

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390288** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.16

(22) Дата подачи заявки
2021.07.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(54) **ВОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА P2Y12**

(31) PCT/EP2020/069976

(32) 2020.07.15

(33) EP

(86) PCT/EP2021/069579

(87) WO 2022/013276 2022.01.20

(71) Заявитель:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:

**Бухман Штефан, Фрешар Амандина,
Херрман Шарлиза, Линхарт Селина,
Фон Раумер Маркус, Верк Тобиас**
(CH)

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей антагонист рецептора P2Y12 бутиловый эфир 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты и фармацевтически приемлемый буфер, и к ее применению в качестве лекарственного средства путем парентерального введения.

A1

202390288

202390288

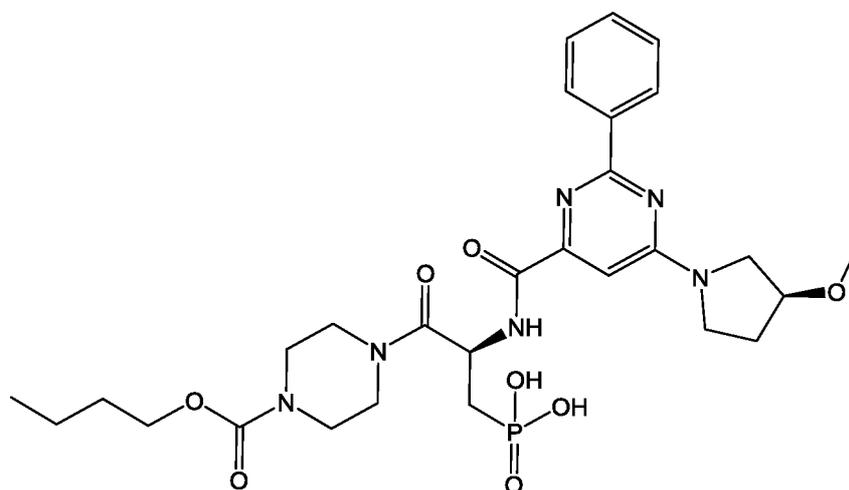
A1

ВОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА P2Y12

5

Настоящее изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей антагонист рецептора P2Y12 бутиловый эфир 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (в дальнейшем СОЕДИНЕНИЕ, также известный как селатогрель) и фармацевтически приемлемый буфер; и к ее применению в качестве лекарственного средства путем парентерального введения (особенно подкожного (п/к) или внутривенного введения).

10



СОЕДИНЕНИЕ

15

Получение и применение в медицине СОЕДИНЕНИЯ описано в WO 2009/069100; WO 2018/055016; WO 2018/167139; Baldoni D и соавт., Clin Drug Investig (2014), 34(11), 807-818; Caroff E и соавт., J. Med. Chem. (2015), 58, 9133-9153; Storey R F и соавт., European Heart Journal, ehz807, doi:10.1093/eurheartj/ehz807; и Sinnaeve P R и соавт., J Am Coll Cardiol (2020), 75 (20), 2588–97 (doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059).

20

Когда целостность сосудов нарушена, циркулирующие тромбоциты прилипают к стенке поврежденного сосуда и агрегируют, образуя пробку, которая изолирует место повреждения, предотвращая потерю крови. Исследования вскрытий показали, что разрыв атеросклеротических бляшек

25

может привести к неконтролируемому образованию тромбоцитарных тромбов и окклюзии сосудов (Davies MJ и соавт. (1986) *Circulation* 73:418-427). Ингибирование агрегации тромбоцитов признано эффективной стратегией предотвращения атеротромботических явлений у пациентов с атеросклеротическим заболеванием коронарного, периферического и цереброваскулярного кровообращения (Davi G и соавт. (2007) *N Engl J Med* 357:2482-2494).

Рецепторы АДФ P2Y₁ и P2Y₁₂ играют критическую роль в активации и агрегации тромбоцитов (Andre P и соавт. (2003) *J Clin Invest* 112:398-406). Ингибирование рецептора P2Y₁₂ является подтвержденной концепцией предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС), что продемонстрировано тиенопиридинами тиклопидин, клопидогрель и прасугрель (Franchi F и соавт. (2015) *Nat Rev Cardiol* 12:30-47). Эти лекарственные средства после метаболической активации необратимо блокируют рецептор P2Y₁₂ и функцию тромбоцитов (Antman EM и соавт. (2004) *Circulation* 110:588-636; Anderson JL и соавт. (2011) *Circulation* 123:e426-579), что приводит к повышению эффективности и усилению кровотечения (Wiviott SD и соавт. (2007) *Circulation* 116:2923-2932). В исследованиях с использованием мышей с нокаутом P2Y₁₂ было показано, что клопидогрель и прасугрель вызывали большую кровопотерю после разрезания хвоста по сравнению с носителем, что указывает на то, что повышенная кровопотеря может быть связана с нецелевыми эффектами тиенопиридинов (Andre P и соавт. (2011) *J Pharmacol Exp Ther* 338:22-30).

