

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 967**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/GB2014/050052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14700114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2943181**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**09.01.2013 US 201361750568 P**

**04.02.2013 GB 201301895**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.10.2019**

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**

**(100.0%)**

**Porton Science Park, Bybrook Road, Porton  
Down**

**Wiltshire SP4 0BF, GB**

72 Inventor/es:

**COOK, GARY PAUL;**

**GWOZDZ, GARRY THOMAS y**

**LASLO, THEODORE PATRICK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 728 967 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

5 **CAMPO TÉCNICO**

**[0001]** La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de suspensión acuosa de fármacos poco solubles en agua, procedimientos para preparar estas composiciones y su uso en medicina, especialmente su uso en el tratamiento de enfermedades oculares.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

**[0002]** La calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas de los cininógenos (KD Bhoola et al., "Calicreína-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, 483-493; JW Bryant et al., "Human plasma calicreína-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, 234-250, 2009; KD Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; y DJ Campbell, "Towards understanding the calicreína-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de coagulación sanguínea intrínseca, aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradiquinina o escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y se sintetiza en el hígado. Se secreta por los hepatocitos como una precalicreína de plasma inactivo que circula en plasma como un complejo de heterodímero unido a un cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína de plasma activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de los receptores acoplados a la proteína G y los antagonistas de las cininas (como los antagonistas de la bradiquinina, por ejemplo, icatibant) se han investigado como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varios trastornos (F. Marceau y D Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

**[0003]** Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpin C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la C1 esterasa padecen angioedema hereditario (AEH), que provoca una inflamación intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinden la bradiquinina liberadora de quiníngeno de alto peso molecular, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con una proteína grande, un inhibidor de la calicreína plasmática, trata la HAE de manera efectiva al prevenir la liberación de bradiquinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiopulmonary surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, 1187-99).

**[0004]** El sistema de calicreína-cinina en plasma es un sistema de proteínas de la sangre que desempeña un papel en la inflamación, el control de la presión arterial, la coagulación y el dolor. El sistema plasmático de calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se descubrió que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares de la retina en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, 1590-98) . Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de la calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas ellas asociadas con la calicreína plasmática, también se pueden considerar como dianas para un inhibidor de la calicreína plasmática.

**[0005]** Los inhibidores de la calicreína plasmática sintéticos y de moléculas pequeñas se han descrito, por ejemplo, por Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." J. Peptide Res. 52, 62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, 115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptide derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, 1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, 1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, 2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, 1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, 545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors"

65

WO2011/118672), and Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", *British Journal of Pharmacology* (2011), 162(7), 1639-1649). Also, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors "WO2012 / 004678) describe análogos de péptidos ciclados que son inhibidores de la plasmina humana y la caliceína plasmática.

[0006] Hasta la fecha, el único inhibidor selectivo de la caliceína plasmática aprobado para uso médico es Ecalantida. Ecalantida está formulada como una solución inyectable. Es un gran inhibidor de la proteína de la caliceína plasmática que presenta un riesgo de reacciones anafilácticas. Otros inhibidores de la caliceína plasmática conocidos en la técnica son generalmente moléculas pequeñas que generalmente incluyen grupos funcionales altamente polares e ionizables, tales como guanidinas o amidinas. Es bien sabido que tales grupos funcionales imparten un alto grado de solubilidad acuosa al compuesto. Sin embargo, también es bien sabido que las funcionalidades de guanidina o amidina altamente polares e ionizables pueden ser limitantes a la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, a la disponibilidad oral (ver, por ejemplo, "Small Molecule Anticoagulant/Antithrombotic Agents" Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volumen 40, 2005, Páginas 85-101 Robert M. Scarborough, Anjali Pandey, Xiaoming Zhang and Tamie J. Chilcote and Sukanto Sinha, "ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 6 de mayo - 9 de mayo, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240). Se informa además que la absorción oral puede mejorarse creando un profármaco como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden sufrir varios inconvenientes, por ejemplo, una mala estabilidad química y una posible toxicidad del portador inerte o de metabolitos inesperados.

[0007] Los grupos funcionales ionizables proporcionan solubilidad en agua pero, por regla general, las moléculas pequeñas solubles en agua se eliminan rápidamente, por ejemplo, del vítreo (consulte "Practical Issues in Intravitreal Drug Delivery", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, volumen 17 , Número 4, 2001, páginas 393-401, David Maurice). Además, los fármacos solubilizados son susceptibles de degradación. Un objetivo de la presente invención es identificar compuestos que carezcan de grupos polares o ionizables, por ejemplo compuestos con un pKa menor que 11, que sean poco solubles, y que permitan la formulación de inhibidores de la serina proteasa como suspensiones acuosas, proporcionando así una duración prolongada de la exposición y una vida útil extendida.

[0008] Solo hay algunos informes de inhibidores de la caliceína plasmática que no presentan funciones de guanidina o amidina. Por ejemplo, Brandl et al. ("N-((6-amino-piridin-3-il)metil)-heteroaril-carboxamidas como inhibidores de la caliceína plasmática" WO2012/017020) y Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045). Brandl describe inhibidores de la caliceína plasmática que incluyen una funcionalidad amino-piridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra para un ejemplo a dosis relativamente altas de 30 mg/kg y 100 mg/kg, pero no se informa el perfil farmacocinético. Por lo tanto, aún no se sabe si dichos compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral para la progresión a la clínica. Evans describe inhibidores de la caliceína plasmática que presentan una funcionalidad bencilamina. Los datos farmacocinéticos se presentan para un ejemplo después de la administración intravítrea a conejos. Sin embargo, los datos divulgados se limitan a solo 7 días después de la administración; no se describen datos más allá de este punto de tiempo. Evans describe además datos de solubilidad termodinámica que demuestran que los inhibidores son muy ligeramente solubles, prácticamente insolubles o insolubles (menos de 1 mg/ml en tampón fosfato).

[0009] La administración intravenosa de fármacos es conocida en la técnica, y es particularmente útil en el tratamiento de afecciones potencialmente mortales en vista del efecto casi inmediato sobre un sujeto después de la administración. Sin embargo, existe el riesgo de que la administración intravenosa de composiciones que contienen medicamentos que son poco solubles en agua pueda afectar la precipitación in vivo, lo que podría causar efectos secundarios adversos graves o la muerte. El uso de agentes estabilizantes para mitigar el riesgo de precipitación es conocido en la técnica. Sin embargo, la cantidad de agente estabilizante puede necesitar ser excesiva en composiciones que contienen fármacos poco solubles, lo que provoca efectos secundarios adversos y, por lo tanto, su uso es subóptimo. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones que puedan administrarse de forma segura sin el riesgo de efectos secundarios adversos graves.

[0010] Triesence® es una suspensión de triamcinolona, un corticosteroide, para inyección intravítrea. Triesence® está indicado para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas: oftalmía simpática, arteritis temporal, uveítis y afecciones inflamatorias oculares que no responden a los corticosteroides tópicos. Sin embargo, la complejidad de los trastornos oftálmicos sugiere que hay una necesidad de agentes farmacológicos con modos de acción distinguibles de los corticosteroides. Los inhibidores de la caliceína del plasma podrían satisfacer esta necesidad.

[0011] Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de un inhibidor de la caliceína plasmática poco soluble que pueda administrarse por vía parenteral. En la presente solicitud, el inhibidor de la caliceína plasmática mencionada anteriormente se refiere a un compuesto de fórmula I como se define a continuación y se describe en Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

[0012] La administración intravítrea de las composiciones de la presente invención da como resultado la eliminación lenta del ingrediente activo del humor vítreo. Además, se observan altas concentraciones del ingrediente activo en la retina (con coroides), lo que confirma que el ingrediente activo llega a los tejidos oculares posteriores.

**[0013]** Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición con un mejor cumplimiento del paciente, reduciendo la frecuencia a la que la composición necesita ser administrada a un sujeto.

5 **SUMARIO DE LA INVENCION**

**[0014]** La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 **[0015]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de suspensión acuosa para administración parenteral que comprende uno o más agentes estabilizantes y/o uno o más agentes de tonicidad no iónicos, y un ingrediente activo muy poco soluble, prácticamente insoluble o insoluble que es un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I.

15 **[0016]** La presente invención se refiere además a procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden:

- (i) proporcionar un ingrediente activo que es un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20 (ii) proporcionar un vehículo acuoso, en el que el vehículo acuoso comprende un agente estabilizante y/o un agente de tonicidad no iónico, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- (iii) suspender el ingrediente activo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el vehículo acuoso obtenido en la etapa (ii).

