullanılabılır. Örneğin, burada kullanım için uygun bir ortak amino koruyucu grup, diklorometan gibi bir organik çözücü içinde trifloroasetik asit veya hidrojen klorür gibi bir asit ile işlem ile kolayca çıkan tert-butoksi karbonil (Boc) 'dir. Alternatif olarak amino koruyucu grup, bir hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü veya dietilamin veya piperidin gibi ikincil organik aminlerin çözeltileri ile ayrılabilen 9-florenilmetiloksikarbonil (Fmoc) grubu ile hidrojenasyon yoluyla çıkarılabilen bir benziloksikarbonil (Z) grubu olabilir. Karboksil grupları, genellikle, lityum ya da sodyum hidroksit gibi bazların mevcudiyetinde hidroliz ile ayrılabilen metil, etil, benzil ya da tert-butil gibi esterler olarak korunur.

Benzil koruyucu gruplar ayrıca, hidrojen atmosferi altında bir paladyum katalizörü ile hidrojenasyon yoluyla uzaklaştırılabilirken, tert-butil grupları da trifloroasetik asit ile çıkarılabilir. Alternatif olarak bir trikloroetil ester koruyucu grup asetik asit içindeki çinko ile çıkarılır. Burada kullanım için uygun bir ortak hidroksi koruyucu grup, bir metil

eterdir, korumayı kaldırma koşulları, 1-24 saat boyunca % 48 sulu HBr içinde geri akıtmayı veya 1-24 saat boyunca diklorometan içinde boran tribromür ile karıştırmayı içerir. Alternatif olarak bir hidroksi grubunun benzil eter olarak korunduğu durumlarda, koruma kaldırma koşulları hidrojen atmosferi altında paladyum katalizörü ile hidrojenasyon içerir.

Genel formül I'e göre olan bileşikler, Evans ve diğerlerinin tarif ettiği yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Eksipiyanlar

Bu buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uyarlanmıştır. Özellikle, mevcut buluşun bileşimleri intravitroz uygulama için uyarlanabilir.

Buluşun bileşimleri tipik olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir. "Eksipiyan" terimi burada, buluşun hem fonksiyonel (örn. ilaç salım hızını kontrol eden) hem de fonksiyonel olmayan (örneğin enjekte edilebilirlik, süspansiyon, stabilite arttırıcı, ilaç salım oranının kontrolü) formülasyonlara karakteristik kazandırabilen, aktif bileşen dışında herhangi bir bileşeni açıklamak için kullanılır. Eksipiyan seçimi, belirli uygulama tarzı, eksipiyanın çözünürlük ve stabilite üzerindeki etkisi ve dozaaj formunun doğası gibi faktörlere büyük ölçüde bağlı olacaktır. Potansiyel olarak uygun eksipiyanlar arasında şekerler (glikoz, manitol, sorbitol vb. dahil ancak bunlarla sınırlı değildir), tuzlar, karbonhidratlar ve tamponlama ajanları bulunur.

Örneğin, bileşim isteğe bağlı olarak mannitol, histidin, lizin, glisin, sukroz, fruktoz, trehaloz, laktoz, setrimid, dokusat sodyum, gliseril monooleat, sodyum loril sülfat veya sorbitan esterleri veya bunların bir karışımı gibi bir dengeleyici madde veya yüzey aktif madde içerebilir. Dengeleyici madde veya yüzey aktif madde isteğe bağlı olarak iyonik olmayan bir yüzey aktif madde olabilir. Uygun iyonik olmayan yüzey aktif maddeler, karboksilik esterleri, polietilen glikol esterlerini, yağ

eterdir, korumayı kaldırma koşulları, 1-24 saat boyunca % 48 sulu HBr içinde geri akıtmayı veya 1-24 saat boyunca diklorometan içinde boran tribromür ile karıştırmayı içerir. Alternatif olarak bir hidroksi grubunun benzil eter olarak korunduğu durumlarda, koruma kaldırma koşulları hidrojen atmosferi altında paladyum katalizörü ile hidrojenasyon içerir.

Genel formül I'e göre olan bileşikler, Evans ve diğerlerinin tarif ettiği yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Eksipiyanlar

Bu buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uyarlanmıştır. Özellikle, mevcut buluşun bileşimleri intravitroz uygulama için uyarlanabilir.

Buluşun bileşimleri tipik olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir. "Eksipiyan" terimi burada, buluşun hem fonksiyonel (örn. ilaç salım hızını kontrol eden) hem de fonksiyonel olmayan (örneğin enjekte edilebilirlik, süspansiyon, stabilite arttırıcı, ilaç salım oranının kontrolü) formülasyonlara karakteristik kazandırabilen, aktif bileşen dışında herhangi bir bileşeni açıklamak için kullanılır. Eksipiyan seçimi, belirli uygulama tarzı, eksipiyanın çözünürlük ve stabilite üzerindeki etkisi ve dozaaj formunun doğası gibi faktörlere büyük ölçüde bağlı olacaktır. Potansiyel olarak uygun eksipiyanlar arasında şekerler (glikoz, manitol, sorbitol vb. dahil ancak bunlarla sınırlı değildir), tuzlar, karbonhidratlar ve tamponlama ajanları bulunur.

Örneğin, bileşim isteğe bağlı olarak mannitol, histidin, lizin, glisin, sukroz, fruktoz, trehaloz, laktoz, setrimid, dokusat sodyum, gliseril monooleat, sodyum loril sülfat veya sorbitan esterleri veya bunların bir karışımı gibi bir dengeleyici madde veya yüzey aktif madde içerebilir. Dengeleyici madde veya yüzey aktif madde isteğe bağlı olarak iyonik olmayan bir yüzey aktif madde olabilir. Uygun iyonik olmayan yüzey aktif maddeler, karboksilik esterleri, polietilen glikol esterlerini, yağ

eterdir, korumayı kaldırma koşulları, 1-24 saat boyunca % 48 sulu HBr içinde geri akıtmayı veya 1-24 saat boyunca diklorometan içinde boran tribromür ile karıştırmayı içerir. Alternatif olarak bir hidroksi grubunun benzil eter olarak korunduğu durumlarda, koruma kaldırma koşulları hidrojen atmosferi altında paladyum katalizörü ile hidrojenasyon içerir.

Genel formül I'e göre olan bileşikler, Evans ve diğerlerinin tarif ettiği yöntemler kullanılarak hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

Eksipiyanlar

Bu buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uyarlanmıştır. Özellikle, mevcut buluşun bileşimleri intravitroz uygulama için uyarlanabilir.

Buluşun bileşimleri tipik olarak bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan içerir. "Eksipiyan" terimi burada, buluşun hem fonksiyonel (örn. ilaç salım hızını kontrol eden) hem de fonksiyonel olmayan (örneğin enjekte edilebilirlik, süspansiyon, stabilite arttırıcı, ilaç salım oranının kontrolü) formülasyonlara karakteristik kazandırabilen, aktif bileşen dışında herhangi bir bileşeni açıklamak için kullanılır. Eksipiyan seçimi, belirli uygulama tarzı, eksipiyanın çözünürlük ve stabilite üzerindeki etkisi ve dozaaj formunun doğası gibi faktörlere büyük ölçüde bağlı olacaktır. Potansiyel olarak uygun eksipiyanlar arasında şekerler (glikoz, manitol, sorbitol vb. dahil ancak bunlarla sınırlı değildir), tuzlar, karbonhidratlar ve tamponlama ajanları bulunur.

Örneğin, bileşim isteğe bağlı olarak mannitol, histidin, lizin, glisin, sukroz, fruktoz, trehaloz, laktoz, setrimid, dokusat sodyum, gliseril monooleat, sodyum loril sülfat veya sorbitan esterleri veya bunların bir karışımı gibi bir dengeleyici madde veya yüzey aktif madde içerebilir. Dengeleyici madde veya yüzey aktif madde isteğe bağlı olarak iyonik olmayan bir yüzey aktif madde olabilir. Uygun iyonik olmayan yüzey aktif maddeler, karboksilik esterleri, polietilen glikol esterlerini, yağ

asitlerinin glikol esterlerini, etoksile edilmiş alifatik alkoller, polioksietilen yüzey aktif maddelerini, sorbitol esterlerini, sorbitol esterlerinin etoksile türevlerini, yağlı asitlerin glikol esterlerini ve poloksamerleri içerir.

- 5 Polioksietilen yüzey aktif maddeleri, polisorbattlar, örneğin; polisorbat 80 (polioksietilen sorbitan monooleat, Tween 80), polisorbat 40 ve polisorbat 20 olarak da adlandırılan polioksietilensorbitan yağlı asit esterlerini içerir. Polisorbat 80 gibi polisorbattlar, örneğin, Sigma, St. Louis, Mo'dan ticari
- 10 olarak temin edilebilir. Bazı uygulamalarda bileşimler, bileşimlerin ağırlıkça yaklaşık %5'inden az, örneğin bileşimin ağırlıkça yaklaşık %2.5'inden daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir. Daha tercihen, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %1'den az bir miktarda bir dengeleyici ajan
- 15 içerir. Yine daha tercihen ve örneğin göz içi uygulama amacıyla, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1'den daha az bir miktarda ve daha da tercihen %0.05'ten daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir.

- Bileşim tipik olarak bir tampon içerir. Tampon kullanımı,
- 20 pH'taki dalgalanmaların asgariye indirilebileceği anlamına gelir ve bu da kararlılığı artırabilir. Buluşun bileşimlerinde kullanılabilecek uygun tamponlar, örneğin, histidin tamponu, asetat tamponu, sitrat tamponu, tartrat tamponu, laktat tamponu, süksinat tamponu ve fosfat tamponu içerir. Tamponun pH'ı tipik
- 25 olarak yaklaşık 2 ila yaklaşık 10 arasında olacaktır, örneğin, yaklaşık pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tamponun pH'ı tercihen yaklaşık 4 ila yaklaşık 8 olacaktır. Burada açıklanan tipte tampon yapma yöntemleri uzman kişilerce iyi bilinmektedir.

- 30 Bileşim, iyonik veya iyonik olmayan tonisite ajanlarını, örneğin gliserin, şekerler (glikoz, manitol, sorbitol, trehaloz, dekstroz, laktoz vb. dahil), sodyum klorür veya sodyum sülfat içerebilir. Bir tonisite ajanının kullanılması, bileşimin ozmolalitesinin kontrolüne izin verir. Örneğin, intravitreal
- 35 enjeksiyon için bir bileşimin, vitröz ve çevresindeki dokuların

asitlerinin glikol esterlerini, etoksile edilmiş alifatik alkoller, polioksietilen yüzey aktif maddelerini, sorbitol esterlerini, sorbitol esterlerinin etoksile türevlerini, yağlı asitlerin glikol esterlerini ve poloksamerleri içerir.

- 5 Polioksietilen yüzey aktif maddeleri, polisorbattlar, örneğin; polisorbitat 80 (polioksietilen sorbitan monooleat, Tween 80), polisorbitat 40 ve polisorbitat 20 olarak da adlandırılan polioksietilensorbitan yağlı asit esterlerini içerir. Polisorbitat 80 gibi polisorbattlar, örneğin, Sigma, St. Louis, Mo'dan ticari
- 10 olarak temin edilebilir. Bazı uygulamalarda bileşimler, bileşimlerin ağırlıkça yaklaşık %5'inden az, örneğin bileşimin ağırlıkça yaklaşık %2.5'inden daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir. Daha tercihen, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %1'den az bir miktarda bir dengeleyici ajan
- 15 içerir. Yine daha tercihen ve örneğin göz içi uygulama amacıyla, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1'den daha az bir miktarda ve daha da tercihen %0.05'ten daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir.

- Bileşim tipik olarak bir tampon içerir. Tampon kullanımı,
- 20 pH'taki dalgalanmaların asgariye indirilebileceği anlamına gelir ve bu da kararlılığı artırabilir. Buluşun bileşimlerinde kullanılabilecek uygun tamponlar, örneğin, histidin tamponu, asetat tamponu, sitrat tamponu, tartrat tamponu, laktat tamponu, süksinat tamponu ve fosfat tamponu içerir. Tamponun pH'ı tipik
- 25 olarak yaklaşık 2 ila yaklaşık 10 arasında olacaktır, örneğin, yaklaşık pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tamponun pH'ı tercihen yaklaşık 4 ila yaklaşık 8 olacaktır. Burada açıklanan tipte tampon yapma yöntemleri uzman kişilerce iyi bilinmektedir.

- 30 Bileşim, iyonik veya iyonik olmayan tonisite ajanlarını, örneğin gliserin, şekerler (glikoz, manitol, sorbitol, trehaloz, dekstroz, laktoz vb. dahil), sodyum klorür veya sodyum sülfat içerebilir. Bir tonisite ajanının kullanılması, bileşimin ozmolalitesinin kontrolüne izin verir. Örneğin, intravitreal
- 35 enjeksiyon için bir bileşimin, vitröz ve çevresindeki dokuların

asitlerinin glikol esterlerini, etoksile edilmiş alifatik alkoller, polioksietilen yüzey aktif maddelerini, sorbitol esterlerini, sorbitol esterlerinin etoksile türevlerini, yağlı asitlerin glikol esterlerini ve poloksamerleri içerir.

- 5 Polioksietilen yüzey aktif maddeleri, polisorbattlar, örneğin; polisorbitat 80 (polioksietilen sorbitan monooleat, Tween 80), polisorbitat 40 ve polisorbitat 20 olarak da adlandırılan polioksietilensorbitan yağlı asit esterlerini içerir. Polisorbitat 80 gibi polisorbattlar, örneğin, Sigma, St. Louis, Mo'dan ticari
- 10 olarak temin edilebilir. Bazı uygulamalarda bileşimler, bileşimlerin ağırlıkça yaklaşık %5'inden az, örneğin bileşimin ağırlıkça yaklaşık %2.5'inden daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir. Daha tercihen, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %1'den az bir miktarda bir dengeleyici ajan
- 15 içerir. Yine daha tercihen ve örneğin göz içi uygulama amacıyla, bileşimler, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1'den daha az bir miktarda ve daha da tercihen %0.05'ten daha az bir miktarda bir dengeleyici ajan içerir.

- Bileşim tipik olarak bir tampon içerir. Tampon kullanımı,
- 20 pH'taki dalgalanmaların asgariye indirilebileceği anlamına gelir ve bu da kararlılığı artırabilir. Buluşun bileşimlerinde kullanılabilecek uygun tamponlar, örneğin, histidin tamponu, asetat tamponu, sitrat tamponu, tartrat tamponu, laktat tamponu, süksinat tamponu ve fosfat tamponu içerir. Tamponun pH'ı tipik
- 25 olarak yaklaşık 2 ila yaklaşık 10 arasında olacaktır, örneğin, yaklaşık pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 veya 10 olacaktır. Tamponun pH'ı tercihen yaklaşık 4 ila yaklaşık 8 olacaktır. Burada açıklanan tipte tampon yapma yöntemleri uzman kişilerce iyi bilinmektedir.

- 30 Bileşim, iyonik veya iyonik olmayan tonisite ajanlarını, örneğin gliserin, şekerler (glikoz, manitol, sorbitol, trehaloz, dekstroz, laktoz vb. dahil), sodyum klorür veya sodyum sülfat içerebilir. Bir tonisite ajanının kullanılması, bileşimin ozmolalitesinin kontrolüne izin verir. Örneğin, intravitreal
- 35 enjeksiyon için bir bileşimin, vitröz ve çevresindeki dokuların

sıvı dengesini bozmamak için vitröze izotonik olması istenebilir. Tipik olarak, buluşun bileşimleri, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %30 arasında, %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 veya %30 miktarında bir tonisite ajanı içerir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ila yaklaşık 350 mOsmol/kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/kg ozmolaliteye sahip olabilir. Uzman kişi, kullanılan tonisite ajanı miktarının, özel ajan seçimine ve bileşimdeki diğer bileşenlere bağlı olarak değişebileceğini anlayacaktır.

Bileşim, aseton, sodyum bisülfid, bütillenmiş hidroksi anisol, bütillenmiş hidroksi toluen, sistein, sistein HCl, diyonit sodyum, gentisik asit, gentisik asit etanolamin, glutamat monosodyum, formaldehit sülfoksilat sodyum, metabisülfid potasyum, metabisülfid sodyum, monotiyoglisierol, propil gallat, sülfid sodyum, tiyoglikolat sodyum veya askorbik asit gibi bir antioksidan içerebilir. Alternatif olarak, özellikle bileşimin göz içi kullanımı için, paketleme, örneğin üretim sırasında atıl bir gazla temizleme dahil olmak üzere bileşimin oksidasyon potansiyelini kontrol eden bir şekilde yapılandırılabilir.

İlave terapötik ajanlar

Buluşun bileşimleri bir veya daha fazla diğer terapötik ajanı içerebilir. Örneğin, bileşimler trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) inhibe eden bir ajan, endotel büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden bir ajan ve örneğin integrin alfa5beta1'i inhibe eden bir ajan veya daha fazlasını içerebilir. Bileşimler ayrıca bir veya daha fazla steroid içerebilir. Bileşimler ayrıca, okriplazmin gibi serin proteazlar dahil başka ajanları da içerebilir. Bileşimler ayrıca plazma kallikreini ve/veya diğer enflamasyon inhibitörlerini inhibe eden başka ajanlar

sıvı dengesini bozmamak için vitröze izotonik olması istenebilir. Tipik olarak, buluşun bileşimleri, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %30 arasında, %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 veya %30 miktarında bir tonisite ajanı içerir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ila yaklaşık 350 mOsmol/kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/kg ozmolaliteye sahip olabilir. Uzman kişi, kullanılan tonisite ajanı miktarının, özel ajan seçimine ve bileşimdeki diğer bileşenlere bağlı olarak değişebileceğini anlayacaktır.