25 **[0017]** En una realización, el proceso de la invención puede comprender además la etapa de reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula del ingrediente activo puede reducirse cuando el ingrediente activo se suspende en el vehículo acuoso. En esta realización, los métodos adecuados para reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo incluyen procesos de precipitación, procesos que usan molienda en bola húmeda como molienda de perlas o molienda de perlas, o procesos que usan homogeneización a alta presión. Alternativamente, el tamaño de partícula del ingrediente activo puede reducirse utilizando el procesamiento de fluido de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, mediante el uso del procesador de fluido de alto esfuerzo cortante Microfluidics). En otras realizaciones, el método para reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo puede ocurrir en la forma seca antes de su suspensión en el vehículo acuoso. Los ejemplos de métodos para reducir el tamaño de partícula de un ingrediente activo en forma seca incluyen molino de bolas, molino de chorro y molino de rodillos. Dichas metodologías son conocidas en la técnica, ver "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, Nueva York, 2009, Capítulo 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. et al Current Opinion in Chemical Engineering Volumen 1 edición 2 páginas 102-107 y "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. et al J Nanopart Res 2008; 10:845-862. Microfluidization processors are available from Microfluidics, 90 Glacier Drive Suite 1000, Westwood, MA 02090 EE.UU.

40 **[0018]** La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica de la invención para usar en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la calicreína plasmática que comprende la administración parenteral de la composición farmacéutica de la invención a un mamífero.

45 **BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

**[0019]**

50 La Figura 1 muestra los resultados de las mediciones de tamaño de partícula de difracción por láser realizadas en una suspensión de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 muestra la distribución del tamaño de partícula obtenida a partir del análisis de difracción por láser de la suspensión del Ejemplo C.

55 La Figura 3 muestra imágenes obtenidas del análisis por microscopía electrónica de transmisión (TEM) de la suspensión del Ejemplo C.

La Figura 4 muestra la distribución del tamaño de partícula obtenida a partir del análisis de difracción por láser de la suspensión del Ejemplo D.

60 La Figura 5 muestra imágenes obtenidas del análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de la suspensión del Ejemplo D.

65

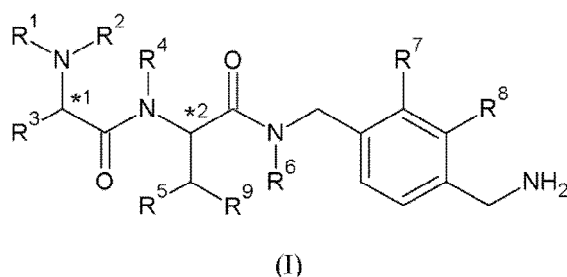
**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION*****Ingrediente activo***

- 5 **[0020]** Las presentes composiciones son formas de dosificación acuosas para administración parenteral. Dichas formas de dosificación pueden ser preferibles a las formas de dosificación sólidas para administración oral en vista de la permeabilidad intestinal relativamente pobre y la disponibilidad oral de inhibidores de proteasa típicos.
- 10 **[0021]** Las composiciones de la invención son suspensiones acuosas, es decir, contienen un ingrediente activo suspendido. Sin embargo, las composiciones también pueden incluir ingrediente activo disuelto. La cantidad de ingrediente activo disuelto puede variar desde menos del 0,01% hasta aproximadamente el 3% en peso de la cantidad total de ingrediente activo en la composición. Típicamente, alrededor del 0,01% a aproximadamente el 0,3% del ingrediente activo total se disuelve dentro de la composición. Por ejemplo, las composiciones pueden estar saturadas o sobresaturadas.
- 15 **[0022]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un ingrediente activo cristalino. Se ha encontrado que el uso de ingrediente activo de cristalino alarga el tiempo de disolución en comparación con el uso de ingrediente activo amorfo (no cristalino), que puede preferirse cuando es deseable una administración de composición relativamente infrecuente a un sujeto.
- 20 **[0023]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención incluyen un ingrediente activo amorfo (no cristalino). Se ha encontrado que el uso del ingrediente activo amorfo da como resultado una disolución más rápida del ingrediente activo en comparación con el uso del ingrediente activo cristalino, lo que puede ser deseable en algunas realizaciones, por ejemplo, donde es deseable que el medicamento ingrese al torrente sanguíneo rápidamente.
- 25 **[0024]** Las composiciones pueden incluir una mezcla de ingrediente activo amorfo y cristalino.
- 30 **[0025]** Las composiciones de la invención tienen un período de acción relativamente largo, debido a que el uso de suspensiones de compuestos poco solubles significa que los compuestos tienen tiempos de disolución relativamente largos. Esto es beneficioso en términos de cumplimiento por parte del paciente, porque significa que las composiciones pueden administrarse con menos frecuencia de lo que hubiera sido necesario mientras se mantienen niveles suficientes de fármaco in vivo para proporcionar el efecto clínico deseado.
- 35 **[0026]** Las composiciones de la invención son acuosas, pero pueden formularse previamente como una solución estéril, no acuosa o en una forma seca que puede reconstituirse posteriormente con un vehículo acuoso adecuado (por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos).
- 40 **[0027]** En una realización, la composición incluye partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño medio (D50) de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 100  $\mu$ m. Por ejemplo, la composición puede incluir partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño promedio (D50) de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 100  $\mu$ m, tal como de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 100  $\mu$ m. La composición puede incluir partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño promedio (D50) de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 nm, tal como de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 500 nm.
- 45 **[0028]** Las composiciones pueden incluir nanosuspensiones de ingrediente activo. Las nanosuspensiones de fármacos poco solubles se describen en Homar et al., "An Aqueous Intravenous Nanosuspension with Reduced Adverse Effects", WO 2011/080148, also Wang et al., "Pharmaceutical nanocrystals", Current Opinion in Chemical Engineering, Volumen 1, Edición 2, Mayo 2012, Páginas 102-107 y "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. et al J Nanopart Res 2008; 10:845-862. Se ha encontrado que el uso de nanosuspensiones reduce la cantidad de agente estabilizante que se necesita para evitar la aglomeración indeseable de partículas de ingrediente activo. El uso de nanosuspensiones puede eliminar la necesidad de usar cualquier agente estabilizante.
- 50 **[0029]** Típicamente, una nanosuspensión incluye partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño promedio (D50) de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 nm. Por ejemplo, la nanosuspensión puede incluir partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño promedio de 10 nm, 20 nm, 30 nm, 40 nm, 50 nm, 100 nm, 250 nm, 500 nm, 750 nm o 1000 nm.
- 55 **[0030]** Las composiciones de la invención pueden ser hipotónicas, isotónicas o hipertónicas y típicamente tienen una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsmol/kg. Por ejemplo, las composiciones pueden tener una osmolalidad de 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 o 350 mOsmol/kg.
- 60 **[0031]** Las composiciones estarán típicamente a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, por ejemplo, pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Preferiblemente, las composiciones estarán a un pH de alrededor de 4 a alrededor de 8.
- 65

**[0032]** La composición de la invención incluye un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I como ingrediente activo. Típicamente, la composición incluye un ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso de la composición. La composición puede incluir ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 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% o 10,0%. En ciertas realizaciones preferidas, la composición incluye un ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% en peso de la composición, tal como de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,03% en peso de la composición.

**[0033]** En algunas realizaciones, la composición se puede proporcionar como una suspensión a granel que se diluye adicionalmente, por ejemplo, con agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

**[0034]** El ingrediente activo es un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I



en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona de H, alquilo, -COalquilo, -arilo, -COheteroarilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>COOR<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>arilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H y alquilo;

R<sup>3</sup> se selecciona de H, alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>aril, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>heterocicloalquilo, -CH(cicloalquil)<sub>2</sub> y -CH(heterocicloalquil)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo, alcoxi y OH;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, pueden unirse para formar una estructura de azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, CN y halo;

R<sup>9</sup> es arilo o heteroarilo;

R<sup>10</sup> es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f y g son independientemente 1, 2 o 3;

\*1 y \*2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado mono- o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente fusionado a un grupo arilo;

heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico saturado, unido a C o unido a N de 3 a 10 miembros, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, NR<sup>11</sup> y O;

alcoxi es un hidrocarburo unido a O lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo unido a O ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

5 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub> y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

10 heteroarilo es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NR<sup>11</sup>, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub> y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

15 y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

**[0035]** En algunas realizaciones, el inhibidor de proteasa es un compuesto de fórmula I en la que:

20 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -arilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>arilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H y alquilo;

25 R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo, -CH<sub>2</sub>arilo, -CH<sub>2</sub>cicloalquilo y -CH(cicloalquilo)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo y OH;

30 o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, pueden unirse para formar una estructura de azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de H, F y Cl;

35 R<sup>9</sup> es arilo;

R<sup>10</sup> es H o alquilo;

40 \*1 y \*2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

45 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado mono- o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono;

50 alcoxi es un hidrocarburo unido a O lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo unido a O ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub> y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

55 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

60 **[0036]** En realizaciones preferidas, el ingrediente activo es un compuesto seleccionado de:

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

65 N - [(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;

Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético;

- (S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
- 5 (S)-N-(4-Aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
- (S)-N-(4-Aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamina]-propionamida;
- 10 (S)-N-(4-Aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
- (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamida;
- Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino-acético;
- 15 (S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenilpropionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,4-difluoro-benzamida;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
- (R)-2-amino-N-[(1S, 2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-nicotinamida;
- 35 (2S,3S)-N-(4-Aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-isonicotinamida;
- 40 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- 45 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
- 50 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 55 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido [Ben][b]tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
- 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-cloro-benzamida
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-trifluor-metil-benzamida;



- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metil-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-oxi-benzamida;
- 10 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-fluorobenzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,6-dicloro nicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-5,6-dicloro nicotinamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- 25 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- 30 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido furano-2-carboxílico;
- 45 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;
- 50 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxifenil)-etil]-benzamida;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 20 [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 25 [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- 35 [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metilbenzamida;
- 40 [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
- 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 50 [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
- [[R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metilbenzamida;

- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenilil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- 15 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 20 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 25 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metilbenzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-metilbenzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metilbenzamida;
- 45 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 50 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- 55 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido [3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico];  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-feniletil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 60 N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 65 [(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico; y

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

**[0037]** En realizaciones particularmente preferidas, el ingrediente activo es N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida, o una sal o solvente farmacéuticamente aceptable de la misma. N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida es un plasma inhibidor de la caliceína.