Bileşim, aseton, sodyum bisülfid, bütillenmiş hidroksi anisol, bütillenmiş hidroksi toluen, sistein, sistein HCl, diyonit sodyum, gentisik asit, gentisik asit etanolamin, glutamat monosodyum, formaldehit sülfoksilat sodyum, metabisülfid potasyum, metabisülfid sodyum, monotiyogliserol, propil gallat, sülfid sodyum, tiyoglikolat sodyum veya askorbik asit gibi bir antioksidan içerebilir. Alternatif olarak, özellikle bileşimin göz içi kullanımı için, paketleme, örneğin üretim sırasında atıl bir gazla temizleme dahil olmak üzere bileşimin oksidasyon potansiyelini kontrol eden bir şekilde yapılandırılabilir.

İlave terapötik ajanlar

Buluşun bileşimleri bir veya daha fazla diğer terapötik ajanı içerebilir. Örneğin, bileşimler trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) inhibe eden bir ajan, endotel büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden bir ajan ve örneğin integrin alfa5beta1'i inhibe eden bir ajan veya daha fazlasını içerebilir. Bileşimler ayrıca bir veya daha fazla steroid içerebilir. Bileşimler ayrıca, okriplazmin gibi serin proteazlar dahil başka ajanları da içerebilir. Bileşimler ayrıca plazma kallikreini ve/veya diğer enflamasyon inhibitörlerini inhibe eden başka ajanlar

sıvı dengesini bozmamak için vitröze izotonik olması istenebilir. Tipik olarak, buluşun bileşimleri, bileşimin ağırlığınca yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %30 arasında, %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 veya %30 miktarında bir tonisite ajanı içerir.

Buluşun bileşimleri hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir ve tipik olarak yaklaşık 250 ila yaklaşık 350 mOsmol/kg arasında bir ozmolaliteye sahiptir. Örneğin, bileşimler 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 veya 350 mOsmol/kg ozmolaliteye sahip olabilir. Uzman kişi, kullanılan tonisite ajanı miktarının, özel ajan seçimine ve bileşimdeki diğer bileşenlere bağlı olarak değişebileceğini anlayacaktır.

Bileşim, aseton, sodyum bisülfid, bütillenmiş hidroksi anisol, bütillenmiş hidroksi toluen, sistein, sistein HCl, diyonit sodyum, gentisik asit, gentisik asit etanolamin, glutamat monosodyum, formaldehit sülfoksilat sodyum, metabisülfid potasyum, metabisülfid sodyum, monotiyoglisierol, propil gallat, sülfid sodyum, tiyoglikolat sodyum veya askorbik asit gibi bir antioksidan içerebilir. Alternatif olarak, özellikle bileşimin göz içi kullanımı için, paketleme, örneğin üretim sırasında atıl bir gazla temizleme dahil olmak üzere bileşimin oksidasyon potansiyelini kontrol eden bir şekilde yapılandırılabilir.

İlave terapötik ajanlar

Buluşun bileşimleri bir veya daha fazla diğer terapötik ajanı içerebilir. Örneğin, bileşimler trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PDGF) inhibe eden bir ajan, endotel büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden bir ajan ve örneğin integrin alfa5beta1'i inhibe eden bir ajan veya daha fazlasını içerebilir. Bileşimler ayrıca bir veya daha fazla steroid içerebilir. Bileşimler ayrıca, okriplazmin gibi serin proteazlar dahil başka ajanları da içerebilir. Bileşimler ayrıca plazma kallikreini ve/veya diğer enflamasyon inhibitörlerini inhibe eden başka ajanlar

içerebilir. Bileşim ayrıca bradikinin antagonistlerini, örneğin ilaç ikatibant gibi bradikinin B2 reseptörünün antagonistlerini içerebilir.

Buluşun bileşimlerine dahil edilebilecek spesifik terapötik ajan örnekleri kapsamında, EP2281885A ve Retina, S. Jun 29 (6 Suppl): S45-8'de S. Patel tarafından tarif edilenler yer almaktadır.

Bazı uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, aynı sulu süspansiyon farmasötik bileşiminde bulunabilir. Diğer uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, farklı farmasötik bileşimlerde (biri tanesi, sulu süspansiyon farmasötik bileşimidir) mevcut olabilir. Bileşimler, münferit olarak, sırayla veya aynı anda uygulanabilir.

Uygulama, tıbbi tedaviler ve kullanımlar

Buluş, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim sağlar.

Mevcut buluşun kapsamı istemlerde tanımlanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin açıklamasındaki herhangi bir referans, insan (veya hayvan) vücudunun terapiyle (veya teşhis için) tedavisine yönelik olarak bir yöntemde kullanım için bu buluşun bileşiklerini, farmasötik bileşimlerini ve ilaçlarını belirtir. Buluş ayrıca, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisinde kullanım için buluşa ait farmasötik bir bileşim sunar.

Aynı zamanda, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün, bir serin proteazın aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanımı da açıklanmaktadır.

Kullanımlar ve yöntemler, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisi için faydalıdır. Örneğin,

içerebilir. Bileşim ayrıca bradikinin antagonistlerini, örneğin ilaç ikatibant gibi bradikinin B2 reseptörünün antagonistlerini içerebilir.

Buluşun bileşimlerine dahil edilebilecek spesifik terapötik ajan örnekleri kapsamında, EP2281885A ve Retina, S. Jun 29 (6 Suppl): S45-8'de S. Patel tarafından tarif edilenler yer almaktadır.

Bazı uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, aynı sulu süspansiyon farmasötik bileşiminde bulunabilir. Diğer uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, farklı farmasötik bileşimlerde (biri tanesi, sulu süspansiyon farmasötik bileşimidir) mevcut olabilir. Bileşimler, münferit olarak, sırayla veya aynı anda uygulanabilir.

Uygulama, tıbbi tedaviler ve kullanımlar

Buluş, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim sağlar.

Mevcut buluşun kapsamı istemlerde tanımlanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin açıklamasındaki herhangi bir referans, insan (veya hayvan) vücudunun terapiyle (veya teşhis için) tedavisine yönelik olarak bir yöntemde kullanım için bu buluşun bileşiklerini, farmasötik bileşimlerini ve ilaçlarını belirtir. Buluş ayrıca, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisinde kullanım için buluşa ait farmasötik bir bileşim sunar.

Aynı zamanda, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün, bir serin proteazın aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanımı da açıklanmaktadır.

Kullanımlar ve yöntemler, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisi için faydalıdır. Örneğin,

içerebilir. Bileşim ayrıca bradikinin antagonistlerini, örneğin ilaç ikatibant gibi bradikinin B2 reseptörünün antagonistlerini içerebilir.

Buluşun bileşimlerine dahil edilebilecek spesifik terapötik ajan örnekleri kapsamında, EP2281885A ve Retina, S. Jun 29 (6 Suppl): S45-8'de S. Patel tarafından tarif edilenler yer almaktadır.

Bazı uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, aynı sulu süspansiyon farmasötik bileşiminde bulunabilir. Diğer uygulamalarda, formül 1'in plazma kallikrein inhibitörü ve bir veya daha fazla başka terapötik ajan, farklı farmasötik bileşimlerde (biri tanesi, sulu süspansiyon farmasötik bileşimidir) mevcut olabilir. Bileşimler, münferit olarak, sırayla veya aynı anda uygulanabilir.

Uygulama, tıbbi tedaviler ve kullanımlar

Buluş, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisi için, buluşun farmasötik bileşiminin bir memeliye parenteral olarak uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanımı için buluşa ait farmasötik bir bileşim sağlar.

Mevcut buluşun kapsamı istemlerde tanımlanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin açıklamasındaki herhangi bir referans, insan (veya hayvan) vücudunun terapiyle (veya teşhis için) tedavisine yönelik olarak bir yöntemde kullanım için bu buluşun bileşiklerini, farmasötik bileşimlerini ve ilaçlarını belirtir. Buluş ayrıca, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisinde kullanım için buluşa ait farmasötik bir bileşim sunar.

Aynı zamanda, formül I'in bir plazma kallikrein inhibitörünün, bir serin proteazın aracılık ettiği bir hastalığın veya durumun tedavisine yönelik bir ilacın üretiminde kullanımı da açıklanmaktadır.

Kullanımlar ve yöntemler, plazma kallikreinin aracılık ettiği bir hastalık veya durumun tedavisi için faydalıdır. Örneğin,

kullanımlar ve yöntemler, görme keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjioödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, iltihaplı bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuar distres sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama tedavisi için yararlıdır. Tercihen, kullanımlar ve yöntemler, diyabetik retinopati veya diyabetik maküler ödem ile ilişkili retina vasküler geçirgenliğinin tedavisi için faydalıdır. Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler, bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için faydalıdır. Buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uygundur. Buna göre, buluşa ait bileşikler ayrıca doğrudan kan dolaşımına, deri altı dokuya, kas içine veya bir iç organ içine verilebilir. Parenteral uygulama için uygun araçlar kapsamında intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz yer almaktadır. Bazı uygulamalarda bileşimler, cerrahi insizyon yoluyla subkutan dokuya, kas dokusuna veya doğrudan belirli organlara uygulanabilir. Tercih edilen bir uygulamada bileşim, intravitröz olarak uygulanır. Bileşimleri intravitöz olarak uygularken hastanın uyumunu arttırmak için bileşimin nispeten seyrek olarak uygulanması tercih edilir. Örneğin, bileşim haftada bir, iki haftada bir, ayda bir, üç ayda bir veya altı ayda bir uygulanabilir. Tercihen, bileşim ayda bir kez, üç ayda bir veya altı ayda bir kez verilecektir. Nispeten seyrek uygulama ve bu nedenle artan hasta uyumu, az çözünen bileşiklerin süspansiyonlarından kaynaklanan uzun süreli etki nedeniyle, mevcut buluşa ait bileşimlerle başatılır. Teknikte, bileşiklerin çözünme sürelerinin genellikle, bir bileşik kristalimsi formda olduğunda, amorf katılara kıyasla, artmış kafes enerjisinden dolayı genel olarak uzatıldığı bilinmektedir. İntravitröz

kullanımlar ve yöntemler, görme keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjioödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, iltihaplı bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuar distres sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama tedavisi için yararlıdır. Tercihen, kullanımlar ve yöntemler, diyabetik retinopati veya diyabetik maküler ödem ile ilişkili retina vasküler geçirgenliğinin tedavisi için faydalıdır. Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler, bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için faydalıdır. Buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uygundur. Buna göre, buluşa ait bileşikler ayrıca doğrudan kan dolaşımına, deri altı dokuya, kas içine veya bir iç organ içine verilebilir. Parenteral uygulama için uygun araçlar kapsamında intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz yer almaktadır. Bazı uygulamalarda bileşimler, cerrahi insizyon yoluyla subkutan dokuya, kas dokusuna veya doğrudan belirli organlara uygulanabilir. Tercih edilen bir uygulamada bileşim, intravitröz olarak uygulanır. Bileşimleri intravitöz olarak uygularken hastanın uyumunu arttırmak için bileşimin nispeten seyrek olarak uygulanması tercih edilir. Örneğin, bileşim haftada bir, iki haftada bir, ayda bir, üç ayda bir veya altı ayda bir uygulanabilir. Tercihen, bileşim ayda bir kez, üç ayda bir veya altı ayda bir kez verilecektir. Nispeten seyrek uygulama ve bu nedenle artan hasta uyumu, az çözünen bileşiklerin süspansiyonlarından kaynaklanan uzun süreli etki nedeniyle, mevcut buluşa ait bileşimlerle başatılır. Teknikte, bileşiklerin çözünme sürelerinin genellikle, bir bileşik kristalimsi formda olduğunda, amorf katılara kıyasla, artmış kafes enerjisinden dolayı genel olarak uzatıldığı bilinmektedir. İntravitröz

kullanımlar ve yöntemler, görme keskinliği, diyabetik retinopati, maküla ödemi, kalıtsal anjioödem, diyabet, pankreatit, serebral hemoraji, nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, iltihaplı bağırsak hastalığı, artrit, inflamasyon, 5 septik şok, hipotansiyon, kanser, yetişkin respiratuar distress sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma, kardiyopulmoner baypas cerrahisi ve postoperatif cerrahi kaynaklı kanama tedavisi için yararlıdır. Tercihen, kullanımlar ve yöntemler, diyabetik retinopati veya diyabetik maküler ödem ile ilişkili retina 10 vasküler geçirgenliğinin tedavisi için faydalıdır. Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler, bir hastalık durumunun mikrovasküler komplikasyonlarının tedavisi için faydalıdır. Buluşun bileşimleri parenteral uygulama için uygundur. Buna göre, buluşa ait bileşikler ayrıca doğrudan kan dolaşımına, deri 15 altı dokuya, kas içine veya bir iç organ içine verilebilir. Parenteral uygulama için uygun araçlar kapsamında intraarteriyel, intraperitoneal, intratekal, intraventriküler, intraüretral, intrasternal, intrakraniyal, intramüsküler, intrasinovyal, intravenöz, subkutan veya intravitröz yer 20 almaktadır. Bazı uygulamalarda bileşimler, cerrahi insizyon yoluyla subkutan dokuya, kas dokusuna veya doğrudan belirli organlara uygulanabilir. Tercih edilen bir uygulamada bileşim, intravitröz olarak uygulanır. Bileşimleri intravitöz olarak uygularken hastanın 25 uyumunu arttırmak için bileşimin nispeten seyrek olarak uygulanması tercih edilir. Örneğin, bileşim haftada bir, iki haftada bir, ayda bir, üç ayda bir veya altı ayda bir uygulanabilir. Tercihen, bileşim ayda bir kez, üç ayda bir veya altı ayda bir kez verilecektir. Nispeten seyrek uygulama ve bu 30 nedenle artan hasta uyumu, az çözünen bileşiklerin süspansiyonlarından kaynaklanan uzun süreli etki nedeniyle, mevcut buluşa ait bileşimlerle başatılır. Teknikte, bileşiklerin çözünme sürelerinin genellikle, bir bileşik kristalimsi formda olduğunda, amorf katılara kıyasla, artmış kafes enerjisinden 35 dolayı genel olarak uzatıldığı bilinmektedir. İntravitröz

uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen kristalimsi proteaz inhibitörünü içerebilir.

- 5 Tercih edilen başka bir uygulamada bileşim, intravenöz olarak uygulanır. Bu uygulama şekli, acil durumlar ve/ veya hayati tehlike oluşturan durumlar gibi, hasta üzerinde neredeyse anında bir etkinin gerekli olduğu durumlarda özellikle tercih edilebilir. Buluşa ait süspansiyon bileşimlerinin, teknikteki,
- 10 az çözünen ilaçların intravenöz olarak verilmesiyle ilgili *in vivo* çökelme gibi problemleri büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Nano süspansiyon bileşimlerinin kullanımı özellikle intravenöz uygulama için tercih edilir, çünkü bu tür bileşimler *in vivo* olarak parçacık aglomerasyonunu önlemek için tipik
- 15 olarak sadece az miktarda bir dengeleyici ajan gerektirir. Özellikle, intravenöz uygulama için, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içeren bir bileşimin
- 20 kullanılması tercih edilir. İntravenöz uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen amorf proteaz inhibitörünü içerebilir.
- 25 Parenteral uygulama için uygun cihazlar kapsamında iğne (mikroiğneli dahil) enjektörleri, iğnesiz enjektörler ve infüzyon teknikleri yer almaktadır.
- Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler kombinasyon terapisini içerir. Örneğin, kullanımlar ve yöntemler ayrıca
- 30 retinanın lazer tedavisini de içerebilir. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal bir VEGF inhibitörü ile lazer tedavisinin kombinasyonu bilinmektedir (Elman M, Aiello L, Beck R v.d. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic
- 35 macular edema" .Ophthalmology. 27 Nisan 2010).

uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen kristalimsi proteaz inhibitörünü içerebilir.

- 5 Tercih edilen başka bir uygulamada bileşim, intravenöz olarak uygulanır. Bu uygulama şekli, acil durumlar ve/ veya hayati tehlike oluşturan durumlar gibi, hasta üzerinde neredeyse anında bir etkinin gerekli olduğu durumlarda özellikle tercih edilebilir. Buluşa ait süspansiyon bileşimlerinin, teknikteki,
- 10 az çözünen ilaçların intravenöz olarak verilmesiyle ilgili *in vivo* çökelme gibi problemleri büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Nano süspansiyon bileşimlerinin kullanımı özellikle intravenöz uygulama için tercih edilir, çünkü bu tür bileşimler *in vivo* olarak parçacık aglomerasyonunu önlemek için tipik
- 15 olarak sadece az miktarda bir dengeleyici ajan gerektirir. Özellikle, intravenöz uygulama için, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içeren bir bileşimin
- 20 kullanılması tercih edilir. İntravenöz uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen amorf proteaz inhibitörünü içerebilir.
- 25 Parenteral uygulama için uygun cihazlar kapsamında iğne (mikroiğneli dahil) enjektörleri, iğnesiz enjektörler ve infüzyon teknikleri yer almaktadır.
- Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler kombinasyon terapisini içerir. Örneğin, kullanımlar ve yöntemler ayrıca
- 30 retinanın lazer tedavisini de içerebilir. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal bir VEGF inhibitörü ile lazer tedavisinin kombinasyonu bilinmektedir (Elman M, Aiello L, Beck R v.d. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema" .Ophthalmology. 27 Nisan 2010).
- 35

uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen kristalimsi proteaz inhibitörünü içerebilir.