**[0038]** Los compuestos utilizados en ciertas realizaciones de la invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, especialmente los descritos por Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045), utilizando materiales apropiados. Además, utilizando estos procedimientos, un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que pueden usarse en las composiciones de la invención.

**[0039]** Los compuestos utilizados en ciertas realizaciones de la invención se pueden aislar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente en el presente documento.

**[0040]** Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los intermedios utilizados en la preparación de los compuestos para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se pueden usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por TW Greene y PGM Wuts en "Protective groups in organic chemistry", John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para uso en este documento es terc-butoxi carbonilo (Boc), que se elimina fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Alternativamente, el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxycarbonilo (Z) que puede eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno o un grupo de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias, como dietilamina o piperidina. En disolventes orgánicos, los grupos carboxilo se protegen típicamente como ésteres tales como metilo, etil, bencil o terc-butilo, que pueden eliminarse todos por hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido de litio o sodio. Los grupos protectores de bencil también se pueden eliminar mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno, mientras que los grupos terc-butilo también se pueden eliminar con ácido trifluoroacético. Alternativamente, un grupo protector de éster tricloroetilico se elimina con cinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para su uso en la presente invención es un éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden el reflujo en una solución acuosa de 48% HBr durante 1-24 horas, o agitando con tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Alternativamente, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter bencilico, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

**[0041]** Los compuestos de acuerdo con la fórmula general I pueden prepararse usando los métodos descritos por Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

#### **Excipientes**

**[0042]** Las composiciones de la presente invención están adaptadas para administración parenteral. En particular, las composiciones de la presente invención pueden adaptarse para administración intravítrea.

**[0043]** Las composiciones de la invención incluyen típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente que no sea el ingrediente activo que pueda impartir una característica funcional (por ejemplo, inyectabilidad, suspensión, mejora de la estabilidad, control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o un no funcional (por ejemplo, ayuda para el procesamiento o diluyente) de las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Los excipientes potencialmente adecuados incluyen azúcares (incluidos, entre otros, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponantes.

**[0044]** Por ejemplo, la composición puede incluir opcionalmente un agente estabilizante o surfactante, como manitol, histidina, lisina, glicina, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa, cetrimida, docusato de sodio, gliceril monooleato, sodio lauril sulfato o esters de sorbitan o una mezcla de los mismos. El agente estabilizante o surfactante puede ser opcionalmente un surfactante no iónico. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen ésteres carboxílicos, ésteres de polietilenglicol, ésteres de glicol de ácidos grasos, alcoholes alifáticos etoxilados, tensioactivos de polioxietileno, ésteres de sorbitol, derivados etoxilados de ésteres de sorbitol, ésteres de glicol de ácidos grasos, y poloxámeros. Los tensioactivos de polioxietileno incluyen ésteres de ácidos grasos de polioxietilenorbitan, que también se denominan polisorbatos, por ejemplo, polisorbato 80 (monooleato de polioxietilen sorbitán, Tween 80), polisorbato 40 y polisorbato 20. Los polisorbatos, tales como el polisorbato 80, están disponibles comercialmente,

por ejemplo, de Sigma, St. Louis, Mo. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un agente estabilizante en una cantidad de menos de aproximadamente el 5% en peso de las composiciones, tal como menos de aproximadamente el 2,5% en peso de la composición. Más preferiblemente, las composiciones incluyen un agente estabilizante en una cantidad inferior a aproximadamente el 1% en peso de la composición. Aún más preferiblemente y, por ejemplo, con el propósito de la administración intraocular, las composiciones incluyen un agente estabilizante en una cantidad de menos de aproximadamente 0,1% en peso de la composición e incluso más preferiblemente menos de 0,05%.

[0045] La composición incluye típicamente un tampón. El uso de un tampón significa que se pueden minimizar las fluctuaciones en el pH, lo que puede mejorar la estabilidad. Los tampones adecuados que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, tampón de histidina, tampón de acetato, tampón de citrato, tampón de tartrato, tampón de lactato, tampón de succinato y tampón de fosfato. El pH del tampón estará típicamente entre aproximadamente 2 a aproximadamente 10, por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. El pH del tampón será preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Los métodos para hacer tampones del tipo descrito aquí son bien conocidos por los expertos.

[0046] La composición puede incluir agentes de tonicidad iónicos o no iónicos, por ejemplo, glicerina, azúcares (incluyendo glucosa, manitol, sorbitol, trehalosa, dextrosa, lactosa, etc.), cloruro de sodio o sulfato de sodio. El uso de un agente de tonicidad permite el control de la osmolalidad de la composición. Por ejemplo, puede ser deseable que una composición para inyección intravítrea sea isotónica al vítreo para no interrumpir el equilibrio de fluidos de los tejidos vítreos y circundantes. Típicamente, las composiciones de la invención comprenden un agente de tonicidad en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso de las composiciones, por ejemplo, aproximadamente 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% o 30% en peso de la composición. Las composiciones de la invención pueden ser hipotónicas, isotónicas o hipertónicas y típicamente tienen una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsmol/kg. Por ejemplo, las composiciones pueden tener una osmolalidad de 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340 o 350 mOsmol/kg. La persona experta entenderá que la cantidad de agente de tonicidad usada puede variar dependiendo de la elección particular del agente y de los otros componentes en la composición.

[0047] La composición puede incluir un antioxidante, tal como acetona, bisulfito de sodio, hidroxil anisol butilado, hidroxitolueno butilado, cisteína, cisteinato de HCl, ditionito de sodio, ácido gentísico, ácido gentísico etanolamina, glutatato monosódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, monotioglicerol, propil galato, sulfito de sodio, tioglicolato de sodio o ácido ascórbico. Alternativamente, en particular para el uso intraocular de la composición, el envasado puede configurarse de una manera que controle el potencial de oxidación de la composición, incluyendo, por ejemplo, la purga con un gas inerte durante la fabricación.

#### **Agentes terapéuticos adicionales**

[0048] Las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir uno o más de un agente que inhibe el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), un agente que inhibe el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y un agente que inhibe las integrinas, por ejemplo la integrina alfa5beta1. Las composiciones también pueden incluir uno o más esteroides. Las composiciones también pueden implicar otros agentes que incluyen proteasas de serina, tales como ocriplasmina. Las composiciones también pueden incluir otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y/u otros inhibidores de la inflamación. La composición también puede incluir antagonistas de bradiquinina, por ejemplo antagonistas del receptor B2 de bradiquinina, tal como el fármaco icatibant.

[0049] Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que pueden incluirse en las composiciones de la invención incluyen los descritos en el documento EP2281885A y por S. Patel en Retina, junio de 2009; 29 (6 Suppl): S45-8.

[0050] En algunas realizaciones, el inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I y el o los otros agentes terapéuticos pueden existir en la misma composición farmacéutica de suspensión acuosa. En otras realizaciones, el inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I y el uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden existir en diferentes composiciones farmacéuticas (una de las cuales es una composición farmacéutica de suspensión acuosa). Las composiciones pueden administrarse por separado, secuencial o simultáneamente.

#### **Administración, tratamientos médicos y usos.**

[0051] La invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la calicreína plasmática que comprende la administración parenteral de la composición farmacéutica de la invención a un mamífero.

[0052] El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico)."

**[0053]** La invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I.

5 **[0054]** También se describe el uso de un inhibidor de la calicreína plasmática de fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por una serina proteasa.

10 **[0055]** Los usos y métodos son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la calicreína plasmática. Por ejemplo, los usos y métodos son útiles para el tratamiento de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular, el angioedema hereditario, la diabetes, el pancreatito, la hemorragia cerebral, la nepropatía, la miocardiopatía, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis, la inflamación, la septicemia, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de la cirugía postoperatoria. Preferiblemente, los usos y métodos son útiles para el tratamiento de la permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética o edema macular diabético. En algunas realizaciones, los usos y métodos son útiles para el tratamiento de complicaciones microvasculares de un estado de enfermedad.

15 **[0056]** Las composiciones de la invención son adecuadas para administración parenteral. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden administrarse directamente, por ejemplo, en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno.

20 **[0057]** Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, subcutánea, intravenosa o intravítrea. En algunas realizaciones, las composiciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

25 **[0058]** En una realización preferida, la composición se administra por vía intravítrea. Para mejorar la conformidad del paciente cuando se administran las composiciones por vía intravítrea, se prefiere administrar la composición con relativa frecuencia. Por ejemplo, la composición puede administrarse una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez por mes, una vez cada tres meses o una vez cada seis meses. Preferiblemente, la composición se administrará una vez al mes, una vez cada tres meses o una vez cada seis meses. La administración relativamente infrecuente, y por lo tanto la mejora del cumplimiento del paciente, se logra con las composiciones de la presente invención debido a la acción prolongada que resulta de las suspensiones de compuestos poco solubles. Se sabe en la técnica que los tiempos de disolución de los compuestos generalmente se prolongan cuando un compuesto está en forma cristalina, en comparación con los sólidos amorfos, debido al aumento de la energía de la red. Cuando se prevé una administración vítrea, la composición puede incluir un inhibidor de proteasas cristalinas o amorfas o una mezcla de inhibidores de proteasas tanto cristalinas como amorfas, y puede incluir preferiblemente un inhibidor de proteasas cristalinas.

30 **[0059]** En otra realización preferida, la composición se administra por vía intravenosa. Este modo de administración puede ser particularmente preferido cuando se requiere un efecto casi inmediato en el paciente, como para el tratamiento de emergencias y/o afecciones potencialmente mortales. Se ha encontrado que las composiciones de suspensión de la invención mitigan sustancialmente los problemas en la técnica asociados con la administración intravenosa de fármacos poco solubles, tales como la precipitación in vivo. El uso de composiciones de nanosuspensión se prefiere particularmente para la administración intravenosa, porque tales composiciones típicamente requieren solo una pequeña cantidad de agente estabilizante para evitar la aglomeración de partículas in vivo. En particular, para la administración intravenosa, se prefiere usar una composición que incluya partículas de ingrediente activo que tengan un tamaño promedio (D50) de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 1000 nm, tal como de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 500 nm. Cuando se prevé la administración intravenosa, la composición puede incluir un inhibidor de proteasas cristalinas o amorfas o una mezcla de inhibidores de proteasas tanto cristalinas como amorfas, y puede incluir preferiblemente un inhibidor de proteasas amorfas.

35 **[0060]** Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

40 **[0061]** En algunas realizaciones, los usos y métodos implican terapia de combinación. Por ejemplo, los usos y métodos pueden comprender además el tratamiento con láser de la retina. Se conoce la combinación de la terapia con láser con la inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF para el tratamiento del edema macular diabético (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema". *Ophthalmology*. 27 de abril de 2010).

45 **[0062]** Se prevé que las composiciones de la invención tomarán la forma de suspensiones acuosas estériles. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización y reconstitución, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, un método adecuado para esterilizar las composiciones de la presente invención puede ser la esterilización terminal. El método de esterilización terminal se describe en US Pharmacopeia USP <1211>

Garantía de esterilidad y esterilidad de los artículos del Compendio y USP <1222> Productos farmacéuticos de esterilización terminal - Liberación paramétrica.

[0063] Las composiciones se pueden administrar al paciente bajo la supervisión de un médico tratante.

### Procesos

[0064] La presente invención se refiere además a procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas de la invención. En algunas realizaciones preferidas, el proceso incluye el uso de polisorbato 80 o polisorbato 20 como agente estabilizante y dextrosa o trehalosa como agente de tonicidad. Más preferiblemente, el proceso incluye el uso de polisorbato 20 como agente estabilizante y trehalosa como agente de tonicidad.

[0065] El proceso incluye opcionalmente reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo. En algunas realizaciones, el tamaño de partícula del ingrediente activo puede reducirse cuando el ingrediente activo se suspende en el vehículo acuoso de la composición. En esta realización, los métodos adecuados para reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo incluyen procesos de precipitación, procesos que usan molienda en bola húmeda como molienda de perlas, o procesos que usan homogeneización a alta presión. Alternativamente, el tamaño de partícula del ingrediente activo puede reducirse utilizando el procesamiento de fluido de alto esfuerzo cortante (por ejemplo, mediante el uso del procesador de fluido de alto esfuerzo cortante Microfluidics). En otras realizaciones, el método para reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo puede ocurrir en la forma seca antes de su suspensión en el vehículo acuoso de la composición. Los ejemplos de métodos para reducir el tamaño de partícula de un ingrediente activo en forma seca incluyen molino de bolas, molino de chorro y molino de rodillos. Dichas metodologías son conocidas en la técnica, ver "Pharmaceutical Preformulation and Formulation" Ed. Mark Gibson, Informa Healthcare, Nueva York, 2009, Capítulo 6 "Preformulation as an Aid to Product Design in Early Drug Development", "Pharmaceutical nanocrystals" Wang G. D. et al Current Opinion in Chemical Engineering Volumen 1 número 2, páginas 102-107 y "Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system" Gao L. y otros, J Nanopart Res 2008; 10: 845-862. Los procesadores de microfluidización están disponibles en Microfluidics, 90 Glacier Drive Suite 1000, Westwood, MA 02090 EE.UU.

### Definiciones

[0066] El término "prácticamente insoluble o insoluble" significa una solubilidad de <0,1 mg/ml según el procedimiento descrito en Stegemann et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences 31 (2007) 249-261.

[0067] El término "muy ligeramente soluble" significa una solubilidad de 0,1 - 1 mg/ml según el procedimiento descrito en Stegemann et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences 31 (2007) 249-261.

[0068] El término "ligeramente soluble" significa una solubilidad de 1-10 mg/mL según el procedimiento descrito en Stegemann et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences 31 (2007) 249-261.

[0069] El término "poco soluble" significa una solubilidad de 10-33 mg/ml de acuerdo con el procedimiento descrito en Stegemann et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences 31 (2007) 249-261.

[0070] Las referencias a "partículas" de la composición son referencias a partículas del ingrediente activo.

[0071] El término "D50" significa el valor mediano de la distribución del tamaño de partícula. (ISO13320)

[0072] El término "acuoso" significa que la composición incluye agua como disolvente. Típicamente, el contenido de agua libre en la composición es mayor o igual a aproximadamente 35% en peso, preferiblemente más de aproximadamente 50% en peso de la composición, por ejemplo, más de aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90 %, 95%, 97%, 98% o 99% en peso de la composición.

[0073] El término "que comprende" abarca "que incluye" así como "que consiste en", por ejemplo, una composición que comprende "X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

[0074] La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" se puede omitir de la definición de la invención.

[0075] El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x es opcional y significa, por ejemplo,  $x \pm 10\%$ .

[0076] El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono ( $C_1-C_{10}$ ), o de hasta 6 átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ), o de hasta 4 átomos de carbono ( $C_1-C_4$ ). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a,  $C_1$  -

- metilo, C<sub>2</sub> - etilo, C<sub>3</sub> - propilo y C<sub>4</sub> - n-butilo.
- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o de hasta 7 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), o de hasta 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, isopropilo C<sub>3</sub>, sec-butilo C<sub>4</sub>, iso-butilo C<sub>4</sub>, terc-butilo C<sub>4</sub> y neo-pentilo C<sub>5</sub>.

5

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

**[0077]** El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos unidos a O que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, C<sub>1</sub> - metoxi, C<sub>2</sub> - etoxi, C<sub>3</sub> - n-propoxi y C<sub>4</sub> - n-butoxi.
- grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, C<sub>3</sub> - isopropoxi, y C<sub>4</sub> - sec-butoxi y terc-butoxi.

15

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

**[0078]** A menos que se indique lo contrario, el halo se selecciona entre Cl, F, Br y I.

20

**[0079]** El cicloalquilo es como se define anteriormente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 10 átomos de carbono, o de 5 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos adecuados incluyen decahidronaftaleno y octahidro-1H-indeno. Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados, cuando se fusionan con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

25

**[0080]** El heterocicloalquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, morfolinil, N-metil morfolinil, piperazinil, N-metilpiperazinil, azepanil, oxazepanil y diazepanil.

30

**[0081]** Arilo es como se define anteriormente. Típicamente, arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se indica anteriormente).

35

**[0082]** El heteroarilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinil y isoquinolinil (opcionalmente sustituido como se ha afirmado anteriormente).

40

**[0083]** El término "unido a C", tal como en "heterocicloalquilo unido a C", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

45

**[0084]** El término "unido a N", tal como en "heterocicloalquilo unido a N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

50

**[0085]** El término "unido a O", tal como en "residuo de hidrocarburo unido a O", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

55

**[0086]** En grupos tales como -COalquilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>COOR<sup>10</sup>, "-" denota el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

60

**[0087]** "Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metilglucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto contiene un grupo básico, como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen clorhidratos, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftaleno-disulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforados, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbato, oleatos, y otros.

65

**[0088]** También se pueden formar hemisaltos de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicálcico.



[0089] Para una revisión de las sales adecuadas, consulte el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

5 [0090] "Profármaco" se refiere a un compuesto que se puede convertir in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry", 2ª ed. pp561-585 (2003) y en FJ Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

10 [0091] Los compuestos de fórmula (I) tal como se describen en el presente documento pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

15 [0092] Cuando los compuestos utilizados en las composiciones de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluidas, entre otras, formas cis y trans, formas E y Z, formas R, S y *meso*, formas ceto y enol, entonces, a menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las racémicas y otras mezclas de los mismos. Cuando sea apropiado, dichos isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

25 [0093] En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

#### MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

30 [0094] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se apreciará que los ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención como se describe anteriormente. La modificación de los detalles se puede hacer sin apartarse del alcance de la invención.