- 5 Tercih edilen başka bir uygulamada bileşim, intravenöz olarak uygulanır. Bu uygulama şekli, acil durumlar ve/ veya hayati tehlike oluşturan durumlar gibi, hasta üzerinde neredeyse anında bir etkinin gerekli olduğu durumlarda özellikle tercih edilebilir. Buluşa ait süspansiyon bileşimlerinin, teknikteki,
- 10 az çözünen ilaçların intravenöz olarak verilmesiyle ilgili *in vivo* çökelme gibi problemleri büyük ölçüde azalttığı bulunmuştur. Nano süspansiyon bileşimlerinin kullanımı özellikle intravenöz uygulama için tercih edilir, çünkü bu tür bileşimler *in vivo* olarak parçacık aglomerasyonunu önlemek için tipik
- 15 olarak sadece az miktarda bir dengeleyici ajan gerektirir. Özellikle, intravenöz uygulama için, yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 1000 nm arasında bir ortalama (D50) büyüklüğe, örneğin yaklaşık 10 nm ila yaklaşık 500 nm arasında bir ortalama büyüklüğe sahip olan aktif bileşen parçacıklarını içeren bir bileşimin
- 20 kullanılması tercih edilir. İntravenöz uygulama öngörüldüğü zaman, bileşim kristalimsi veya amorf proteaz inhibitörü veya hem kristalimsi hem de amorf proteaz inhibitörünün bir karışımını içerebilir ve tercihen amorf proteaz inhibitörünü içerebilir.
- 25 Parenteral uygulama için uygun cihazlar kapsamında iğne (mikroiğneli dahil) enjektörleri, iğnesiz enjektörler ve infüzyon teknikleri yer almaktadır.
- Bazı uygulamalarda, kullanımlar ve yöntemler kombinasyon terapisini içerir. Örneğin, kullanımlar ve yöntemler ayrıca
- 30 retinanın lazer tedavisini de içerebilir. Diyabetik maküla ödemi tedavisinde intravitreal bir VEGF inhibitörü ile lazer tedavisinin kombinasyonu bilinmektedir (Elman M, Aiello L, Beck R v.d. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema" .Ophthalmology. 27 Nisan 2010).
- 35

Buluşun bileşimlerinin steril sulu süspansiyonlar biçimini alacağı öngörülmektedir. Steril koşullar altında, örneğin liyofilizasyon ve sulandırma yoluyla parenteral formülasyonların hazırlanması, teknikte uzman kişilerce iyi bilinen standart farmasötik teknikler kullanılarak kolayca başarılabilir. 5 Örneğin, mevcut buluşun bileşimlerini sterilize etmek için uygun bir yöntem terminal sterilizasyonu olabilir. Terminal sterilizasyon yöntemi, US Pharmacopeia USP<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compendial Articles ve USP<1222> 10 Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release'de tarif edilmiştir. Bileşimler hastaya uzman doktor gözetiminde uygulanabilir.

İşlemler

15 Mevcut buluş ayrıca, buluşa ait farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına yönelik işlemlerle de ilgilidir. Tercih edilen bazı uygulamalarda, işlem bir dengeleyici ajan olarak polisorbata 80 veya polisorbata 20 ve bir tonisite maddesi olarak dekstroz veya trehaloz kullanımını içerir. Daha tercihen işlem, bir 20 dengeleyici ajan olarak polisorbata 20 ve bir tonisite ajanı olarak trehaloz kullanımını içerir. İşlem isteğe bağlı olarak aktif bileşenin parçacık boyutunun küçültülmesini içerir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen, bileşimin sulu aracı içinde süspanse edildiğinde aktif bileşenin 25 parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemlerini, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, 30 aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, bileşimin sulu aracı içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana 35 gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda

Buluşun bileşimlerinin steril sulu süspansiyonlar biçimini alacağı öngörülmektedir. Steril koşullar altında, örneğin liyofilizasyon ve sulandırma yoluyla parenteral formülasyonların hazırlanması, teknikte uzman kişilerce iyi bilinen standart farmasötik teknikler kullanılarak kolayca başarılabilir. 5 Örneğin, mevcut buluşun bileşimlerini sterilize etmek için uygun bir yöntem terminal sterilizasyonu olabilir. Terminal sterilizasyon yöntemi, US Pharmacopeia USP<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compndial Articles ve USP<1222> 10 Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release'de tarif edilmiştir. Bileşimler hastaya uzman doktor gözetiminde uygulanabilir.

İşlemler

15 Mevcut buluş ayrıca, buluşa ait farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına yönelik işlemlerle de ilgilidir. Tercih edilen bazı uygulamalarda, işlem bir dengeleyici ajan olarak polisorbata 80 veya polisorbata 20 ve bir tonisite maddesi olarak dekstroz veya trehaloz kullanımını içerir. Daha tercihen işlem, bir 20 dengeleyici ajan olarak polisorbata 20 ve bir tonisite ajanı olarak trehaloz kullanımını içerir. İşlem isteğe bağlı olarak aktif bileşenin parçacık boyutunun küçültülmesini içerir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen, bileşimin sulu aracı içinde süspanse edildiğinde aktif bileşenin 25 parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemlerini, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, 30 aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, bileşimin sulu aracı içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana 35 gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda

Buluşun bileşimlerinin steril sulu süspansiyonlar biçimini alacağı öngörülmektedir. Steril koşullar altında, örneğin liyofilizasyon ve sulandırma yoluyla parenteral formülasyonların hazırlanması, teknikte uzman kişilerce iyi bilinen standart farmasötik teknikler kullanılarak kolayca başarılabilir. 5 Örneğin, mevcut buluşun bileşimlerini sterilize etmek için uygun bir yöntem terminal sterilizasyonu olabilir. Terminal sterilizasyon yöntemi, US Pharmacopeia USP<1211> Sterilization and Sterility Assurance of Compndial Articles ve USP<1222> 10 Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release'de tarif edilmiştir. Bileşimler hastaya uzman doktor gözetiminde uygulanabilir.

İşlemler

15 Mevcut buluş ayrıca, buluşa ait farmasötik bileşimlerin hazırlanmasına yönelik işlemlerle de ilgilidir. Tercih edilen bazı uygulamalarda, işlem bir dengeleyici ajan olarak polisorbata 80 veya polisorbata 20 ve bir tonisite maddesi olarak dekstroz veya trehaloz kullanımını içerir. Daha tercihen işlem, bir 20 dengeleyici ajan olarak polisorbata 20 ve bir tonisite ajanı olarak trehaloz kullanımını içerir. İşlem isteğe bağlı olarak aktif bileşenin parçacık boyutunun küçültülmesini içerir. Bazı uygulamalarda, aktif bileşen, bileşimin sulu aracı içinde süspanse edildiğinde aktif bileşenin 25 parçacık boyutu azaltılabilir. Bu uygulamada, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültmenin uygun yöntemleri, çökelme işlemlerini, boncuklu öğütme veya inci öğütme gibi ıslak boncuklu öğütme kullanan işlemleri veya yüksek basınçlı homojenizasyon kullanan işlemleri içerir. Alternatif olarak, 30 aktif bileşenin parçacık boyutu, yüksek kesme sıvısı işlemesi kullanılarak (örneğin, Microfluidics yüksek kesme sıvısı işlemcisi kullanılarak) azaltılabilir. Diğer uygulamalarda, aktif bileşenin parçacık boyutunu küçültme yöntemi, bileşimin sulu aracı içinde süspansiyonundan önce kuru formda meydana 35 gelebilir. Aktif bir bileşenin parçacık boyutunu kuru formda

küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862. Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Tanımlar

"Neredeyse çözünmez veya çözünmez" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre <0.1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"çok az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 0.1 - 1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 1-10 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"eser miktarda çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 10-33 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir. Bileşimin "parçacıklarına" referanslar, aktif maddenin parçacıklarına referanslardır.

"D50" terimi, parçacık büyüklüğü dağılımının ortanca değerini ifade eder. (ISO13320)

"Sulu" terimi, bileşimin bir çözücü olarak su içerdiği anlamına gelir. Tipik olarak, bileşimdeki serbest su içeriği ağırlıkça yaklaşık %35'ten fazla veya eşit, tercihen bileşimin ağırlığınca yaklaşık %50'den fazla, örneğin, bileşimin ağırlığınca yaklaşık

küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862. Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Tanımlar

"Neredeyse çözünmez veya çözünmez" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre <0.1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"çok az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 0.1 - 1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 1-10 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"eser miktarda çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 10-33 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir. Bileşimin "parçacıklarına" referanslar, aktif maddenin parçacıklarına referanslardır.

"D50" terimi, parçacık büyüklüğü dağılımının ortanca değerini ifade eder. (ISO13320)

"Sulu" terimi, bileşimin bir çözücü olarak su içerdiği anlamına gelir. Tipik olarak, bileşimdeki serbest su içeriği ağırlıkça yaklaşık %35'ten fazla veya eşit, tercihen bileşimin ağırlığınca yaklaşık %50'den fazla, örneğin, bileşimin ağırlığınca yaklaşık

küçültme yöntemlerinin örnekleri arasında boncuklu öğütme, jet öğütme ve silindir öğütme sayılabilir. Bu gibi metodolojiler teknikte bilinmektedir; bkz. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, New York, 2009, Bölüm 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. ve diğerleri, Current Opinion in Chemical Engineering Cilt 1 yayın 2 sayfalar 102-107 ve "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. ve diğerleri, J Nanopart Res 2008; 10:845-862. Mikroakışkanlaştırma işlemcileri Microfluidics, 90 Glacier Drive Suite 1000, Westwood, MA 02090 ABD'den temin edilebilir.

Tanımlar

"Neredeyse çözünmez veya çözünmez" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre <0.1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"çok az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 0.1 - 1 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"az çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 1-10 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir.

"eser miktarda çözünür" terimi, Stegemann ve diğ., Avrupa farmasötik bilimleri dergisi 31 (2007) 249-261'de açıklanan prosedüre göre 10-33 mg/ mL'lik bir çözünürlük anlamına gelir. Bileşimin "parçacıklarına" referanslar, aktif maddenin parçacıklarına referanslardır.

"D50" terimi, parçacık büyüklüğü dağılımının ortanca değerini ifade eder. (ISO13320)

"Sulu" terimi, bileşimin bir çözücü olarak su içerdiği anlamına gelir. Tipik olarak, bileşimdeki serbest su içeriği ağırlıkça yaklaşık %35'ten fazla veya eşit, tercihen bileşimin ağırlığınca yaklaşık %50'den fazla, örneğin, bileşimin ağırlığınca yaklaşık

%60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95, %97, %98 veya %99'dan fazladır.

"İçerir" terimi, "dahil" ve ayrıca "oluşur" terimlerini kapsar; örneğin, X'i "içeren" bir bileşim, yalnızca X'den oluşabilir

5 veya ilave bir şey, örneğin, X+Y içerebilir.

"Büyük ölçüde" sözcüğü "tamamıyla" ifadesini dışlamamaktadır, örneğin, Y'den "büyük ölçüde yoksun" olan bir bileşim Y'den tamamen yoksun olabilir. Gerektiğinde, "büyük ölçüde" sözcüğü buluşun tanımından çıkarılabilir.

10 Bir x sayısal değerine ilişkin olarak "yaklaşık" terimi isteğe bağlıdır ve örneğin x +10 anlamına gelmektedir.

"Alkil" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren doymuş hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

15 -10 karbon atomuna (C_1 - C_{10}) kadar doğrusal gruplar veya 6'ya kadar karbon atomunun (C_1 - C_6) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_1 - C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metil, C_2 -etil, C_3 -propil ve C_4 -n-bütil yer almakta olup, örnekler bunlarla sınırlı değildir.

20 -3 ve 10 arasında ki karbon atomunun (C_3 - C_{10}) veya 7'ye kadar karbon atomunun (C_3 - C_7) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_3 - C_4) dallanmış grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_3 -izo-propil, C_4 -sec-bütil, C_4 -izo-butil, C_4 -tert-butil ve C_5 -neo-pentil yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

25 her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

"Alkoksi" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren O-bağlı hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

30 -1 ve 6 arasında karbon atomunun (C_1 - C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1 - C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkoksi gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metoksi, C_2 -etoksi, C_3 -propoksi ve C_4 -n-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

35 -3 ve 6 arasında karbon atomunun (C_3 - C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1 - C_4) dallı grupları. Bu gibi alkoksi

%60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95, %97, %98 veya %99'dan fazladır.

"İçerir" terimi, "dahil" ve ayrıca "oluşur" terimlerini kapsar; örneğin, X'i "içeren" bir bileşim, yalnızca X'den oluşabilir

5 veya ilave bir şey, örneğin, X+Y içerebilir.

"Büyük ölçüde" sözcüğü "tamamıyla" ifadesini dışlamamaktadır, örneğin, Y'den "büyük ölçüde yoksun" olan bir bileşim Y'den tamamen yoksun olabilir. Gerektiğinde, "büyük ölçüde" sözcüğü buluşun tanımından çıkarılabilir.

10 Bir x sayısal değerine ilişkin olarak "yaklaşık" terimi isteğe bağlıdır ve örneğin x +10 anlamına gelmektedir.

"Alkil" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren doymuş hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

15 -10 karbon atomuna (C_1 - C_{10}) kadar doğrusal gruplar veya 6'ya kadar karbon atomunun (C_1 - C_6) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_1 - C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metil, C_2 -etil, C_3 -propil ve C_4 -n-bütil yer almakta olup, örnekler bunlarla sınırlı değildir.

20 -3 ve 10 arasında ki karbon atomunun (C_3 - C_{10}) veya 7'ye kadar karbon atomunun (C_3 - C_7) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_3 - C_4) dallanmış grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_3 -izo-propil, C_4 -sec-bütil, C_4 -izo-butil, C_4 -tert-butil ve C_5 -neo-pentil yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

25 her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

"Alkoksi" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren O-bağlı hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

30 -1 ve 6 arasında karbon atomunun (C_1 - C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1 - C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkoksi gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metoksi, C_2 -etoksi, C_3 -propoksi ve C_4 -n-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

35 -3 ve 6 arasında karbon atomunun (C_3 - C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1 - C_4) dallı grupları. Bu gibi alkoksi

%60, %65, %70, %75, %80, %85, %90, %95, %97, %98 veya %99'dan fazladır.

"İçerir" terimi, "dahil" ve ayrıca "oluşur" terimlerini kapsar; örneğin, X'i "içeren" bir bileşim, yalnızca X'den oluşabilir

5 veya ilave bir şey, örneğin, X+Y içerebilir.

"Büyük ölçüde" sözcüğü "tamamıyla" ifadesini dışlamamaktadır, örneğin, Y'den "büyük ölçüde yoksun" olan bir bileşim Y'den tamamen yoksun olabilir. Gerektiğinde, "büyük ölçüde" sözcüğü buluşun tanımından çıkarılabilir.

10 Bir x sayısal değerine ilişkin olarak "yaklaşık" terimi isteğe bağlıdır ve örneğin x +10 anlamına gelmektedir.

"Alkil" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren doymuş hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

15 -10 karbon atomuna (C_1-C_{10}) kadar doğrusal gruplar veya 6'ya kadar karbon atomunun (C_1-C_6) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_1-C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metil, C_2 -etil, C_3 -propil ve C_4 -n-bütil yer almakta olup, örnekler bunlarla sınırlı değildir.

20 -3 ve 10 arasında ki karbon atomunun (C_3-C_{10}) veya 7'ye kadar karbon atomunun (C_3-C_7) veya 4'e kadar karbon atomunun (C_3-C_4) dallanmış grupları. Bu gibi alkil gruplarının örnekleri kapsamında, C_3 -izo-propil, C_4 -sec-bütil, C_4 -izo-butil, C_4 -tert-butil ve C_5 -neo-pentil yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

25 her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

"Alkoksi" terimi kapsamında, aşağıdakileri içeren O-bağlı hidrokarbon tortuları yer almaktadır:

30 -1 ve 6 arasında karbon atomunun (C_1-C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1-C_4) doğrusal grupları. Bu gibi alkoksi gruplarının örnekleri kapsamında, C_1 -metoksi, C_2 -etoksi, C_3 -propoksi ve C_4 -n-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

35 -3 ve 6 arasında karbon atomunun (C_3-C_6) veya 1 ve 4 arasında karbon atomunun (C_1-C_4) dallı grupları. Bu gibi alkoksi

gruplarının örnekleri kapsamında, C₃-izo-propoksi, C₄-sec-bütoksi ve C₄-tert-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

- 5 Aksi belirtilmedikçe, halo Cl, F, Br ve I'dan seçilir. Sikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Sikloalkil grupları, 3 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 10 karbon atomu veya 5 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 6 karbon atomu içerebilir. Uygun monosiklik sikloalkil gruplarının örnekleri kapsamında,
- 10 siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil yer almaktadır. Uygun bisiklik sikloalkil gruplarının örnekleri arasında dekahidronaftalen ve oktahidro 1H-inden bulunur. Aril ile birleştiğinde uygun sikloalkil gruplarının örnekleri arasında indanil ve 1,2,3,4-tetrahidronaftil bulunur.
- 15 Heterosikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heterosikloalkil gruplarının örnekleri arasında oksiranil, aziridinil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, N-metilpiperidinil, morfolinil, N-metil morfolinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, azepanil, oksazepanil ve diazepanil bulunmaktadır.
- 20 Aril yukarıda tanımlandığı gibidir. Genellikle aril, tercihen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılacaktır. Tercihli ornatıklar yukarıda belirtilenlerden seçilir. Uygun aril gruplarının örnekleri kapsamında, (her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi yer değiştirilmiş) fenil ve naftil yer almaktadır.
- 25 Heteroaril yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heteroaril gruplarının örnekleri kapsamında tiyenil, furanil, pirolil, pirazolil, imidazoil, oksazolil, isoksazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil,
- 30 piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, indolil, benzimidazolil, benzotriazolil, kuinolinil ve (tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılmış) izokinolinil yer almaktadır.

gruplarının örnekleri kapsamında, C₃-izo-propoksi, C₄-sec-bütoksi ve C₄-tert-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

5 Aksi belirtilmedikçe, halo Cl, F, Br ve I'dan seçilir.

Sikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Sikloalkil grupları, 3 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 10 karbon atomu veya 5 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 6 karbon atomu içerebilir. Uygun monosiklik sikloalkil gruplarının örnekleri kapsamında, 10 siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil yer almaktadır. Uygun bisiklik sikloalkil gruplarının örnekleri arasında dekahidronaftalen ve oktahidro 1H-inden bulunur. Aril ile birleştiğinde uygun sikloalkil gruplarının örnekleri arasında indanil ve 1,2,3,4-tetrahidronaftil bulunur.

15 Heterosikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heterosikloalkil gruplarının örnekleri arasında oksiranil, aziridinil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, N-metilpiperidinil, morfolinil, N-metil morfolinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, azepanil, 20 oksazepanil ve diazepanil bulunmaktadır.

Aril yukarıda tanımlandığı gibidir. Genellikle aril, tercihen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılacaktır. Tercihli ornatıklar yukarıda belirtilenlerden seçilir. Uygun aril gruplarının örnekleri kapsamında, (her biri tercihen yukarıda belirtildiği 25 gibi yer değiştirilmiş) fenil ve naftil yer almaktadır.

Heteroaril yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heteroaril gruplarının örnekleri kapsamında tiyenil, furanil, pirolil, 30 pirazolil, imidazoil, oksazolil, isoksazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, indolil, benzimidazolil, benzotriazolil, kuinolinil ve (tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılmış) izokinolinil yer almaktadır.

gruplarının örnekleri kapsamında, C₃-izo-propoksi, C₄-sec-bütoksi ve C₄-tert-bütoksi yer almakta olup, bunlarla sınırlı değildir.

her biri tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılır.

5 Aksi belirtilmedikçe, halo Cl, F, Br ve I'dan seçilir.

Sikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Sikloalkil grupları, 3 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 10 karbon atomu veya 5 ila 10 karbon atomu veya 4 ila 6 karbon atomu içerebilir. Uygun monosiklik sikloalkil gruplarının örnekleri kapsamında, 10 siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil yer almaktadır. Uygun bisiklik sikloalkil gruplarının örnekleri arasında dekahidronaftalen ve oktahidro 1H-inden bulunur. Aril ile birleştiğinde uygun sikloalkil gruplarının örnekleri arasında indanil ve 1,2,3,4-tetrahidronaftil bulunur.

15 Heterosikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heterosikloalkil gruplarının örnekleri arasında oksiranil, aziridinil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, N-metilpiperidinil, morfolinil, N-metil morfolinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, azepanil, 20 oksazepanil ve diazepanil bulunmaktadır.

Aril yukarıda tanımlandığı gibidir. Genellikle aril, tercihen 1, 2 veya 3 ornatık ile ornatılacaktır. Tercihli ornatıklar yukarıda belirtilenlerden seçilir. Uygun aril gruplarının örnekleri kapsamında, (her biri tercihen yukarıda belirtildiği 25 gibi yer değiştirilmiş) fenil ve naftil yer almaktadır.

Heteroaril yukarıda tanımlandığı gibidir. Uygun heteroaril gruplarının örnekleri kapsamında tiyenil, furanil, pirolil, 30 pirazolil, imidazoil, oksazolil, isoksazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, indolil, benzimidazolil, benzotriazolil, kuinolinil ve (tercihen yukarıda belirtildiği gibi ornatılmış) izokinolinil yer almaktadır.

"C-bağlı heterosikloalkil" gibi "C-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka karbon atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"N-bağlı heterosikloalkil" gibi "N-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"O-bağlı hidrokarbon" ifadesindeki gibi "O-bağlı" terimi, hidrokarbon tortusunun molekülün geri kalanına bir oksijen atomu vasıtasıyla birleştirildiği anlamına gelir.

10 -COalkil ve $-(CH_2)_bCOOR^{10}$ gruplarda, "-" ornatım grubunun molekülün geri kalanına bağlanma noktasını belirtir.

"Farmasötik olarak kabul gören tuz", fizyolojik veya toksikolojik olarak tolere edilebilir bir tuz anlamına gelir ve uygun olduğunda, farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli

15 tuzları ve farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzları kapsar. Örneğin (i) bileşiğin bir veya daha fazla asidik grup içerdiği durumlarda, örneğin karboksi grupları gibi oluşabilen farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli tuzlar sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve amonyum tuzları veya organik

20 aminlerle tuzlar, dietilamin, W-metil-glukamin, dietanolamin veya amino asitler (örneğin lizin) ve benzerlerini kapsamaktadır; (ii) bileşiğin, bir amino grubu gibi bir bazik grup içerdiği durumlarda, oluşturulabilen farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzlar, hidroklorürler, hidrobromürler,

25 sülfatlar, fosfatlar, asetatlar, sitratlar, laktatlar, tartratlar, mesilatlar, süksinatlar, oksalatlar, fosfatlar, esilelatlar, tosilatlar, benzensülfonatlar,

naftalenisülfonatlar, maleatlar, adipatlar, fumaratlar, hippuratlar, kamptolar, ksinafoatlar, p-asetamidobenzoatlar,

30 dihidroksibenzoatlar, hidroksinaftoatlar, süksinatlar, askorbatlar, oleatlar, bisülfatlar ve benzerlerini kapsamaktadır.

Hemisülfat ve hemikalsiyum tuzları gibi asitlerin ve bazların yarı tuzları da oluşturulabilir.

35 Uygun tuzları gözden geçirmek için, bkz. "Farmasötik Tuzlar

"C-bağlı heterosikloalkil" gibi "C-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka karbon atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"N-bağlı heterosikloalkil" gibi "N-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"O-bağlı hidrokarbon" ifadesindeki gibi "O-bağlı" terimi, hidrokarbon tortusunun molekülün geri kalanına bir oksijen atomu vasıtasıyla birleştirildiği anlamına gelir.

10 -COalkil ve $-(CH_2)_bCOOR^{10}$ gruplarda, "-" ornatım grubunun molekülün geri kalanına bağlanma noktasını belirtir.

"Farmasötik olarak kabul gören tuz", fizyolojik veya toksikolojik olarak tolere edilebilir bir tuz anlamına gelir ve uygun olduğunda, farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli

15 tuzları ve farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzları kapsar. Örneğin (i) bileşiğin bir veya daha fazla asidik grup içerdiği durumlarda, örneğin karboksi grupları gibi oluşabilen farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli tuzlar sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve amonyum tuzları veya organik

20 aminlerle tuzlar, dietilamin, W-metil-glukamin, dietanolamin veya amino asitler (örneğin lizin) ve benzerlerini kapsamaktadır; (ii) bileşiğin, bir amino grubu gibi bir bazik grup içerdiği durumlarda, oluşturulabilen farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzlar, hidroklorürler, hidrobromürler,

25 sülfatlar, fosfatlar, asetatlar, sitratlar, laktatlar, tartratlar, mesilatlar, süksinatlar, oksalatlar, fosfatlar, esilelatlar, tosilatlar, benzensülfonatlar,

naftalenisülfonatlar, maleatlar, adipatlar, fumaratlar, hippuratlar, kamptolar, ksinafoatlar, p-asetamidobenzoatlar,

30 dihidroksibenzoatlar, hidroksinaftoatlar, süksinatlar, askorbatlar, oleatlar, bisülfatlar ve benzerlerini kapsamaktadır.

Hemisülfat ve hemikalsiyum tuzları gibi asitlerin ve bazların yarı tuzları da oluşturulabilir.

35 Uygun tuzları gözden geçirmek için, bkz. "Farmasötik Tuzlar

"C-bağlı heterosikloalkil" gibi "C-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka karbon atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"N-bağlı heterosikloalkil" gibi "N-bağlı" terimi, heterosikloalkil grubunun bir halka nitrojen atomu vasıtasıyla molekülün geri kalanına birleştirildiği anlamına gelir.

"O-bağlı hidrokarbon" ifadesindeki gibi "O-bağlı" terimi, hidrokarbon tortusunun molekülün geri kalanına bir oksijen atomu vasıtasıyla birleştirildiği anlamına gelir.

10 -COalkil ve $-(CH_2)_bCOOR^{10}$ gruplarda, "-" ornatım grubunun molekülün geri kalanına bağlanma noktasını belirtir.

"Farmasötik olarak kabul gören tuz", fizyolojik veya toksikolojik olarak tolere edilebilir bir tuz anlamına gelir ve uygun olduğunda, farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli

15 tuzları ve farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzları kapsar. Örneğin (i) bileşiğin bir veya daha fazla asidik grup içerdiği durumlarda, örneğin karboksi grupları gibi oluşabilen farmasötik olarak kabul gören baz ilaveli tuzlar sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve amonyum tuzları veya organik

20 aminlerle tuzlar, dietilamin, W-metil-glukamin, dietanolamin veya amino asitler (örneğin lizin) ve benzerlerini kapsamaktadır; (ii) bileşiğin, bir amino grubu gibi bir bazik grup içerdiği durumlarda, oluşturulabilen farmasötik olarak kabul gören asit ilaveli tuzlar, hidroklorürler, hidrobromürler,

25 sülfatlar, fosfatlar, asetatlar, sitratlar, laktatlar, tartratlar, mesilatlar, süksinatlar, oksalatlar, fosfatlar, esilelatlar, tosilatlar, benzensülfonatlar,

naftalenisülfonatlar, maleatlar, adipatlar, fumaratlar, hippuratlar, kamptolar, ksinafoatlar, p-asetamidobenzoatlar,

30 dihidroksibenzoatlar, hidroksinaftoatlar, süksinatlar, askorbatlar, oleatlar, bisülfatlar ve benzerlerini kapsamaktadır.

Hemisülfat ve hemikalsiyum tuzları gibi asitlerin ve bazların yarı tuzları da oluşturulabilir.

35 Uygun tuzları gözden geçirmek için, bkz. "Farmasötik Tuzlar

Kılavuzu: Özellikleri, Seçimi ve Kullanımı "Stahl ve Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Almanya, 2002).

"Ön ilaç", canlı içi metabolik yollarla (örn., hidroliz, indirgeme veya oksidasyon yoluyla) buluşun bir bileşiğine dönüştürülebilen bir bileşiği ifade eder. Ön-ilaçları oluşturmak için uygun gruplar, 'Tıbbi Kimya Uygulaması, 2. Edisyon sayfalar 561-585 (2003) ve F. J. Leinweber, *Drug Metab*'da açıklanmıştır. *Res.*, 1987, **18**, 379.

Burada tarif edilen formül (I) bileşikleri hem çözünmemiş hem de çözünmüş biçimlerde bulunabilir. Burada kullanılan 'solvat' terimi buluşun bileşiğini ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul gören çözücü molekülünün, örneğin etanolün stoikiometrik bir miktarını içeren moleküler bir kompleksi açıklamak için kullanılır. Çözücü su olduğunda, 'hidrat' terimi kullanılır.

Buluşun bileşimlerinde kullanılan bileşikler bir veya daha fazla geometrik, optik, enanometrik, diastereometrik ve cis- ve trans-formlarını, E- ve Z- formlarını, R-, S- formlarını ve mezo-formlarını, keto- ve enol-formlarını içeren, fakat bunlarla sınırlı olmayan totomerik formlarda bulunur, ardından, aksi belirtilmedikçe, belirli bir bileşiğe yapılan bir atıf, rasemik ve bunların diğer karışımları dahil olmak üzere, tüm bu izomerik formları kapsamaktadır. Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, karışımlarından, bilinen yöntemlerin uygulanması veya adapte edilmesi ile ayrılabilir (örneğin kromatografik teknikler ve yeniden kristalleştirme teknikleri). Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, bilinen yöntemlerin (örneğin asimetrik sentez) uygulanması veya uyarlanması ile hazırlanabilir.

Mevcut buluş bağlamında, burada "tedavi" ye yapılan atıflar, iyileştirici, palyatif ve profilaktik tedaviye yönelik atıfları kapsamaktadır.

MEVCUT BULUŞUN GERÇEKLEŞTİRİLME ŞEKİLLERİ

Mevcut buluş, aşağıdaki örnekler ile daha da aydınlatılmaktadır. Örneklerin sadece açıklama amaçlı olduğu ve yukarıda tarif

Kılavuzu: Özellikleri, Seçimi ve Kullanımı "Stahl ve Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Almanya, 2002).

"Ön ilaç", canlı içi metabolik yollarla (örn., hidroliz, indirgeme veya oksidasyon yoluyla) buluşun bir bileşiğine dönüştürülebilen bir bileşiği ifade eder. Ön-ilaçları oluşturmak için uygun gruplar, 'Tıbbi Kimya Uygulaması, 2. Edisyon sayfalar 561-585 (2003) ve F. J. Leinweber, *Drug Metab*'da açıklanmıştır. *Res.*, 1987, **18**, 379.

Burada tarif edilen formül (I) bileşikleri hem çözünmemiş hem de çözünmüş biçimlerde bulunabilir. Burada kullanılan 'solvat' terimi buluşun bileşiğini ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul gören çözücü molekülünün, örneğin etanolün stoikiometrik bir miktarını içeren moleküler bir kompleksi açıklamak için kullanılır. Çözücü su olduğunda, 'hidrat' terimi kullanılır.

Buluşun bileşimlerinde kullanılan bileşikler bir veya daha fazla geometrik, optik, enanometrik, diastereometrik ve cis- ve trans-formlarını, E- ve Z- formlarını, R-, S- formlarını ve mezo-formlarını, keto- ve enol-formlarını içeren, fakat bunlarla sınırlı olmayan totomerik formlarda bulunur, ardından, aksi belirtilmedikçe, belirli bir bileşiğe yapılan bir atıf, rasemik ve bunların diğer karışımları dahil olmak üzere, tüm bu izomerik formları kapsamaktadır. Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, karışımlarından, bilinen yöntemlerin uygulanması veya adapte edilmesi ile ayrılabilir (örneğin kromatografik teknikler ve yeniden kristalleştirme teknikleri). Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, bilinen yöntemlerin (örneğin asimetrik sentez) uygulanması veya uyarlanması ile hazırlanabilir.

Mevcut buluş bağlamında, burada "tedavi" ye yapılan atıflar, iyileştirici, palyatif ve profilaktik tedaviye yönelik atıfları kapsamaktadır.

MEVCUT BULUŞUN GERÇEKLEŞTİRİLME ŞEKİLLERİ

Mevcut buluş, aşağıdaki örnekler ile daha da aydınlatılmaktadır. Örneklerin sadece açıklama amaçlı olduğu ve yukarıda tarif

Kılavuzu: Özellikleri, Seçimi ve Kullanımı "Stahl ve Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Almanya, 2002).

"Ön ilaç", canlı içi metabolik yollarla (örn., hidroliz, indirgeme veya oksidasyon yoluyla) buluşun bir bileşiğine dönüştürülebilen bir bileşiği ifade eder. Ön-ilaçları oluşturmak için uygun gruplar, 'Tıbbi Kimya Uygulaması, 2. Edisyon sayfalar 561-585 (2003) ve F. J. Leinweber, *Drug Metab*'da açıklanmıştır. *Res.*, 1987, **18**, 379.

Burada tarif edilen formül (I) bileşikleri hem çözünmemiş hem de çözünmüş biçimlerde bulunabilir. Burada kullanılan 'solvat' terimi buluşun bileşiğini ve bir veya daha fazla farmasötik olarak kabul gören çözücü molekülünün, örneğin etanolün stoikiometrik bir miktarını içeren moleküler bir kompleksi açıklamak için kullanılır. Çözücü su olduğunda, 'hidrat' terimi kullanılır.

Buluşun bileşimlerinde kullanılan bileşikler bir veya daha fazla geometrik, optik, enanometrik, diastereometrik ve cis- ve trans-formlarını, E- ve Z- formlarını, R-, S- formlarını ve mezo-formlarını, keto- ve enol-formlarını içeren, fakat bunlarla sınırlı olmayan totomerik formlarda bulunur, ardından, aksi belirtilmedikçe, belirli bir bileşiğe yapılan bir atıf, rasemik ve bunların diğer karışımları dahil olmak üzere, tüm bu izomerik formları kapsamaktadır. Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, karışımlarından, bilinen yöntemlerin uygulanması veya adapte edilmesi ile ayrılabilir (örneğin kromatografik teknikler ve yeniden kristalleştirme teknikleri). Uygun olduğunda, bu gibi izomerler, bilinen yöntemlerin (örneğin asimetrik sentez) uygulanması veya uyarlanması ile hazırlanabilir.

Mevcut buluş bağlamında, burada "tedavi" ye yapılan atıflar, iyileştirici, palyatif ve profilaktik tedaviye yönelik atıfları kapsamaktadır.

MEVCUT BULUŞUN GERÇEKLEŞTİRİLME ŞEKİLLERİ

Mevcut buluş, aşağıdaki örnekler ile daha da aydınlatılmaktadır. Örneklerin sadece açıklama amaçlı olduğu ve yukarıda tarif

edildiği gibi buluşu sınırlamadığı anlaşılabacaktır. Ayrıntıların değiştirilmesi, mevcut buluşun kapsamından ayrılmaksızın yapılabilir.