##### *Ejemplo A - ejemplos sintéticos*

35 [0095] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en Evans et al. ("Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein" WO2013/005045).

40 ***Ejemplo B1 - Preparación mediante molienda con bola húmeda y análisis de la suspensión de la composición farmacéutica acuosa de clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida***

45 [0096] Todos los materiales del producto se pesaron y dispensaron en una campana de flujo laminar. Se preparó una solución madre de ácido clorhídrico agregando ácido clorhídrico concentrado (10,0 ml) a agua estéril y completando hasta 100,0 ml. Se preparó una solución madre de polisorbato 20 agregando polisorbato 20 (10,0 g) a agua estéril y completando hasta 100,0 ml. El vehículo de molienda se preparó disolviendo histidina (10,10 g), ácido clorhídrico (26,7 ml de la solución madre preparada), polisorbato 20 (6,50 ml de la solución madre preparada) y trehalosa (565,94 g) en agua estéril, llevando la solución a 6.500 ml. con agua estéril. La solución se esterilizó por filtración.

50 [0097] El vehículo de molienda (500 ml) se añadió a un recipiente de molienda de 2.000 ml y clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (26,57 g) se suspendió en el mismo. Se añadieron medios de molienda (medios cerámicos Y TZ de 0,5 mm) hasta que su nivel estuvo ligeramente por debajo del de la suspensión (aproximadamente 1.000 ml). El contenedor fue tapado y sellado antes de moler.

55 [0098] El recipiente de molienda se hizo rodar a una velocidad de rotación suficiente para asegurar que el nivel del medio en cascada estuviera en un ángulo de aproximadamente 45° con respecto a la horizontal (aproximadamente 111 rpm). La suspensión se procesó hasta que el tamaño de partícula promedio cumplió con el objetivo requerido de 0,1 micrones (aproximadamente 36 horas, Figura 1). Los recipientes de molienda se desinfectaron con isopropanol y se colocaron en una campana de flujo laminar antes de ser muestreados.

60 [0099] Después de que se logró la distribución del tamaño de partícula diana, la suspensión/suspensión de medios se transfirió a un embudo de filtración (embudo Chemglass 1L con fritada de 40-60 micrones). Se usó nitrógeno estéril filtrado para presurizar el embudo. La suspensión se filtró en un recipiente a granel estéril para proporcionar una composición farmacéutica acuosa de suspensión de hidrocloreuro de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (440 ml, nominalmente 50 mg/ml con respecto al N-[(R)-1-[(S)-

1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida base libre). La suspensión terminada se caracterizó por pruebas de apariencia, ensayo, distribución del tamaño de partícula, pH y osmolalidad.

5 *Apariencia:* Suspensión ligeramente blanca, ligeramente rosada, material sedimentado que se vuelve a dispersar fácilmente.

*Ensayo por HPLC:* 91,1%

(declaración de etiqueta = 50 mg/ml con respecto a N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-benzamida base libre)

10 *pH:* 5,2

*Distribución del tamaño de partícula:*  $D_{50} = 0,07 \mu\text{m}$

*Osmolalidad:* 297 mOsm/kg

15 **[0100]** El ensayo de HPLC mencionado anteriormente se llevó a cabo utilizando los siguientes reactivos, aparatos e instrumentación:

*Reactivos*

20 **[0101]**

1) Acetonitrilo, grado HPLC (Fisher Part N° A998 o equivalente) (preparaciones diluyentes)

2) Acetonitrilo: 99,9%, para HPLC, corte UV lejano (Acros Organics N° de Parte AC26826-0025 o equivalente) (Fase móvil)

25 3) Agua desionizada (Fisher Parte N° W-5 o equivalente)

4) Ácido trifluoroacético (TFA): grado óptimo para LC/MS, ampolla de 1 ml (Fisher Part N° A1 1610X1AMP o equivalente)

30 5) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida clorhidrato de referencia estándar

*Aparato*

35 **[0102]**

1) Frascos volumétricos de clase A de baja actividad de 100 ml con tapón

2) Pipetas de clase A

40 3) Equipo de filtración de muestras.

a) Jeringas desechables con punta Luer-Lok (5 o 10 ml)

b) Filtros de PTFE de 0,22 mm - 25 mm

45 4) Pesaje de papel y espátulas.

5) Equilibrio analítico de 5 lugares

6) Vórtice

7) Matraz volumétrico 1-L clase A con tapón de vidrio esmerilado

50 8) Viales de HPLC de baja actividad/ámbar con septos de PTFE (Waters 600000669CV)

*Instrumentación*

55 **[0103]** Waters Alliance HPLC o Agilent 1100 HPLC o equivalente, capaz de entregar caudales de 1,0 ml/min y equipado con un detector UV o un detector de matriz de fotodiodos capaz de monitorear a 220 nm.

**[0104]** El ensayo de HPLC mencionado anteriormente se llevó a cabo utilizando el siguiente procedimiento y análisis:

*Preparación del diluyente*

60 **[0105]** Preparar una solución diluyente de acetonitrilo al 50%/agua al 50%, mezclar bien y equilibrar a temperatura ambiente antes de usar.

*Preparación de la fase móvil (por 1L de fase móvil requerida)*

65

**[0106]**

1) Fase móvil A - TFA al 0,1% en agua:

- 5 a) Agregue 1 ml de ácido trifluoroacético a aproximadamente 950 ml de agua.  
 b) Mezclar bien  
 c) Llevar a 1L de volumen con agua.

2) Fase móvil B - TFA al 0,1% en acetonitrilo de corte UV lejano:

- 10 a) Agregue 1 ml de ácido trifluoroacético a aproximadamente 950 ml de acetonitrilo.  
 b) Mezclar bien  
 c) Llevar a 1L de volumen con acetonitrilo.

15 *Preparación de la muestra*

**[0107]**

- 20 1) Mezcle la suspensión en un frasco sellado (recipiente) con un vórtice durante aproximadamente 30 segundos  
 2) Observe el aspecto y las observaciones del asentamiento  
 3) Pesar 1,0 g ( $\pm 0,1$  g) de la suspensión en un matraz volumétrico de 100 ml.  
 4) Poner en volumen con suficiente diluyente.  
 5) Tapar el matraz y mezclar bien por inversión.

25 *Preparación de estándares de referencia (utilizando vidrio de clase A)*

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida      Reserva  
 estándar [aproximadamente 500 mg/ml]

30 **[0108]**

- 1) Usando una balanza analítica de 5 lugares, pese con precisión aproximadamente 25,0 mg de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencil-carbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida estándar de referencia de en un matraz volumétrico actínico de bajo rendimiento de 50 ml. Registre el peso.  
 35 2) Poner en volumen con el diluyente, tapar y mezclar bien.  
 3) Dejar que se equilibre a temperatura ambiente.  
 4) La concentración real N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (base libre) se calcula a partir del peso registrado y la pureza certificada del estándar de referencia.

40 *Condiciones cromatográficas*

**[0109]**

1) Columna analítica:

- 45 a) Embalaje: Mac-Mod Analytical ACE-3 C18  
 b) Tamaño: 4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 3  $\mu$ m

2) Gradiente de fase móvil:

50

Tiempo (Min)	%A	%B
0	80	20
15	35	65
20	35	65
25	20	80
30	20	80
30,1	80	20
35	80	20

- 60 3) Velocidad de flujo: 1,0 ml/min  
 4) Detector: 220 nm  
 5) Temperatura de la columna: 35°C  
 6) Volumen de inyección: 10 ml  
 65 7) Tiempo de ejecución: 35 minutos  
 8) Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua.

- 9) Fase móvil B: TFA al 0,1% en acetonitrilo de corte UV  
 10) Disolvente de purga: 50/50, agua/acetonitrilo (si el instrumento lo requiere)  
 11) Lavado con aguja: 100% de acetonitrilo (si el instrumento lo requiere)

5 *Análisis de datos de HPLC*

**[0110]**

- 1) Los cromatogramas se extraen a 220 nm.  
 2) Los picos de interés se cuantifican frente al factor de respuesta del estándar de trabajo  
 3) A continuación, se calcula la concentración del pico de interés.  
 4) Se calcula la declaración de la etiqueta de la muestra.

*Distribución de tamaño de partícula*

**[0111]** Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron con un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Horiba LA-950 V2 usando un 1% de polisorbato 20 en una solución de cloruro de sodio al 0,9% y un índice de refracción de 1,611 ( $i = 0,2$ ). Los resultados después de 36 horas de molienda se muestran en la Figura 1. Tamaño de partícula mediano = 0,08157 ( $\mu\text{m}$ ); D10 = 0,05935 ( $\mu\text{m}$ ); D90 = 0,12416 ( $\mu\text{m}$ ).