Örnek A - sentetik örnekler

5

Formül I'e ait bileşikler, Evans ve diğerlerinde tarif edilen yöntemlere göre hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

10 **Örnek B1 - Islak boncuklu öğütme ile hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.**

15 Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti 25 steril filtre edilmiştir.

Öğütme aracı (500 mL), 2000 mL'lik bir öğütme kabına eklenmiş ve N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] - benzamid hidroklorit (26.57 g) içerisinde süspanse edilmiştir. Seviyesi, 30 süspansiyonun bir az altında olana kadar (yaklaşık 1000 mL) öğütme ortamı (0.5 mm YTZ seramik ortamı) ilave edilmiştir. Kap öğütmeden önce kapatılmış ve sızdırmaz hale getirilmiştir.

Öğütme kabı, kademeli ortam seviyesinin yatay olarak yaklaşık 45°'lik bir açıda (yaklaşık 111 rpm) olmasını sağlamak için 35 yeterli bir dönme hızında döndürülmüştür. Süspansiyon, ortalama

edildiği gibi buluşu sınırlamadığı anlaşılabacaktır. Ayrıntıların değiştirilmesi, mevcut buluşun kapsamından ayrılmaksızın yapılabilir.

Örnek A - sentetik örnekler

5

Formül I'e ait bileşikler, Evans ve diğerlerinde tarif edilen yöntemlere göre hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

10 **Örnek B1 - Islak boncuklu öğütme ile hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.**

15 Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti 25 steril filtre edilmiştir.

Öğütme aracı (500 mL), 2000 mL'lik bir öğütme kabına eklenmiş ve N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] - benzamid hidroklorit (26.57 g) içerisinde süspanse edilmiştir. Seviyesi, 30 süspansiyonun bir az altında olana kadar (yaklaşık 1000 mL) öğütme ortamı (0.5 mm YTZ seramik ortamı) ilave edilmiştir. Kap öğütmeden önce kapatılmış ve sızdırmaz hale getirilmiştir.

Öğütme kabı, kademeli ortam seviyesinin yatay olarak yaklaşık 45°'lik bir açıda (yaklaşık 111 rpm) olmasını sağlamak için 35 yeterli bir dönme hızında döndürülmüştür. Süspansiyon, ortalama

edildiği gibi buluşu sınırlamadığı anlaşılabacaktır. Ayrıntıların değiştirilmesi, mevcut buluşun kapsamından ayrılmaksızın yapılabilir.

Örnek A - sentetik örnekler

5

Formül I'e ait bileşikler, Evans ve diğerlerinde tarif edilen yöntemlere göre hazırlanabilir. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

10 **Örnek B1 - Islak boncuklu öğütme ile hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.**

15 Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti 25 steril filtre edilmiştir.

Öğütme aracı (500 mL), 2000 mL'lik bir öğütme kabına eklenmiş ve N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] - benzamid hidroklorit (26.57 g) içerisinde süspanse edilmiştir. Seviyesi, 30 süspansiyonun bir az altında olana kadar (yaklaşık 1000 mL) öğütme ortamı (0.5 mm YTZ seramik ortamı) ilave edilmiştir. Kap öğütmeden önce kapatılmış ve sızdırmaz hale getirilmiştir.

Öğütme kabı, kademeli ortam seviyesinin yatay olarak yaklaşık 45°'lik bir açıda (yaklaşık 111 rpm) olmasını sağlamak için 35 yeterli bir dönme hızında döndürülmüştür. Süspansiyon, ortalama

parçacık büyüklüğü, 0.1 mikron olan (yaklaşık 36 saat, Şekil 1) gerekli hedefi karşılayana kadar işlenmiştir. Öğütme kapları izopropanol ile sterilize edilmiş ve örneklenmeden önce laminar akış başlığına yerleştirilmiştir.

- 5 Hedef parçacık büyüklüğü dağılımına ulaşıldıktan sonra, süspansiyon/ ortam bulamacı bir süzme hunisine (40-60 mikron fritli Chemglass IL hunisi) aktarılmıştır. Huniyi basınçlandırmak için steril olarak filtrelenmiş nitrojen kullanılmıştır. Süspansiyon, öğütülmüş N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimini vermek üzere steril bir dökme kaptaki filtrelenmiştir (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL). Bitmiş süspansiyon görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite testi ile karakterize edilmiştir.

Görünüm: hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme

HPLC ile tahlil: %91,1 etikette belirtilen

(etikette belirtilen= N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre 50 mg/ mL)

pH: 5,2

Parçacık büyüklüğü dağılımı D50 = 0.07 µm

Ozmolalite: 297 mOsm/kg

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki reaktifler, aparat ve aletler kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Reaktifler

1) Asetonitril, HPLC derecesi (Fisher Part No. A998 veya eşdeğeri) (Seyreltici preparatlar)

2) Asetonitril: % 99.9, HPLC için uzak UV-kesme (Acros Organics

Parça No. AC26826-0025 veya eşdeğeri) (Mobil Faz)

parçacık büyüklüğü, 0.1 mikron olan (yaklaşık 36 saat, Şekil 1) gerekli hedefi karşılayana kadar işlenmiştir. Öğütme kapları izopropanol ile sterilize edilmiş ve örneklenmeden önce laminar akış başlığına yerleştirilmiştir.

- 5 Hedef parçacık büyüklüğü dağılımına ulaşıldıktan sonra, süspansiyon/ ortam bulamacı bir süzme hunisine (40-60 mikron fritli Chemglass IL hunisi) aktarılmıştır. Huniyi basınçlandırmak için steril olarak filtrelenmiş nitrojen kullanılmıştır. Süspansiyon, öğütülmüş N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimini vermek üzere steril bir dökme kaptaki filtrelenmiştir (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL). Bitmiş süspansiyon görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite testi ile karakterize edilmiştir.

Görünüm: hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme

HPLC ile tahlil: %91,1 etikette belirtilen

(etikette belirtilen= N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre 50 mg/ mL)

pH: 5,2

Parçacık büyüklüğü dağılımı D50 = 0.07 µm

Ozmolalite: 297 mOsm/kg

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki reaktifler, aparat ve aletler kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Reaktifler

1) Asetonitril, HPLC derecesi (Fisher Part No. A998 veya eşdeğeri) (Seyreltici preparatlar)

2) Asetonitril: % 99.9, HPLC için uzak UV-kesme (Acros Organics

Parça No. AC26826-0025 veya eşdeğeri) (Mobil Faz)

parçacık büyüklüğü, 0.1 mikron olan (yaklaşık 36 saat, Şekil 1) gerekli hedefi karşılayana kadar işlenmiştir. Öğütme kapları izopropanol ile sterilize edilmiş ve örneklenmeden önce laminar akış başlığına yerleştirilmiştir.

- 5 Hedef parçacık büyüklüğü dağılımına ulaşıldıktan sonra, süspansiyon/ ortam bulamacı bir süzme hunisine (40-60 mikron fritli Chemglass IL hunisi) aktarılmıştır. Huniyi basınçlandırmak için steril olarak filtrelenmiş nitrojen kullanılmıştır. Süspansiyon, öğütülmüş N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimini vermek üzere steril bir dökme kaptaki filtrelenmiştir (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil)-2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL). Bitmiş süspansiyon görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite testi ile karakterize edilmiştir.

Görünüm: hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme

HPLC ile tahlil: %91,1 etikette belirtilen

(etikette belirtilen= N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre 50 mg/ mL)

pH: 5,2

Parçacık büyüklüğü dağılımı D50 = 0.07 µm

Ozmolalite: 297 mOsm/kg

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki reaktifler, aparat ve aletler kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Reaktifler

1) Asetonitril, HPLC derecesi (Fisher Part No. A998 veya eşdeğeri) (Seyreltici preparatlar)

2) Asetonitril: % 99.9, HPLC için uzak UV-kesme (Acros Organics

Parça No. AC26826-0025 veya eşdeğeri) (Mobil Faz)

- 3) Deiyonize Su (Fisher Parça No. W-5 veya eşdeğeri)
4) Trifloroasetik Asit (TFA): LC/ MS, 1 mL ampul için Optima sınıfı (Fisher Parça No. Al 1610X1 AMP veya eşdeğeri)

- 5) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid hidroklorür referans standardı

Aparat

- 1) 100-mL A sınıfı, tapa ile düşük aktinik volümetrik şişeler
2) A sınıfı pipetler
3) Numune filtrasyon ekipmanı
a) Luer-Lok Tipli (5 veya 10 mL) tek kullanımlık şırıngalar
b) 0,22 mm PTFE filtreler - 25 mm
4) Tartım kağıdı ve spatulalar
5) 5 basamaklı analitik terazi
6) Girdap
7) 1-L Sınıf A cam kapaklı volümetrik şişe
8) PTFE septalı düşük aktinik/ kehribar HPLC şişeleri (Waters 600000669CV)

Aletler

Waters Alliance HPLC veya Agilent 1100 HPLC veya eşdeğeri, 1.0 mL/ dak akış hızları sağlayabilen ve 220nm'de izleyebilen bir UV Dedektörü veya Fotodiyot Dizi Dedektörü ile donatılmıştır.

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki prosedür ve analiz

- kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Seyreltik Preparasyonu

%50 asetonitril/ %50 su seyreltici çözeltisi hazırlayın, iyice karıştırın ve kullanmadan önce oda sıcaklığına getirin.

Mobil Faz Hazırlama (1L başına gerekli mobil faz)

- 1) Hareketli faz A, su içinde %0,1 TFA
a) Yaklaşık 950 mL suya 1 mL trifloroasetik asit ekleyin.
b) İyice karıştırın
c) Su ile IL hacmine getirin.
2) Mobil Faz B - Uzak UV-kesme asetonitrilinde %0.1 TFA:
a) Yaklaşık 950 mL asetonitrile 1 mL trifloroasetik asit

- 3) Deiyonize Su (Fisher Parça No. W-5 veya eşdeğeri)
4) Trifloroasetik Asit (TFA): LC/ MS, 1 mL ampul için Optima sınıfı (Fisher Parça No. Al 1610X1 AMP veya eşdeğeri)

- 5) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid hidroklorür referans standardı

Aparat

- 1) 100-mL A sınıfı, tapa ile düşük aktinik volümetrik şişeler
2) A sınıfı pipetler
3) Numune filtrasyon ekipmanı
a) Luer-Lok Tipli (5 veya 10 mL) tek kullanımlık şırıngalar
b) 0,22 mm PTFE filtreler - 25 mm
4) Tartım kağıdı ve spatulalar
5) 5 basamaklı analitik terazi
6) Girdap
7) 1-L Sınıf A cam kapaklı volümetrik şişe
8) PTFE septalı düşük aktinik/ kehribar HPLC şişeleri (Waters 600000669CV)

Aletler

Waters Alliance HPLC veya Agilent 1100 HPLC veya eşdeğeri, 1.0 mL/ dak akış hızları sağlayabilen ve 220nm'de izleyebilen bir UV Dedektörü veya Fotodiyot Dizi Dedektörü ile donatılmıştır.

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki prosedür ve analiz

- kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Seyreltik Preparasyonu

%50 asetonitril/ %50 su seyreltici çözeltisi hazırlayın, iyice karıştırın ve kullanmadan önce oda sıcaklığına getirin.

Mobil Faz Hazırlama (1L başına gerekli mobil faz)

- 1) Hareketli faz A, su içinde %0,1 TFA
a) Yaklaşık 950 mL suya 1 mL trifloroasetik asit ekleyin.
b) İyice karıştırın
c) Su ile IL hacmine getirin.
2) Mobil Faz B - Uzak UV-kesme asetonitrilinde %0.1 TFA:
a) Yaklaşık 950 mL asetonitrile 1 mL trifloroasetik asit

- 3) Deiyonize Su (Fisher Parça No. W-5 veya eşdeğeri)
4) Trifloroasetik Asit (TFA): LC/ MS, 1 mL ampul için Optima sınıfı (Fisher Parça No. Al 1610X1 AMP veya eşdeğeri)

- 5) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid hidroklorür referans standardı

Aparat

- 1) 100-mL A sınıfı, tapa ile düşük aktinik volümetrik şişeler
2) A sınıfı pipetler
3) Numune filtrasyon ekipmanı
a) Luer-Lok Tipli (5 veya 10 mL) tek kullanımlık şırıngalar
b) 0,22 mm PTFE filtreler - 25 mm
4) Tartım kağıdı ve spatulalar
5) 5 basamaklı analitik terazi
6) Girdap
7) 1-L Sınıf A cam kapaklı volümetrik şişe
8) PTFE septalı düşük aktinik/ kehribar HPLC şişeleri (Waters 600000669CV)

Aletler

Waters Alliance HPLC veya Agilent 1100 HPLC veya eşdeğeri, 1.0 mL/ dak akış hızları sağlayabilen ve 220nm'de izleyebilen bir UV Dedektörü veya Fotodiyot Dizi Dedektörü ile donatılmıştır.

Yukarıda belirtilen HPLC tahlili, aşağıdaki prosedür ve analiz

- kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

Seyreltik Preparasyonu

%50 asetonitril/ %50 su seyreltici çözeltisi hazırlayın, iyice karıştırın ve kullanmadan önce oda sıcaklığına getirin.

Mobil Faz Hazırlama (1L başına gerekli mobil faz)

- 1) Hareketli faz A, su içinde %0,1 TFA
a) Yaklaşık 950 mL suya 1 mL trifloroasetik asit ekleyin.
b) İyice karıştırın
c) Su ile IL hacmine getirin.
2) Mobil Faz B - Uzak UV-kesme asetonitrilinde %0.1 TFA:
a) Yaklaşık 950 mL asetonitrile 1 mL trifloroasetik asit

ekleyin.

b) İyice karıştırın

c) Asetonitril ile 1L hacme getirin.

Numune Hazırlama:

- 5 1) Süspansiyonu kapalı bir şişede (kapta) yaklaşık 30 saniye boyunca girdapla karıştırın
- 2) Çökelme görünüşü ve gözlemlerinizi not edin.
- 3) Süspansiyonun 1.0 gramını (± 0.1 gr) 100 mL'lik hacimsel bir şişeye koyun.
- 10 4) Yeterli seyreltici ile hacme getirin
- 5) Şişeyi kapatın ve ters çevirerek iyice karıştırın.

Referans standartlarının hazırlanması (A Sınıfı cam kullanılarak)

- 15 N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) - etil] -benzamid Stok Standardı [yaklaşık 500 mg/ ml]
- 1) 5 basamaklı bir analitik terazi kullanarak, 50 mL'lik düşük aktinik bir volümetrik şişeye yaklaşık 25.0 mg N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid referans standardını doğru bir şekilde tartın. Ağırlığı kaydedin.
- 20 2) Seyreltici ile hacme getirin, kapatın ve iyice karıştırın.
- 3) Oda sıcaklığına dengelemeye izin verin.
- 25 4) Gerçek N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid (serbest baz) konsantrasyonu, kaydedilen ağırlıktan ve referans standardının onaylı saflığından hesaplanır.

Kromatografik Şartlar

- 30 1) Analitik Kolon:
- a) Paketleme: Mac-Mod Analytical ACE-3 C18
- b) Boyut: 4.6 X 150 mm, 3 μ m parçacık büyüklüğü
- 2) Mobil faz gradyanı:

ekleyin.

b) İyice karıştırın

c) Asetonitril ile 1L hacme getirin.

Numune Hazırlama:

- 5 1) Süspansiyonu kapalı bir şişede (kapta) yaklaşık 30 saniye boyunca girdapla karıştırın
- 2) Çökelme görünüşü ve gözlemlerinizi not edin.
- 3) Süspansiyonun 1.0 gramını (± 0.1 gr) 100 mL'lik hacimsel bir şişeye koyun.
- 10 4) Yeterli seyreltici ile hacme getirin
- 5) Şişeyi kapatın ve ters çevirerek iyice karıştırın.

Referans standartlarının hazırlanması (A Sınıfı cam kullanılarak)

- 15 N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) - etil] -benzamid Stok Standardı [yaklaşık 500 mg/ ml]
- 1) 5 basamaklı bir analitik terazi kullanarak, 50 mL'lik düşük aktinik bir volümetrik şişeye yaklaşık 25.0 mg N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid referans standardını doğru bir şekilde tartın. Ağırlığı kaydedin.
- 20 2) Seyreltici ile hacme getirin, kapatın ve iyice karıştırın.
- 3) Oda sıcaklığına dengelemeye izin verin.
- 25 4) Gerçek N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid (serbest baz) konsantrasyonu, kaydedilen ağırlıktan ve referans standardının onaylı saflığından hesaplanır.

Kromatografik Şartlar

- 30 1) Analitik Kolon:
 - a) Paketleme: Mac-Mod Analytical ACE-3 C18
 - b) Boyut: 4.6 X 150 mm, 3 μ m parçacık büyüklüğü
- 2) Mobil faz gradyanı:

ekleyin.

b) İyice karıştırın

c) Asetonitril ile 1L hacme getirin.

Numune Hazırlama:

- 5 1) Süspansiyonu kapalı bir şişede (kapta) yaklaşık 30 saniye boyunca girdapla karıştırın
- 2) Çökelme görünüşü ve gözlemlerinizi not edin.
- 3) Süspansiyonun 1.0 gramını (± 0.1 gr) 100 mL'lik hacimsel bir şişeye koyun.
- 10 4) Yeterli seyreltici ile hacme getirin
- 5) Şişeyi kapatın ve ters çevirerek iyice karıştırın.

Referans standartlarının hazırlanması (A Sınıfı cam kullanılarak)

- 15 N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) - etil] -benzamid Stok Standardı [yaklaşık 500 mg/ ml]
- 1) 5 basamaklı bir analitik terazi kullanarak, 50 mL'lik düşük aktinik bir volümetrik şişeye yaklaşık 25.0 mg N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid referans standardını doğru bir şekilde tartın. Ağırlığı kaydedin.
- 20 2) Seyreltici ile hacme getirin, kapatın ve iyice karıştırın.
- 3) Oda sıcaklığına dengelemeye izin verin.
- 25 4) Gerçek N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid (serbest baz) konsantrasyonu, kaydedilen ağırlıktan ve referans standardının onaylı saflığından hesaplanır.

Kromatografik Şartlar

- 30 1) Analitik Kolon:
 - a) Paketleme: Mac-Mod Analytical ACE-3 C18
 - b) Boyut: 4.6 X 150 mm, 3 μ m parçacık büyüklüğü
- 2) Mobil faz gradyanı:

Zaman (Dk)	% A	%B
0	80	20
15	35	65
20	35	65
25	20	80
30	20	80
30,1	80	20
35	80	20

3) Akış Hızı: 1,0 mL/Dk

4) Dedektör: 220 nm

5) Kolon sıcaklığı: 35°C

5 6) Enjeksiyon Hacmi: 1g/10 mL

7) Çalışma Süresi 35 dakika

Zaman (Dk)	% A	%B
0	80	20
15	35	65
20	35	65
25	20	80
30	20	80
30,1	80	20
35	80	20

3) Akış Hızı: 1,0 mL/Dk

4) Dedektör: 220 nm

5) Kolon sıcaklığı: 35°C

5 6) Enjeksiyon Hacmi: 1g/10 mL

7) Çalışma Süresi 35 dakika

Zaman (Dk)	% A	%B
0	80	20
15	35	65
20	35	65
25	20	80
30	20	80
30,1	80	20
35	80	20

3) Akış Hızı: 1,0 mL/Dk

4) Dedektör: 220 nm

5) Kolon sıcaklığı: 35°C

5 6) Enjeksiyon Hacmi: 1g/10 mL

7) Çalışma Süresi 35 dakika

- 8) Hareketli faz A: su içinde 0.1% TFA
- 9) Hareketli faz B: Uzak UV-kesme asetonitrilde %0.1 TFA
- 10) Arındırma Solventi: 50/50, su/ asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
- 5 11) İğne Yıkama: %100 asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
HPLC veri analizi
- 1) Kromatogramlar 220 nm'de ekstrakte edilmiştir
- 2) İlgilenilen zirveler, çalışma standardının cevap faktörüne karşı ölçülür.
- 10 3) Daha sonra ilgilenilen zirvenin konsantrasyonu hesaplanır
- 4) Numunenin etiket talebi hesaplanır
- Parçacık büyüklüğü dağılımı*
- Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %1 polisorbata 20 ve bir kırılma endeksi 1.611 ($n = 0.2$)
- 15 kullanılarak bir Horiba LA-950 V2 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. 36 saatlik öğütme işleminden sonraki sonuçlar, Şekil 1'de gösterilmiştir. Ortanca parçacık büyüklüğü = 0.08157 (µm); D10 = 0.05935 (µm); D90 = 0.12416 (µm).
- 20 *Osmolalite*
- Osmolalite, Advanced Instruments Inc'den temin edilebilen Advanced Micro-Osmometer Model 3320 kullanılarak, donma noktası alçaltım yöntemi ile ölçülmüştür.
- 25 **Örnek B2- öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon stabilitesi**
- Öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid
- 30 hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimi (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL), Örnek B1'de tanımlandığı
- 35 üzere hazırlanmıştır. Süspansiyon numuneleri, PTFE kaplı vidalı

- 8) Hareketli faz A: su içinde 0.1% TFA
- 9) Hareketli faz B: Uzak UV-kesme asetonitrilde %0.1 TFA
- 10) Arındırma Solventi: 50/50, su/ asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
- 5 11) İğne Yıkama: %100 asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
HPLC veri analizi
- 1) Kromatogramlar 220 nm'de ekstrakte edilmiştir
- 2) İlgilenilen zirveler, çalışma standardının cevap faktörüne karşı ölçülür.
- 10 3) Daha sonra ilgilenilen zirvenin konsantrasyonu hesaplanır
- 4) Numunenin etiket talebi hesaplanır
- Parçacık büyüklüğü dağılımı*
- Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %1 polisorbata 20 ve bir kırılma endeksi 1.611 ($n = 0.2$)
- 15 kullanılarak bir Horiba LA-950 V2 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. 36 saatlik öğütme işleminden sonraki sonuçlar, Şekil 1'de gösterilmiştir. Ortanca parçacık büyüklüğü = 0.08157 (µm); D10 = 0.05935 (µm); D90 = 0.12416 (µm).
- 20 *Osmolalite*
- Osmolalite, Advanced Instruments Inc'den temin edilebilen Advanced Micro-Osmometer Model 3320 kullanılarak, donma noktası alçaltım yöntemi ile ölçülmüştür.
- 25 **Örnek B2- öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon stabilitesi**
- Öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid
- 30 hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimi (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL), Örnek B1'de tanımlandığı
- 35 üzere hazırlanmıştır. Süspansiyon numuneleri, PTFE kaplı vidalı

- 8) Hareketli faz A: su içinde 0.1% TFA
- 9) Hareketli faz B: Uzak UV-kesme asetonitrilde %0.1 TFA
- 10) Arındırma Solventi: 50/50, su/ asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
- 5 11) İğne Yıkama: %100 asetonitril (alet tarafından gerekiyorsa)
HPLC veri analizi
- 1) Kromatogramlar 220 nm'de ekstrakte edilmiştir
- 2) İlgilenilen zirveler, çalışma standardının cevap faktörüne karşı ölçülür.
- 10 3) Daha sonra ilgilenilen zirvenin konsantrasyonu hesaplanır
- 4) Numunenin etiket talebi hesaplanır
- Parçacık büyüklüğü dağılımı*
- Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %1 polisorbata 20 ve bir kırılma endeksi 1.611 ($n = 0.2$)
- 15 kullanılarak bir Horiba LA-950 V2 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. 36 saatlik öğütme işleminden sonraki sonuçlar, Şekil 1'de gösterilmiştir. Ortanca parçacık büyüklüğü = 0.08157 (µm); D10 = 0.05935 (µm); D90 = 0.12416 (µm).
- 20 *Osmolalite*
- Osmolalite, Advanced Instruments Inc'den temin edilebilen Advanced Micro-Osmometer Model 3320 kullanılarak, donma noktası alçaltım yöntemi ile ölçülmüştür.
- 25 **Örnek B2- öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon stabilitesi**
- Öğütülmüş N- [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid
- 30 hidroklorürün sulu bir süspansiyon farmasötik bileşimi (440 mL, N- [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl)-2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid serbest baza göre nominal olarak 50 mg/ mL), Örnek B1'de tanımlandığı
- 35 üzere hazırlanmıştır. Süspansiyon numuneleri, PTFE kaplı vidalı

5 kapak kapakları olan 2 mL Tip 1 cam şişelerin içindeki 1mL hacimlerine paketlenmiş ve 5 °C ve %25 C/ %60 bağıl nemde (bn) iki stabilite koşulunda saklanmıştır. Örnekler, çalışma başlangıcında ve beş hafta ve üç aylık zaman noktalarında görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite açısından test edilmiştir. Sonuçlar Tablo i'de gösterilmektedir:

Tablo i

	Başlangıç	Beş hafta 5°C	Üç ay 5°C	Beş hafta 25°C/60% oda sıcaklığı	Üç ay 25°C/60% oda sıcaklığı
Görünüm	hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi
Tahlil (% Etiket Talebi)	91,1	92,0	93,0	91,1	92,1
Parçacık boyutu dağılımı (D50, µm)	0,07	0,09	0,07	0,09	0,08
pH	5,2	5,1	5,2	4,9	4,7
Ozmolalite (mOsm/kg)	297	292	296	291	297

5 kapak kapakları olan 2 mL Tip 1 cam şişelerin içindeki 1mL hacimlerine paketlenmiş ve 5 °C ve %25 C/ %60 bağıl nemde (bn) iki stabilite koşulunda saklanmıştır. Örnekler, çalışma başlangıcında ve beş hafta ve üç aylık zaman noktalarında görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite açısından test edilmiştir. Sonuçlar Tablo i'de gösterilmektedir:

Tablo i

	Başlangıç	Beş hafta 5°C	Üç ay 5°C	Beş hafta 25°C/60% oda sıcaklığı	Üç ay 25°C/60% oda sıcaklığı
Görünüm	hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi
Tahlil (% Etiket Talebi)	91,1	92,0	93,0	91,1	92,1
Parçacık boyutu dağılımı (D50, µm)	0,07	0,09	0,07	0,09	0,08
pH	5,2	5,1	5,2	4,9	4,7
Ozmolalite (mOsm/kg)	297	292	296	291	297

5 kapak kapakları olan 2 mL Tip 1 cam şişelerin içindeki 1mL hacimlerine paketlenmiş ve 5 °C ve %25 C/ %60 bağıl nemde (bn) iki stabilite koşulunda saklanmıştır. Örnekler, çalışma başlangıcında ve beş hafta ve üç aylık zaman noktalarında görünüm, tahlil, parçacık büyüklüğü dağılımı, pH ve ozmolalite açısından test edilmiştir. Sonuçlar Tablo i'de gösterilmektedir:

Tablo i

	Başlangıç	Beş hafta 5°C	Üç ay 5°C	Beş hafta 25°C/60% oda sıcaklığı	Üç ay 25°C/60% oda sıcaklığı
Görünüm	hafif beyaz, hafif pembe süspansiyon, kolayca tekrar dağılan çökelmiş malzeme	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi	başlangıçtaki gibi
Tahlil (% Etiket Talebi)	91,1	92,0	93,0	91,1	92,1
Parçacık boyutu dağılımı (D50, µm)	0,07	0,09	0,07	0,09	0,08
pH	5,2	5,1	5,2	4,9	4,7
Ozmolalite (mOsm/kg)	297	292	296	291	297

Örnek C - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.

Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti steril filtre edilmiştir.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (7,5 g), öğütme aracı (75 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.23 mikron hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbata 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle

Örnek C - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.

Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti steril filtre edilmiştir.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (7,5 g), öğütme aracı (75 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.23 mikron hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbata 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle

Örnek C - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşiminin analizi.

Tüm ürün malzemeleri tartılmış ve laminar akış başlığına dağıtılmıştır. Steril suya konsantre hidroklorik asit (10.0 mL) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirerek bir hidroklorik asit stok çözeltisi hazırlanmıştır. Steril suya polisorbata 20 (10.0 g) ilave edilerek ve 100.0 mL'ye kadar getirilerek bir polisorbata 20 stok çözeltisi hazırlanmıştır. Öğütme aracı histidin (10.10 g), hidroklorik asit (hazırlanan stok çözeltiden 26.7 mL), polisorbata 20 (hazırlanan stok çözeltiden 6.50 mL) ve trehalozun (565.94 g) steril su içinde çözülmesiyle, steril su ile çözeltiyi 6500 mL'ye getirerek hazırlanmıştır. Çözelti steril filtre edilmiştir.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (7,5 g), öğütme aracı (75 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.23 mikron hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbata 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle

kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo ii ve Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo ii

İşleme döngülerinin D10 [µm] D50 [µm] D90 [µm] sayısı

İşlenmemiş	4,171	9,047	15,774
1	0,086	0,193	4,033
5	0,074	0,138	0,297
10	0,072	0,127	0,230
20	0,073	0,128	0,234
30	0,079	0,142	0,249

5 Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 3'te gösterilmektedir.

Örnek D - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon analizi.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (5 g), deiyonize su (100 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme

kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo ii ve Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo ii

İşleme döngülerinin **D10 [µm]** **D50 [µm]** **D90 [µm]**
sayısı

İşlenmemiş	4,171	9,047	15,774
1	0,086	0,193	4,033
5	0,074	0,138	0,297
10	0,072	0,127	0,230
20	0,073	0,128	0,234
30	0,079	0,142	0,249

5 Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 3'te gösterilmektedir.

Örnek D - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon analizi.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (5 g), deiyonize su (100 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme

kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo ii ve Şekil 2'de gösterilmektedir.

Tablo ii

İşleme döngülerinin D10 [µm] D50 [µm] D90 [µm] sayısı

İşlenmemiş	4,171	9,047	15,774
1	0,086	0,193	4,033
5	0,074	0,138	0,297
10	0,072	0,127	0,230
20	0,073	0,128	0,234
30	0,079	0,142	0,249

5 Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 3'te gösterilmektedir.

Örnek D - yüksek kesme akışkan işleme vasıtasıyla hazırlama ve öğütülmüş N - [(R) -1- [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon analizi.

N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil]-benzamid hidroklorür (5 g), deiyonize su (100 g) içinde süspansiyon haline getirilmiş ve isteğe bağlı olarak bir roto-stator homojenleştirici kullanılarak önceden karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, H30Z (200 pm) - G10Z (87 pm) IXC konfigürasyonundan 30.000 psi'de bir M-110P işlemcide (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1000, Westwood, MA 02090, ABD) işlemden geçirilmiştir. İşleme

sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.24 mikron

5 hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

10 Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbate 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo iii'de ve Şekil 4'de gösterilmektedir.

Tablo iii

İşleme döngülerinin sayısı	D10 [µm]	D50 [µm]	D90 [µm]
İşlenmemiş	4,456	8,070	12,992
1	0,078	0,161	1,976
5	0,076	0,143	0,276
10	0,074	0,131	0,244
20	0,074	0,131	0,248
30	0,073	0,125	0,218

15 *Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)*

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 5'te gösterilmektedir.

25 **Örnek E - Pigmentli Tavşanlarda Tek Bir İntravitreal Doz İdaresi Sonrası On İki Haftada N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamidin Oküler Doku Konsantrasyon Çalışması**

sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.24 mikron

5 hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

10 Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbate 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo iii'de ve Şekil 4'de gösterilmektedir.

Tablo iii

İşleme döngülerinin sayısı	D10 [µm]	D50 [µm]	D90 [µm]
İşlenmemiş	4,456	8,070	12,992
1	0,078	0,161	1,976
5	0,076	0,143	0,276
10	0,074	0,131	0,244
20	0,074	0,131	0,248
30	0,073	0,125	0,218

15 *Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)*

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 5'te gösterilmektedir.

25 **Örnek E - Pigmentli Tavşanlarda Tek Bir İntravitreal Doz İdaresi Sonrası On İki Haftada N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamidin Oküler Doku Konsantrasyon Çalışması**

sırasında üretilen ısıнын uzaklaştırılması için soğutma bobinin etrafına bir buzlu su banyosu yerleştirilmiştir. İşlem birkaç geçişte (işlem döngüleri) tekrar edilmiştir. D90 parçacık büyüklüğü, yaklaşık 10 geçişin ardından istenen 0.24 mikron

5 hedefine ulaşmıştır.

İşlenen süspansiyon parçacık büyüklüğü dağılımı ve Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) testi ile karakterize edilmiştir.

Parçacık büyüklüğü dağılımı

10 Parçacık büyüklüğü ölçümleri, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde %0.1 polisorbate 80 kullanılarak bir Horiba LA-950 lazerle kırınım parçacık büyüklüğü analiz cihazı ile yapılmıştır. Sonuçlar, Tablo iii'de ve Şekil 4'de gösterilmektedir.

Tablo iii

İşleme döngülerinin sayısı	D10 [μm]	D50 [μm]	D90 [μm]
İşlenmemiş	4,456	8,070	12,992
1	0,078	0,161	1,976
5	0,076	0,143	0,276
10	0,074	0,131	0,244
20	0,074	0,131	0,248
30	0,073	0,125	0,218

15 *Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)*

İşlenmiş süspansiyonun bir damlası (20 geçiş) kaplanmış bir TEM ızgarasına yerleştirilmiş ve kontrast eklemek için %1'lik sulu bir uranil asetat damlası kullanılmıştır. Bu preparasyon bir filtre kağıdı tekniği kullanılarak kurutulmuş, TEM'e (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Hollanda) monte edilmiş ve ultra yüksek vakum koşulları altında 120 kV'de analiz edilmiştir. Temsili görüntüler Şekil 5'te gösterilmektedir.

25 **Örnek E - Pigmentli Tavşanlarda Tek Bir İntravitreal Doz İdaresi Sonrası On İki Haftada N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoyl) -2-fenil-etilkarbamoyl] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamidin Oküler Doku Konsantrasyon Çalışması**

Öğütülmüş N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşimi, Örnek B1'e göre hazırlanmıştır. Elde edilen nominal 50 mg/ mL süspansiyon, 5 öğütme aracıyla (Örnek B1'e göre hazırlanmıştır) intravitreal enjeksiyon için dozaj formülasyonlarına seyreltilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, Tablo iv'de gösterildiği gibi tedavi gruplarına beş ilaç tedavisi uygulanmamış yaklaşık 5 aylık, 1.6 ila 2.2 kilogram gelen erkek ve dişi Hollanda tavşanı 10 verilmiştir.

Grup	Doz Düzeyi* (µg/ göz)	Doz Hacim (mL/ göz)	Dozlama Konsantrasyon* (µg/ mL)	Hayvan sayısı	
				Erkek	Dişi
1. Süspansiyon Düşük Doz	15	0,05	300	2	1
2. Süspansiyon Yüksek Doz	150	0,05	3000	1	2

* Konsantrasyonlar ve doz seviyeleri, N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-plienil) -etilil] -benzamid serbest baz formu (Aktif madde) olarak ifade edilmiştir.