*Osmolalidad*

**[0112]** La osmolalidad se midió utilizando el Micro-Osmómetro Avanzado Modelo 3320, disponible en Advanced Instruments Inc., por el método de depresión del punto de congelación.

**Ejemplo B2 - Estabilidad de la suspensión de la composición farmacéutica acuosa de clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

**[0113]** La composición farmacéutica en suspensión acuosa de clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-benzamida (440 ml, nominalmente 50 mg/ml con respecto a N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida base libre se preparó como se describe en el Ejemplo B1. Las muestras de la suspensión se empaquetaron en volúmenes de 1 ml dentro de viales de vidrio Tipo 1 de 2 ml con tapones de rosca revestidos de PTFE y se almacenaron a dos condiciones de estabilidad de 5°C y 25°C/60% de humedad relativa (rh). Las muestras se analizaron para determinar la apariencia, el ensayo, la distribución del tamaño de partícula, el pH y la osmolalidad al inicio del estudio y en los plazos de cinco semanas y tres meses. Los resultados se muestran en la Tabla i.

**Tabla i**

	Inicial	Cinco semanas 5°C	Tres meses 5°C	Cinco semanas 25°C/60% rh	Tres meses 25°C/60% rh
Apariencia	levemente blanca, levemente rosa suspensión, material sedimentado se redispersa fácilmente	como inicial	como inicial	como inicial	como inicial
Ensayo (% de declaración de etiqueta)	91,1	92,0	93,0	91,1	92,1
Distribución de tamaño de partícula (D50, $\mu\text{m}$ )	0,07	0,09	0,07	0,09	0,08
pH	5,2	5,1	5,2	4,9	4,7
Osmolalidad (mOsm/kg)	297	292	296	291	297

**Ejemplo C - Preparación a través de procesamiento de fluido de alto esfuerzo cortante y análisis de la composición farmacéutica de suspensión acuosa de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2- Hidrocloruro de (4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

**[0114]** Todos los materiales del producto se pesaron y dispensaron en una campana de flujo laminar. Se preparó una solución madre de ácido clorhídrico agregando ácido clorhídrico concentrado (10,0 ml) a agua estéril y completando hasta 100,0 ml. Se preparó una solución madre de polisorbato 20 agregando polisorbato 20 (10,0 g) a

agua estéril y completando hasta 100,0 ml. El vehículo de molienda se preparó disolviendo histidina (10,10 g), ácido clorhídrico (26,7 ml de la solución madre preparada), polisorbato 20 (6,50 ml de la solución madre preparada) y trehalosa (565,94 g) en agua estéril, llevando la solución a 6.500 ml con agua estéril. La solución se esterilizó por filtración.

5 **[0115]** Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (7,5 g) se suspendió en el vehículo de molienda (75 g) y, opcionalmente, se premezcla con un homogeneizador de rotador de estator. La suspensión resultante se procesó en un procesador M-110P (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1.000, Westwood, MA 02090, EE.UU.) A través de la configuración IXC H30Z (200 µm)-G10Z (87 µm) a 30.000 psi. Se colocó un baño de agua helada alrededor del serpentín de enfriamiento para eliminar el calor generado durante el procesamiento. El procesamiento se repitió a través de varias pasadas (ciclos de procesamiento). El tamaño de partícula D90 cumplió con el objetivo requerido de 0,23 micrones después de aproximadamente 10 pases.

15 **[0116]** La suspensión procesada se caracterizó ensayando la distribución del tamaño de partícula y la microscopía electrónica de transmisión (TEM).

*Distribución de tamaño de partícula*

20 **[0117]** Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron con un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Horiba LA-950 utilizando un 0,1% de polisorbato 80 en una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Los resultados se muestran en la Tabla II y la Figura 2.

**Tabla ii**

Nº de ciclos de procesamiento	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
No procesado	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

35 *Microscopia de electron de transmision (TEM)*

**[0118]** Se colocó una gota de la suspensión procesada (20 pases) sobre una rejilla TEM recubierta y se usó una gota de acetato de uranilo acuoso al 1% para agregar contraste. Esta preparación se secó utilizando una técnica de papel de filtro, se montó en el TEM (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Holanda) y se analizó a 120 kV en condiciones de vacío ultraalto. Las imágenes representativas se muestran en la Figura 3.

**Ejemplo D - Preparación mediante procesamiento de fluido de alto esfuerzo cortante y análisis de suspensión acuosa de clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

45 **[0119]** N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida de clorhidrato (5 g) se suspendió en agua desionizada (100 g) y, opcionalmente, se premezcla con un homogeneizador de rotador de estator. La suspensión resultante se procesó en un procesador M-110P (Microfluidics, 90 Glacier Drive, Suite 1.000, Westwood, MA 02090, EE.UU.) A través de la configuración IXC H30Z (200 µm)-G10Z (87 µm) a 30.000 psi. Se colocó un baño de agua helada alrededor del serpentín de enfriamiento para eliminar el calor generado durante el procesamiento. El procesamiento se repitió a través de varias pasadas (ciclos de procesamiento). El tamaño de partícula D90 cumplió con el objetivo requerido de 0,24 micras después de aproximadamente 10 pases.

55 **[0120]** La suspensión procesada se caracterizó ensayando la distribución del tamaño de partícula y la microscopía electrónica de transmisión (TEM).

*Distribución de tamaño de partícula*

60 **[0121]** Las mediciones del tamaño de partícula se realizaron con un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Horiba LA-950 utilizando un 0,1% de polisorbato 80 en una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Los resultados se muestran en la Tabla III y la Figura 4.

65

Tabla iii

N° de ciclos de procesamiento	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
No procesado	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

*Microscopía de electron de transmisión (TEM)*

[0122] Se colocó una gota de la suspensión procesada (20 pasadas) sobre una rejilla TEM recubierta y se usó una gota de acetato de uranilo acuoso al 1% para agregar contraste. Esta preparación se secó utilizando una técnica de papel de filtro, se montó en el TEM (Philips CB120 BioTwin, Eindhoven, Holanda) y se analizó a 120 kV en condiciones de vacío ultraalto. Las imágenes representativas se muestran en la Figura 5,

**Ejemplo E - Estudio de concentración de tejido ocular de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida en doce semanas después de una administración de dosis intravítrea única en conejos pigmentados**

[0123] Una composición farmacéutica de suspensión acuosa de clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]benzamida se preparó de acuerdo con el Ejemplo B1. La suspensión nominal resultante de 50 mg/ml se diluyó con el vehículo de molienda (preparado de acuerdo con el Ejemplo B1) en formulaciones de dosificación para inyección intravítrea. Cinco conejos machos y hembras holandeses experimentalmente ingenuos, de aproximadamente 5 meses de edad y un peso de 1,6 a 2,2 kilogramos al inicio del estudio se asignaron a los grupos de tratamiento como se muestra en la Tabla iv.

Tabla iv

Grupo	Nivel de dosis* (µg/ojo)	Volumen de dosis (mL/ojo)	Concentración de dosis* (µg/mL)	N° de animales	
				Macho	Hembra
1. Suspensión de baja dosis	15	0,05	300	2	1
2. Suspensión de baja dosis	150	0,05	3000	1	2
* Las concentraciones y los niveles de dosis se expresaron como N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida forma de base libre (el ingrediente activo)					

[0124] A los animales se les administraron dosis intravítreas bilaterales de las formulaciones de suspensión una vez en el Día 1. En el Día 86, se analizaron los humores vítreos y los tejidos de la retina (con coroides) para determinar la concentración de ingrediente activo.

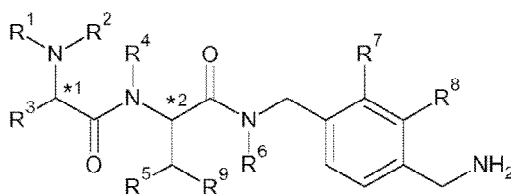
[0125] Las concentraciones de humor vítreo del ingrediente activo fueron significativas en el día 86 para el grupo de dosis alta. Las concentraciones de humor vítreo del ingrediente activo para los animales del grupo de dosis baja en el día 86 variaron de 0,216 a 935 ng/ml. La concentración promedio en el humor vítreo del ingrediente activo para los conejos en dosis altas fue de 27.800 ng/mL y las concentraciones oscilaron entre 2.500 y 56.500 ng/mL. En los grupos de dosis bajas y dosis altas, las concentraciones tisulares promedio de los ingredientes de la retina (con coroides) fueron 1.620 ng/g y 44.500 ng/g, respectivamente.