Hayvanlara, 1. günde bir kez bilateral intravitreal süspansiyon formülasyonları dozu uygulanmıştır. 86. günde, vitröz cisimleri ve retina (koroidli) dokuları aktif madde konsantrasyonu için analiz edilmiştir

Aktif maddenin vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde yüksek doz grubu için anlamlıydı. Aktif madde vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde düşük dozlu grup hayvanlar için 0.216 ila 935 ng/ mL arasında değişmiştir. Yüksek doz tavşanlar için ortalama aktif bileşen vitröz cisim konsantrasyonu 27.800

Öğütülmüş N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşimi, Örnek B1'e göre hazırlanmıştır. Elde edilen nominal 50 mg/ mL süspansiyon, 5 öğütme aracıyla (Örnek B1'e göre hazırlanmıştır) intravitreal enjeksiyon için dozaj formülasyonlarına seyreltilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, Tablo iv'de gösterildiği gibi tedavi gruplarına beş ilaç tedavisi uygulanmamış yaklaşık 5 aylık, 1.6 ila 2.2 kilogram gelen erkek ve dişi Hollanda tavşanı 10 verilmiştir.

Grup	Doz Düzeyi* (µg/ göz)	Doz Hacim (mL/ göz)	Dozlama Konsantrasy on* (µg/ mL)	Hayvan sayısı	
				Erkek	Dişi
1. Süspansiyon Düşük Doz	15	0,05	300	2	1
2. Süspansiyon Yüksek Doz	150	0,05	3000	1	2

* Konsantrasyonlar ve doz seviyeleri, N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-plienil) -etilil] -benzamid serbest baz formu (Aktif madde) olarak ifade edilmiştir.

Hayvanlara, 1. günde bir kez bilateral intravitreal süspansiyon formülasyonları dozu uygulanmıştır. 86. günde, vitröz cisimleri ve retina (koroidli) dokuları aktif madde konsantrasyonu için analiz edilmiştir

Aktif maddenin vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde yüksek doz grubu için anlamlıydı. Aktif madde vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde düşük dozlu grup hayvanlar için 0.216 ila 935 ng/ mL arasında değişmiştir. Yüksek doz tavşanlar için ortalama aktif bileşen vitröz cisim konsantrasyonu 27.800

Öğütülmüş N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-fenil) -etil] -benzamid hidroklorürün sulu süspansiyon farmasötik bileşimi, Örnek B1'e göre hazırlanmıştır. Elde edilen nominal 50 mg/ mL süspansiyon, 5 öğütme aracıyla (Örnek B1'e göre hazırlanmıştır) intravitreal enjeksiyon için dozaj formülasyonlarına seyreltilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, Tablo iv'de gösterildiği gibi tedavi gruplarına beş ilaç tedavisi uygulanmamış yaklaşık 5 aylık, 1.6 ila 2.2 kilogram gelen erkek ve dişi Hollanda tavşanı 10 verilmiştir.

Grup	Doz Düzeyi* (µg/ göz)	Doz Hacim (mL/ göz)	Dozlama Konsantrasy on* (µg/ mL)	Hayvan sayısı	
				Erkek	Dişi
1. Süspansiyon Düşük Doz	15	0,05	300	2	1
2. Süspansiyon Yüksek Doz	150	0,05	3000	1	2

* Konsantrasyonlar ve doz seviyeleri, N - [(R) -1 - [(S) -1- (4-aminometil-benzilkarbamoil) -2-fenil-etilkarbamoil] -2- (4-etoksi-plienil) -etilil] -benzamid serbest baz formu (Aktif madde) olarak ifade edilmiştir.

Hayvanlara, 1. günde bir kez bilateral intravitreal süspansiyon formülasyonları dozu uygulanmıştır. 86. günde, vitröz cisimleri ve retina (koroidli) dokuları aktif madde konsantrasyonu için analiz edilmiştir

Aktif maddenin vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde yüksek doz grubu için anlamlıydı. Aktif madde vitröz cisim konsantrasyonları 86. günde düşük dozlu grup hayvanlar için 0.216 ila 935 ng/ mL arasında değişmiştir. Yüksek doz tavşanlar için ortalama aktif bileşen vitröz cisim konsantrasyonu 27.800

ng/ mL idi ve konsantrasyonlar 2500 ila 56.500 ng/ mL arasındaydı. Düşük ve yüksek doz gruplarında, ortalama aktif bileşen retina (koroidli) doku konsantrasyonları sırasıyla 1620 ng/ g ve 44.500 ng/ g idi.

- 5 Vitroz konsantrasyonları, sulu bir süspansiyon farmasötik bileşim olarak verildiğinde aktif bileşenin yavaşça ortadan kaldırılmasını gösterir ve retina (koroidli) seviyeleri, aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaşabilmiş olduğunu doğrular.

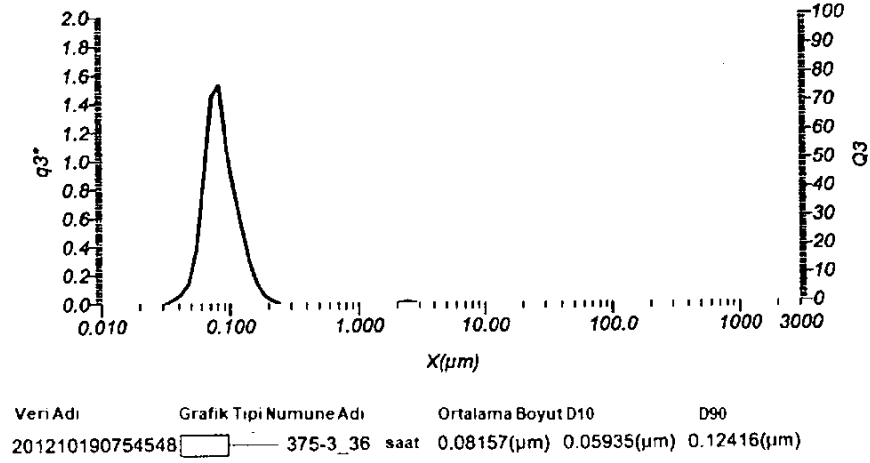
ng/ mL idi ve konsantrasyonlar 2500 ila 56.500 ng/ mL arasındaydı. Düşük ve yüksek doz gruplarında, ortalama aktif bileşen retina (koroidli) doku konsantrasyonları sırasıyla 1620 ng/ g ve 44.500 ng/ g idi.

- 5 Vitroz konsantrasyonları, sulu bir süspansiyon farmasötik bileşim olarak verildiğinde aktif bileşenin yavaşça ortadan kaldırılmasını gösterir ve retina (koroidli) seviyeleri, aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaşabilmiş olduğunu doğrular.

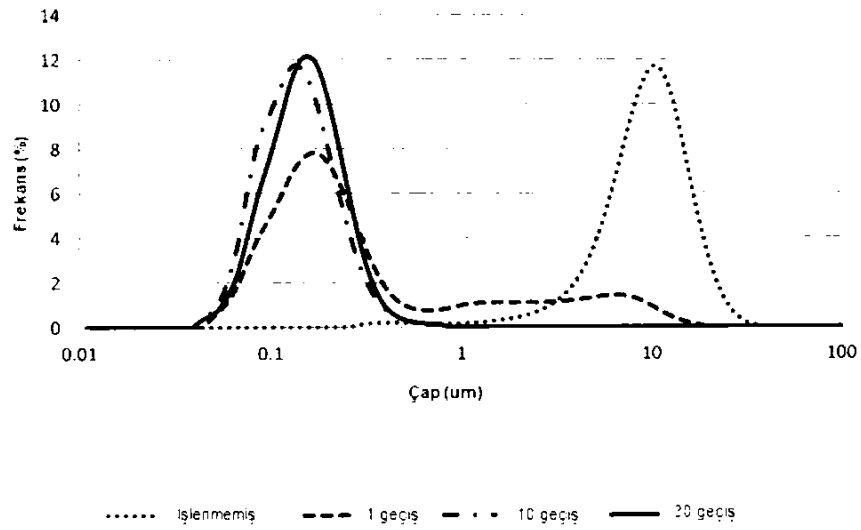
ng/ mL idi ve konsantrasyonlar 2500 ila 56.500 ng/ mL arasındaydı. Düşük ve yüksek doz gruplarında, ortalama aktif bileşen retina (koroidli) doku konsantrasyonları sırasıyla 1620 ng/ g ve 44.500 ng/ g idi.

- 5 Vitroz konsantrasyonları, sulu bir süspansiyon farmasötik bileşim olarak verildiğinde aktif bileşenin yavaşça ortadan kaldırılmasını gösterir ve retina (koroidli) seviyeleri, aktif bileşenin arka oküler dokulara ulaşabilmiş olduğunu doğrular.

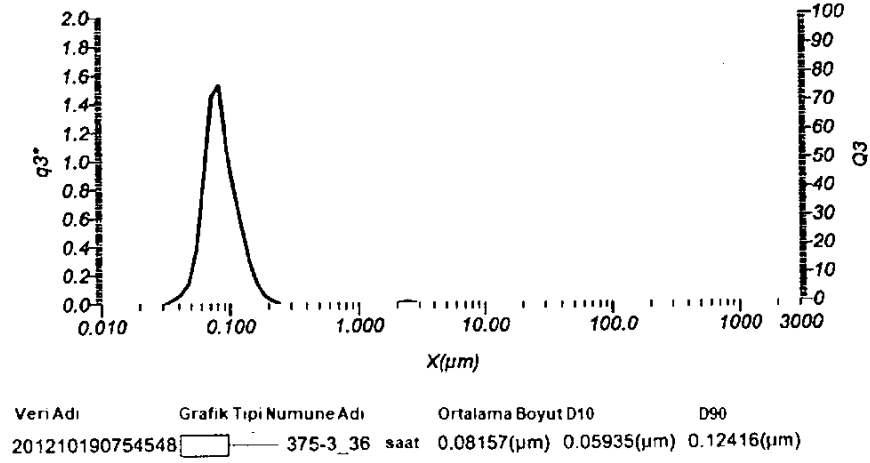
Şekil 1



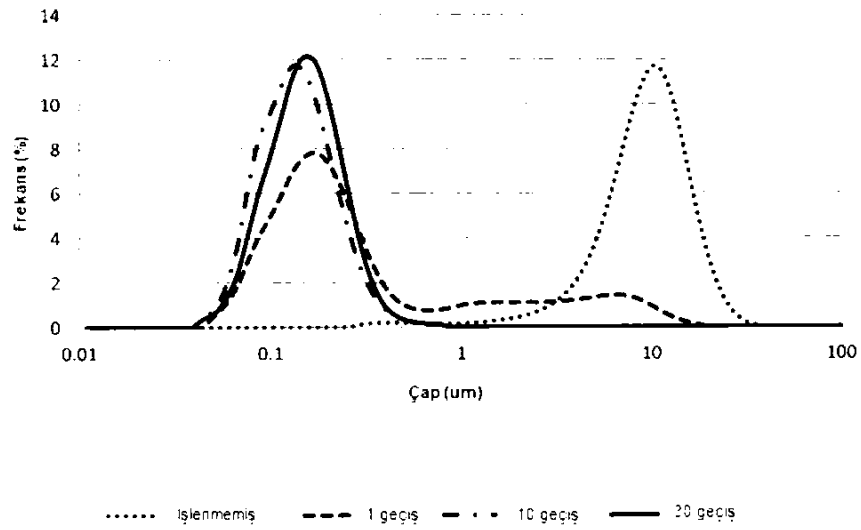
Şekil 2



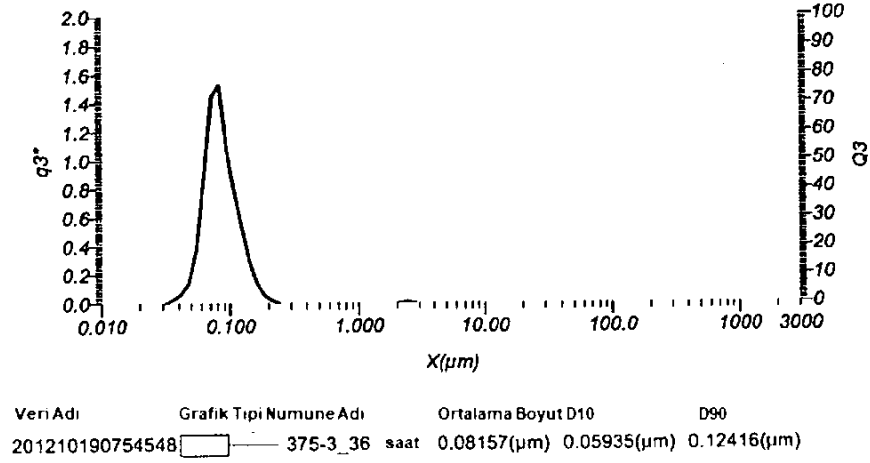
Şekil 1



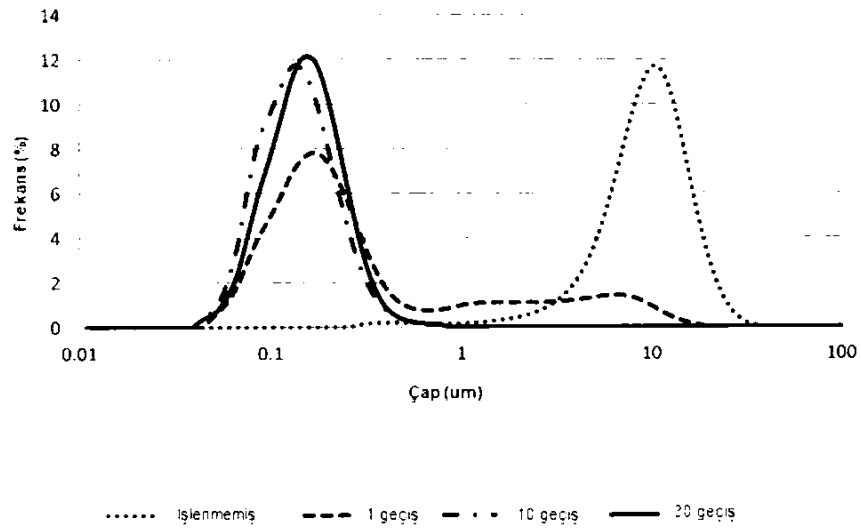
Şekil 2



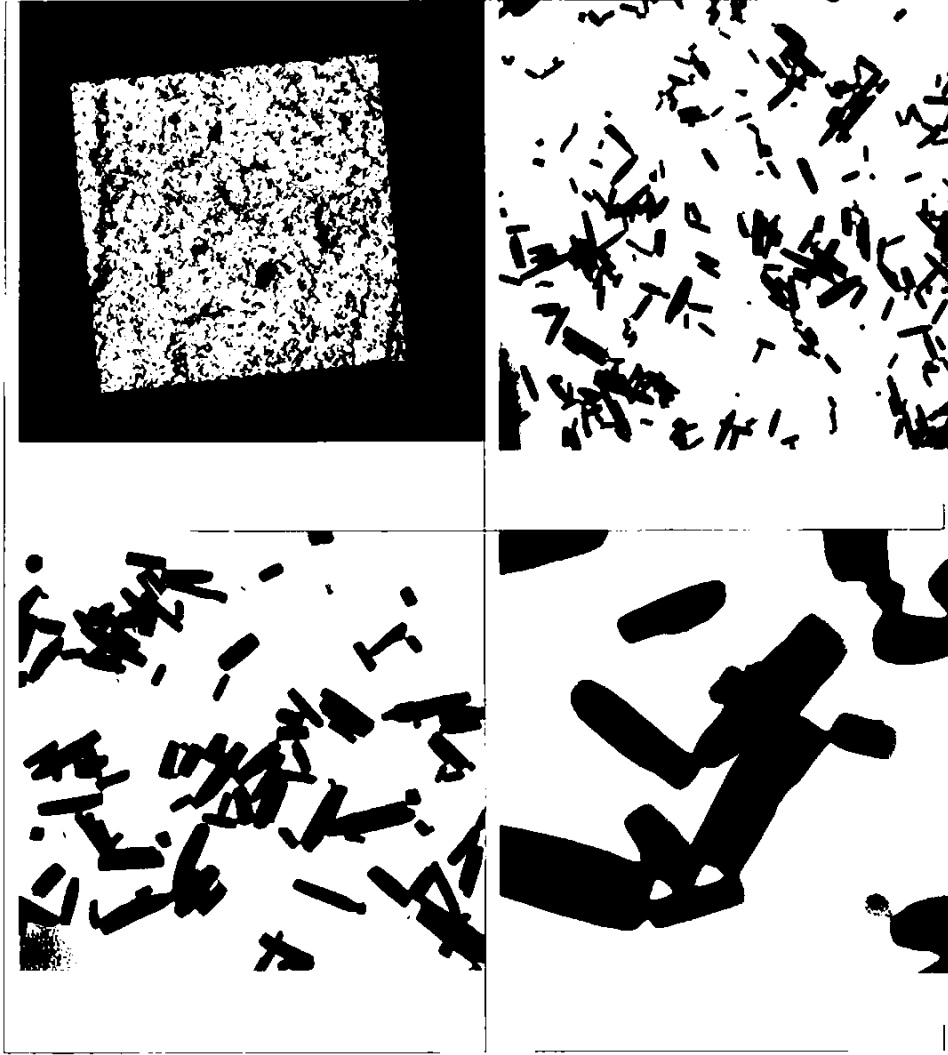
Şekil 1



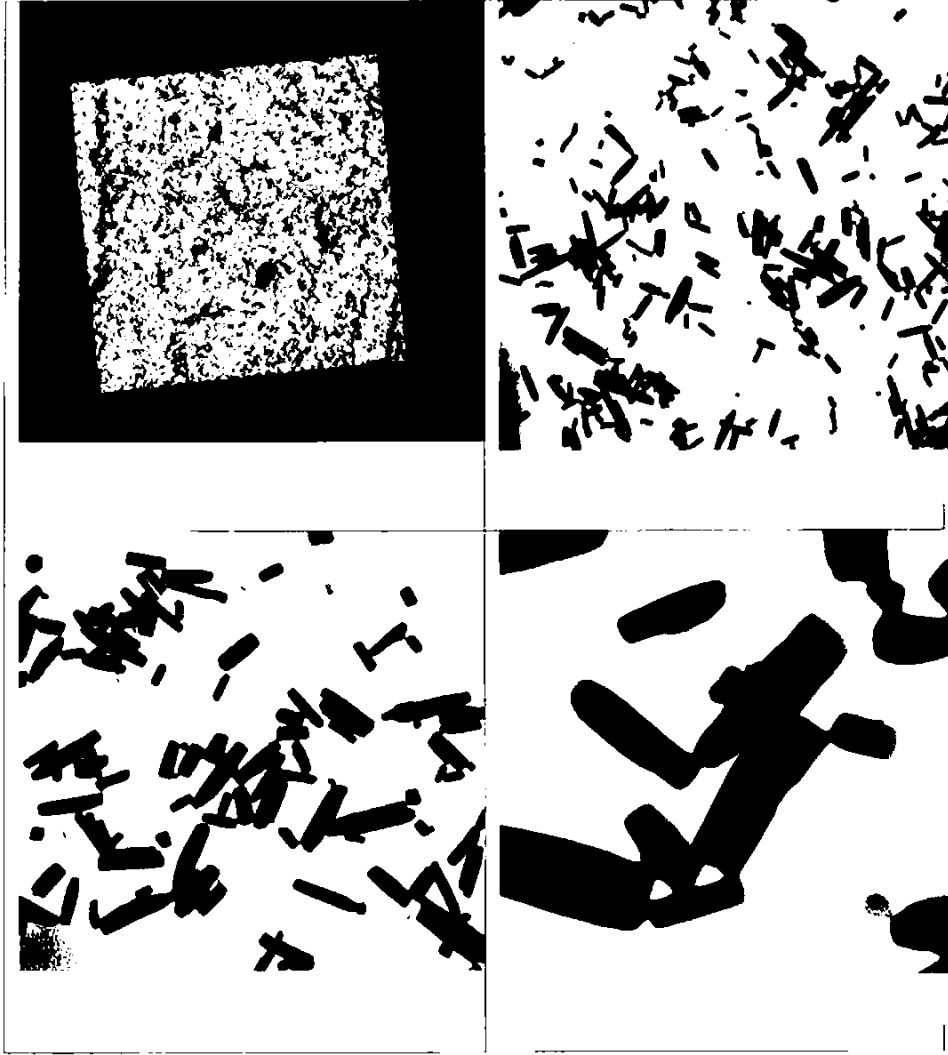
Şekil 2



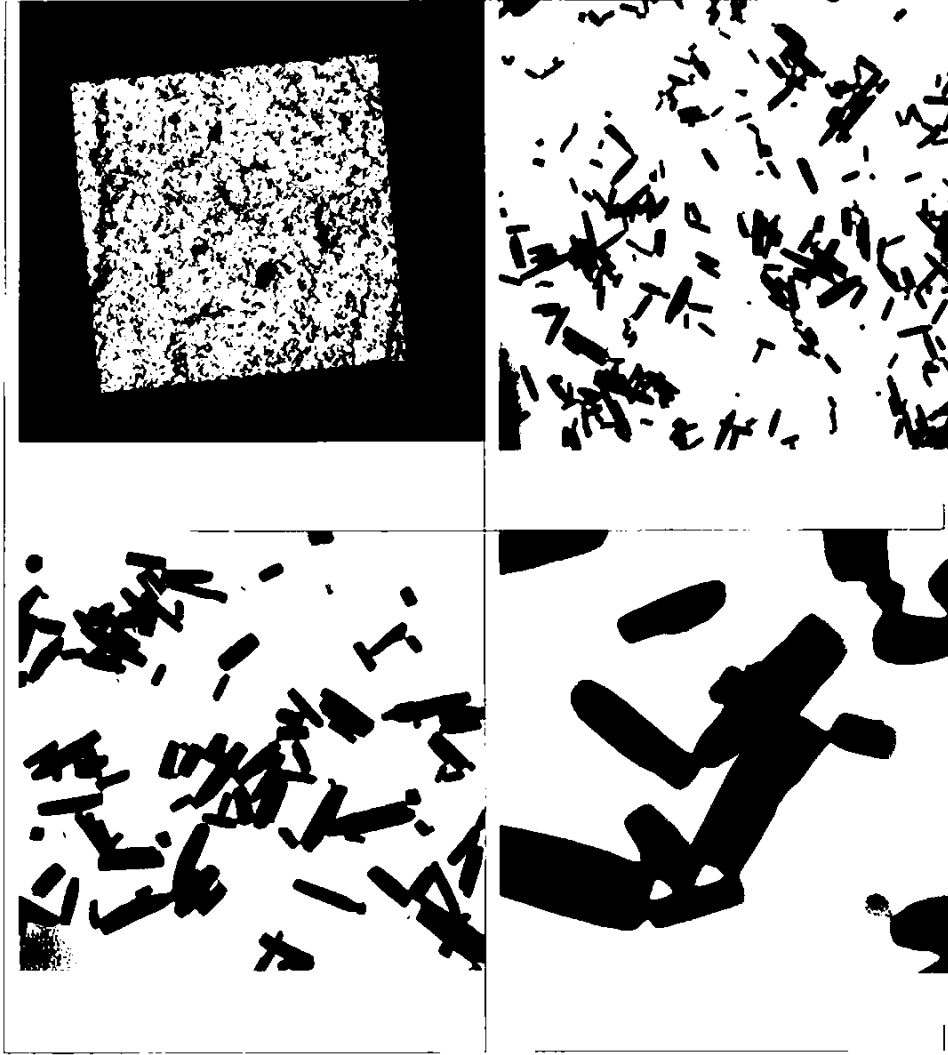
Şekil 3



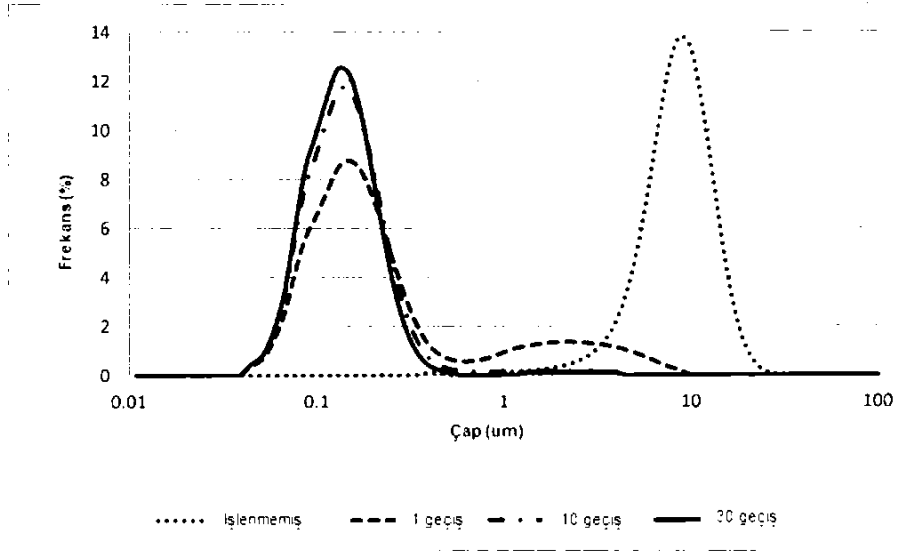
Şekil 3



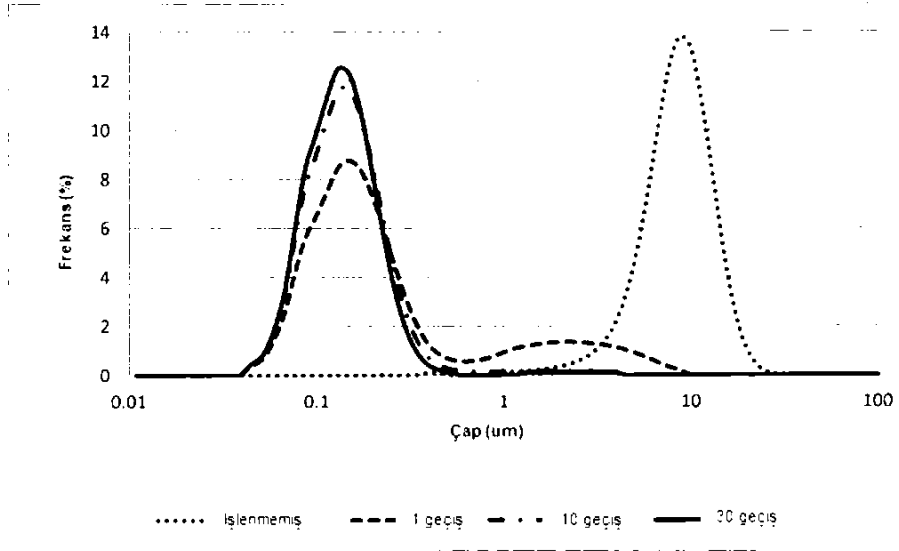
Şekil 3



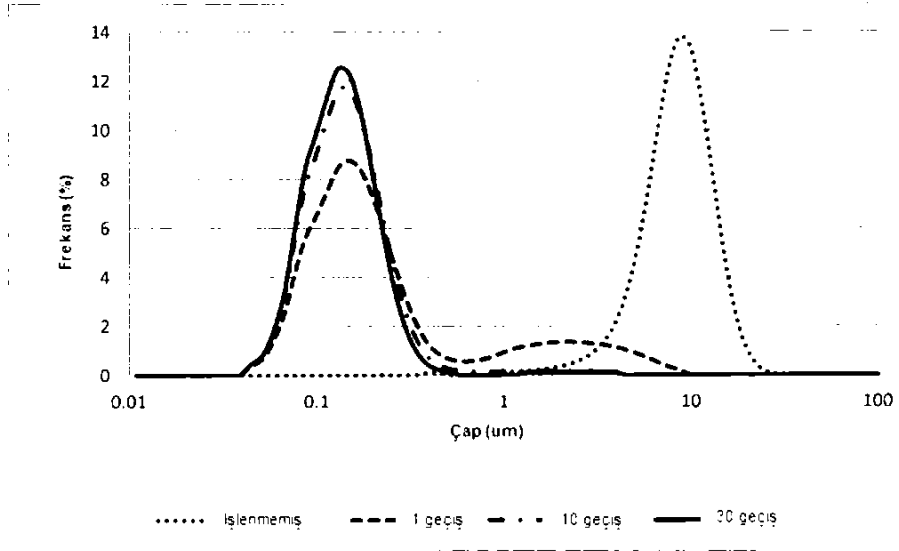
Şekil 4



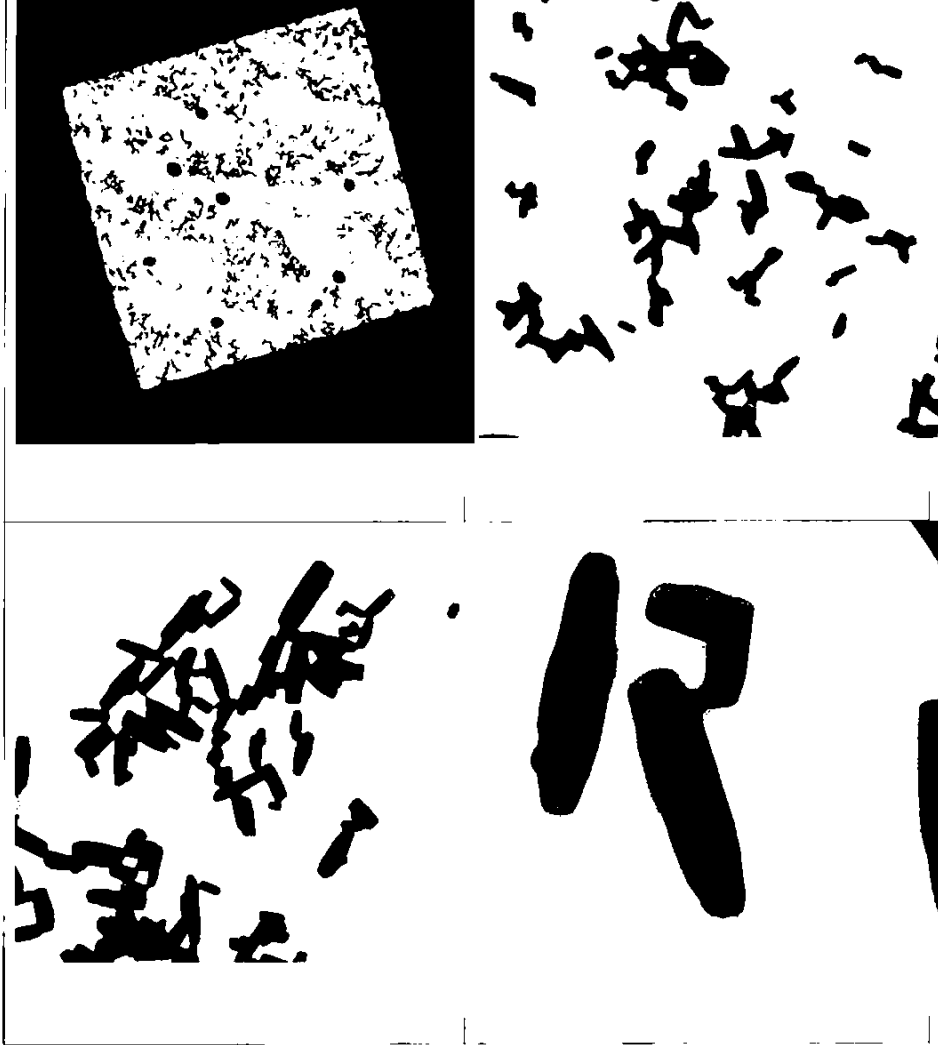
Şekil 4



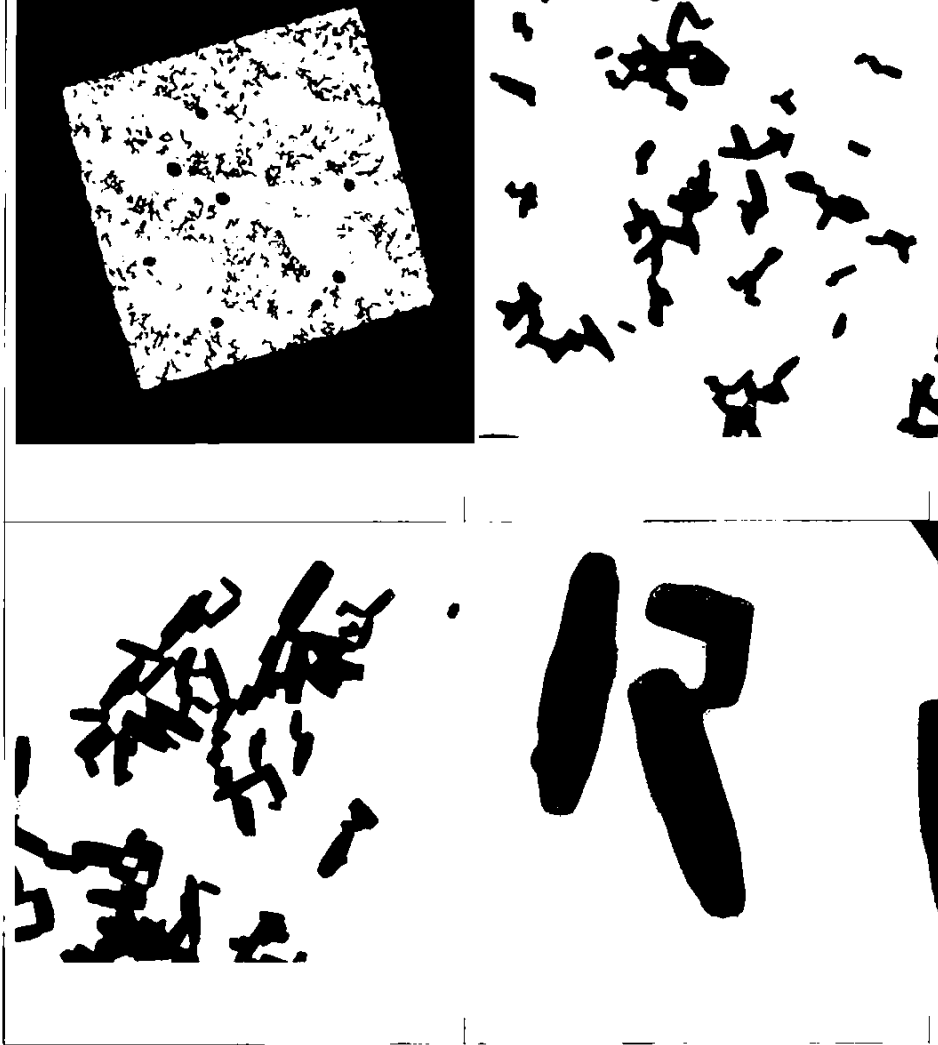
Şekil 4



Şekil 5



Şekil 5



Şekil 5