[0126] Las concentraciones vítreas demuestran la eliminación lenta del ingrediente activo cuando se administra como una composición farmacéutica de suspensión acuosa y los niveles de retina (con coroides) confirman que el ingrediente activo pudo alcanzar los tejidos oculares posteriores.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de suspensión acuosa para administración parenteral que comprende

- 5 (a) uno o más agentes estabilizantes y/o uno o más agentes de tonicidad no iónicos; y  
 (b) un ingrediente activo muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble o insoluble que es un compuesto de fórmula I



(I)

20 en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona de H, alquilo, -COalquilo, -arilo, -COheteroarilo, -CO<sub>2</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>COOR<sup>10</sup>, -

(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo y -SO<sub>2</sub>arilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de H y alquilo;

25 R<sup>3</sup> se selecciona de H, alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>heterocicloalquilo, -

CH(cicloalquilo)<sub>2</sub> y -CH(heterocicloalquilo)<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo, alcoxi y OH;

30 o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, pueden unirse para formar una estructura de azacicicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, CN y halo;

R<sup>9</sup> es arilo o heteroarilo;

R<sup>10</sup> es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f y g son independientemente 1, 2 o 3;

35 \*1 y \*2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

40 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado mono- o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente fusionado a un grupo arilo;

heterocicloalquilo es un anillo mono- o bicíclico saturado, unido a C o unido a N de 3 a 10 miembros, en el que dicho anillo heterocicloalquilo contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, NR<sup>11</sup> y O;

45 alcoxi es un hidrocarburo unido a O lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo unido a O ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sup>11</sup>, flúor y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

50 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub> y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

heteroarilo es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NR<sup>11</sup>, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub> y NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

55 y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es

60 (a) un compuesto seleccionado de:

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;

65 Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético;

(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-

propionamida;  
 (S)-N-(4-Aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-  
 propionamida;  
 5 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-  
 propionamida;  
 (S)-N-(4-Aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-  
 propionamida;  
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-  
 fenilpropionamida;  
 10 Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético;  
 (S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-  
 fenilpropionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;  
 15 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido  
 naftaleno-1-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,4-dicloro-  
 benzamida;  
 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,4-difluoro-  
 benzamida;  
 (R)-2-amino-N-[(1S, 2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-nicotinamida;  
 (2S,3S)-N-(4-Aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-  
 propionamida;  
 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-isonicotinamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-  
 3-carboxílico;  
 30 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-  
 2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido  
 ciclohexanocarboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido  
 isoxazol-5-carboxílico;  
 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-  
 2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido  
 [Ben][b]tiofeno-2-carboxílico;  
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-  
 propionamida;  
 40 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-cloro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-cloro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-trifluorometil-  
 benzamida;  
 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metil-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,4-dicloro-  
 benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;  
 (S)-N-(4-Aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propio-nilamino]-3-fenilo  
 propionamida;  
 50 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,6-dicloro-  
 nicotinamida;  
 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-5,6-dicloro-  
 nicotinamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2,3,6-trifluoro  
 isonicotinamida;  
 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3,3,3-trifluoro  
 propionamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,4-  
 dimetil-tiazol-5-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-  
 tiazol-5-carboxílico;  
 65 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido 3-



- cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;  
 5 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido furano-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;  
 10 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxifenil)-etil]-benzamida;  
 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridina-2-carboxílico;  
 35 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;  
 40 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;  
 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metil-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;  
 50 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;  
 55 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;  
 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;  
 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-cloro-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenilo)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;  
 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metil-

benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-  
 benzamida;

- 5 [[R]-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenilil)-etil]-benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-  
 10 isonicotinamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de 3-metil-  
 15 tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-  
 20 cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-4-metil-  
 benzamida;  
 [[R]-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofeno-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida  
 del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del 3-  
 25 amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofeno-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida  
 del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-3-metil-  
 30 benzamida;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-2-metil-  
 benzamida;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-  
 dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-  
 35 benzamida;  
 [[R]-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [[R]-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del  
 40 ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofeno-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida  
 del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;  
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-feniletil]-metilo-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido  
 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-  
 45 benzamida;  
 [(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del  
 ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico; y  
 N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-  
 50 benzamida;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables; o

(b) N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxifenil)-etil]-benzamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **3.** La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición incluye

(a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y/o

(b) un tensioactivo no iónico, opcionalmente en el que el tensioactivo no iónico es polisorbato 80, o polisorbato 20; y/o

60 (c) uno o más agentes de tonicidad, opcionalmente en los que uno o más agentes de tonicidad es trehalosa o dextrosa.

**4.** La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición incluye partículas de ingrediente activo que tienen un tamaño promedio D50 de 10 nm a 100 µm, opcionalmente de 10 nm a 1.000 nm.

65 **5.** La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición incluye uno o más

agentes estabilizantes y uno o más agentes de tonicidad, opcionalmente en donde

(a) el uno o más agentes estabilizantes se seleccionan de polisorbato 80 o polisorbato 20 y el uno o más agentes de tonicidad se seleccionan de dextrosa y trehalosa; o

5 (b) el uno o más agentes estabilizantes son polisorbato 20 y el uno o más agentes de tonicidad son trehalosa; o  
(c) el uno o más agentes estabilizantes son polisorbato 80 y el uno o más agentes de tonicidad son dextrosa.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición

10 (a) está a un pH de 2 a 10, opcionalmente 4 a 8; y/o  
(b) tiene una osmolaridad de 250 a 350 mOsmol/kg.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el ingrediente activo es

15 (a) cristalino; o  
(b) amorfo.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para

20 (a) administración intravítrea; o  
(b) administración intravenosa.

9. Un proceso para preparar una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

25 (i) proporcionar un ingrediente activo que es un compuesto de fórmula I, como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) proporcionar un vehículo acuoso, en el que el vehículo acuoso comprende un agente estabilizante y/o un agente de tonicidad no iónico, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y

30 (iii) suspender el ingrediente activo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el vehículo acuoso obtenido en la etapa (ii).

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el proceso incluye además la etapa de reducir el tamaño de partícula del ingrediente activo, opcionalmente en el que

35 (a) el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce cuando el ingrediente activo se suspende en el vehículo acuoso; en donde el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce usando un método seleccionado de procesos de precipitación, procesos que usan molienda de bolas húmedas como molienda de perlas o molienda de perlas, o procesos que usan homogeneización a alta presión; o

40 (b) el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce cuando el ingrediente activo se suspende en el vehículo acuoso y en el que el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce usando un procesamiento de fluido de alto esfuerzo cortante; o

(c) el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce en forma seca antes de su suspensión en el vehículo acuoso; en el que el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce utilizando un método seleccionado entre molino de bolas, molino de chorro y molino de rodillo.

45 11. El proceso de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el agente estabilizante es polisorbato 80 o polisorbato 20 y el agente de tonicidad es dextrosa o trehalosa.

50 12. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por calicreína plasmática que comprende la administración parenteral de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 a un mamífero;

55 opcionalmente en donde la enfermedad o afección es agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nepropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, septicemia, hipotensión, cáncer, síndrome de angustia respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de cirugía postoperatoria.

60 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la enfermedad o afección es una permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética o edema macular diabético.

14. La composición farmacéutica para las personas de acuerdo con la reivindicación 12, refuerza las complicaciones microvasculares del estado de enfermedad.

65 15. La composición farmacéutica para los usuarios de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde la administración es

(a) intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, subcutánea, intravenosa o intravítrea; o

(b) intravenosa; o

(c) intravítrea.

5

**16.** La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el método implica

(a) terapia de combinación; o

10 (b) terapia de combinación y tratamiento con láser de la retina

15

20

25

30

35

40

45

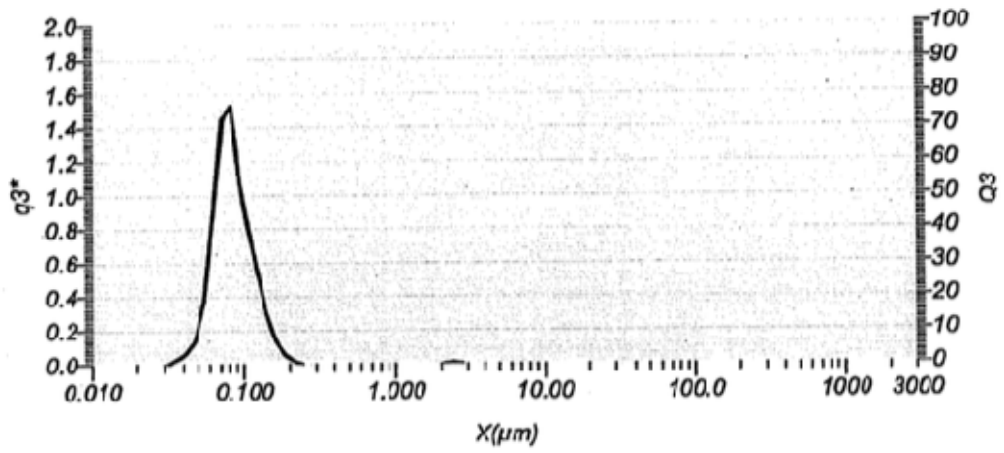
50

55

60

65

Figura 1



Nombre de datos	Tipo de gráfico	Nombre de muestra	Tamaño medio	D10	D90
201210190754548	<input type="checkbox"/>	375-3_36 horas	0.08157(μm)	0.05935(μm)	0.12416(μm)

Figura 2

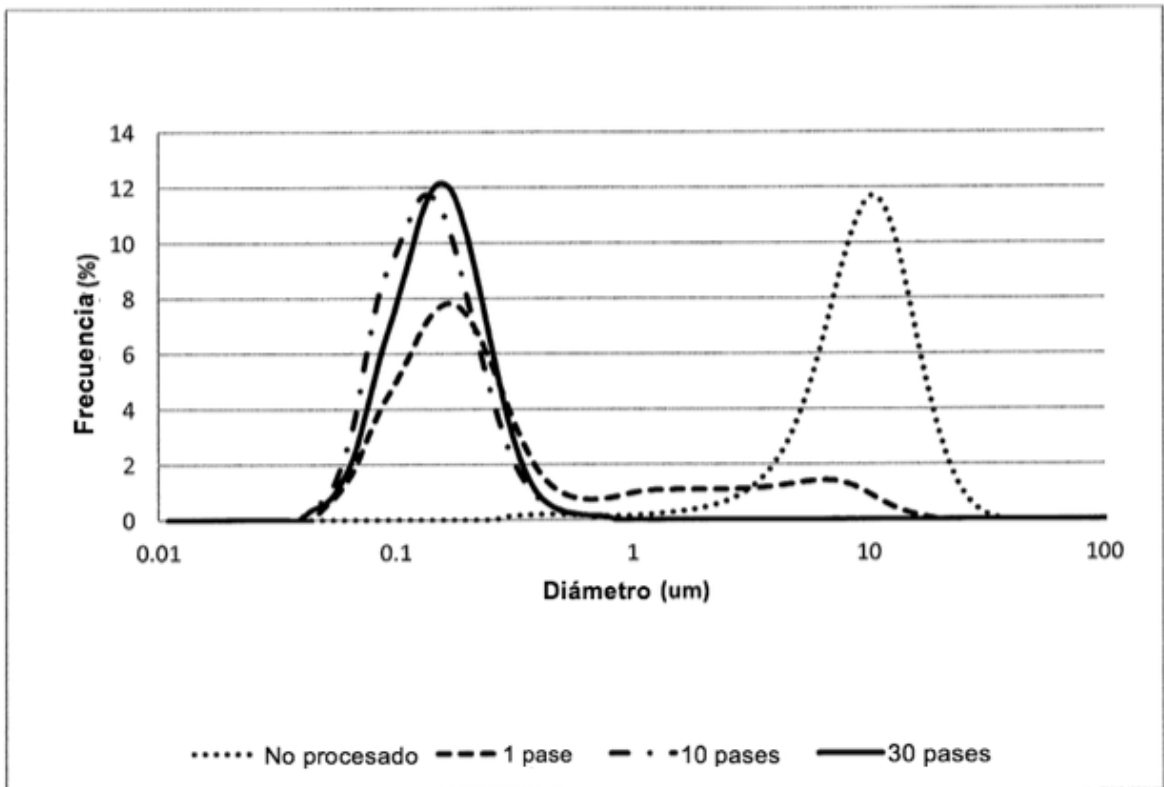


Figura 3

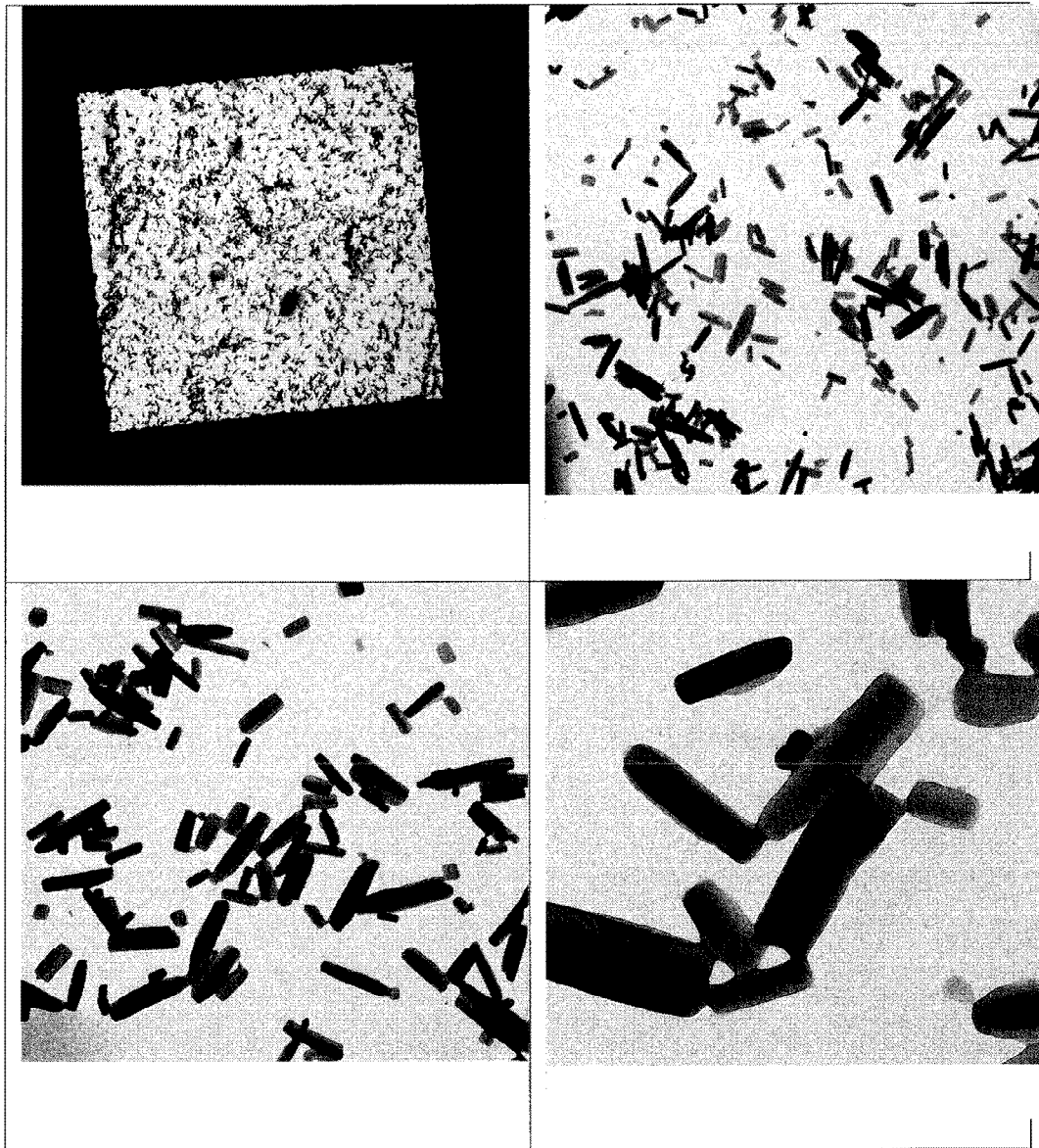


Figura 4

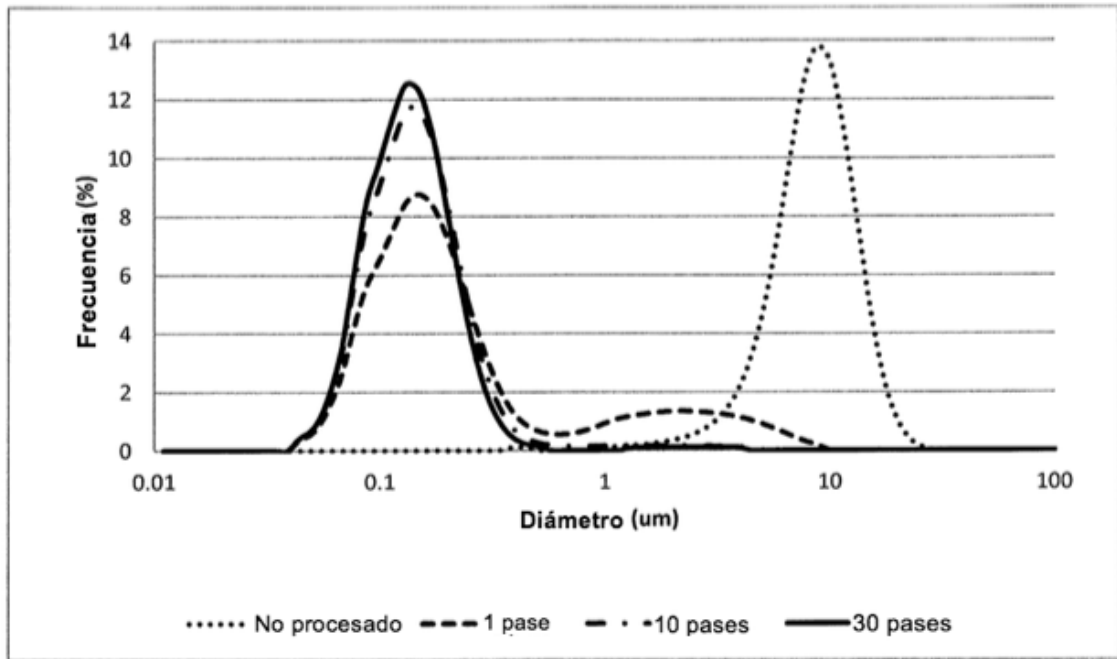




Figura 5