Доклинические исследования с тикагрелором, антагонистом P2Y₁₂ прямого действия и обратимого связывания, продемонстрировали более широкое терапевтическое окно на моделях тромбоза у крыс и собак по сравнению с клопидогрелем (van Giezen JJ и соавт. (2009) *Thromb Res* 124:565-571; Becker RC и соавт. (2010) *Thromb Haemost* 103:535-544). Утверждалось, что это различие может быть объяснено обратимостью связывания тикагрелора с P2Y₁₂. У пациентов тикагрелор достиг большей степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, чем клопидогрель (Husted S и соавт. (2006) *Eur Heart J* 27:1038-1047; Cannon CP и соавт. (2010) *Lancet* 375:283-293) и в опорном исследовании III фазы (PLATO) у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом тикагрелор продемонстрировал более высокую

эффективность и не имел существенной разницы в риске больших кровотечений по сравнению с клопидогрелем. Однако для тикагрелора сообщалось о значительном увеличении фатальных внутричерепных кровотечений и больших или малых кровотечений в соответствии с критериями исследования (Wallentin L и соавт. (2009) *N Engl J Med* 361:1045-1057). Было описано, что СОЕДИНЕНИЕ вызывает значительно меньшую кровопотерю, чем тикагрелор, при эквивалентной антитромботической эффективности у крыс (Rey M и соавт. (2017) *Pharma Res Per*, 5(5), e00338 (doi: 10.1002/prp2.338)).

Несколько исследований подтвердили преимущество более раннего введения ингибиторов функции тромбоцитов, например ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), особенно у пациентов, поступивших вскоре после появления симптомов (Van't Hof AW и соавт. (2008) *Lancet* 372:537-546; Herrmann HC и соавт. (2009) *JACC Cardiovasc Interv* 2:917-924; ten Berg JM и соавт. (2010) *J Am Coll Cardiol* 55:2446-2455). Кроме того, различные исследования и метаанализы показали, что предварительное лечение клопидогрелем у пациентов с STEMI может снизить частоту ишемических событий без избыточного кровотечения (Sabatine MS и соавт. (2005) *JAMA* 294:1224-1232; Bellemain-Appaix A и соавт. (2012) *JAMA* 308:2507-2516; Zeymer U и соавт. (2012) *Clin Res Cardiol* 101:305-312). Однако эффективность клопидогреля ограничена его медленным началом действия и переменным ответом (Oliphant CS и соавт. (2016) *J Pharm Pract* 29:26-34). Сообщалось, что пероральные антагонисты рецепторов P2Y₁₂ тикагрелор и прасугрель ингибируют функцию тромбоцитов менее чем за 1 час (Storey RF и соавт. (2010) *J Am Coll Cardiol* 56:1456-1462; Wiviott SD и соавт. (2007) *Circulation* 116:2923-2932). Тем не менее, противоречивые исследования показали, что полный эффект прасугреля или тикагрелора на функцию тромбоцитов у пациентов с STEMI может занять несколько часов (Alexopoulos D и соавт. (2012) *Circ Cardiovasc Interv* 5:797-804; Valgimigli M и соавт. (2012) *JACC Cardiovasc Interv* 5:268-277; Parodi G и соавт. (2013) *J Am Coll Cardiol* 61:1601-1606; Montalescot G и соавт. (2014) *N Engl J Med* 371:2339). Действительно, в клиническом исследовании ATLANTIC (Montalescot G и соавт. (2013) *N Engl J Med* 369:999-1010) было обнаружено, что две сопутствующие первичные конечные точки существенно не различались между группой пациентов с текущим STEMI, у которых получили раннее догоспитальное

лечение (в машине скорой помощи) пероральным тикагрелором и группу, которая получила лечение только позже в больнице (в катетеризационной лаборатории). Двумя первичными конечными точками были (i) доля пациентов, у которых не было разрешения подъема сегмента ST на 70 % или более до
5 чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и (ii) доля пациентов, у которых не был проведен тромболизис при инфаркте миокарда 3 степени течения в инфаркт-зависимой артерии при первичной ангиографии. Montalescot и соавт. заявили, что помимо чрезвычайно короткого времени до ЧКВ в этом исследовании «еще одно потенциальное ограничение связано с замедленным
10 всасыванием перорально вводимых антагонистов рецептора P2Y₁₂» и что «начало действия могло быть дополнительно отсрочено при совместном введении морфина у половины исследуемой популяции». Таким образом, существует острая потребность в варианте лечения, приводящем к быстрому и сильному ингибированию агрегации тромбоцитов у пациентов, например, с
15 острыми коронарными синдромами, при котором ингибирование агрегации тромбоцитов достигается как можно раньше после появления сердечных симптомов.

Было обнаружено, что эта потребность в быстром и сильном ингибировании агрегации тромбоцитов может быть удовлетворена подкожным
20 введением СОЕДИНЕНИЯ пациенту, особенно если СОЕДИНЕНИЕ вводится пациентом или его родственником уже до прибытия бригады скорой медицинской помощи. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 48 здоровых добровольцев было обнаружено, что среднее время достижения максимальной
25 концентрации СОЕДИНЕНИЯ в плазме составляет всего T_{max} = 0,5 часа после подкожного введения в дозах от 1 мг до 8 мг, и T_{max} = 0,75 часа при дозах 16 мг и 32 мг (WO 2018/167139, таблица 2, страница 33; Juif и соавт., J. Clin. Pharmacol. (2019) 59(1), 123-130). Что еще более важно, фармакодинамический эффект ингибирования агрегации тромбоцитов более чем на 85 % наблюдался
30 уже через 15 минут после подкожного введения Соединения 1 в дозах 8 мг, 16 мг и 32 мг (WO 2018/167139, таблица 3, страница 34). Быстрое начало фармакодинамического эффекта было подтверждено в клиническом исследовании у 47 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (Sinnaeve P R и соавт., J Am Coll Cardiol (2020), 75 (20), 2588–97

(doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059)). Авторы делают заключение: «Однократное подкожное введение селатогреля пациентам с ОИМ было безопасным и индуцировало выраженный, быстрый и дозозависимый антитромбоцитарный ответ».

5 Чтобы быть подходящей для формы подкожного введения, фармацевтическая композиция, содержащая СОЕДИНЕНИЕ, должна быть достаточно стабильной в течение по меньшей мере 12 месяцев (особенно по
10 меньшей мере 18 месяцев и особенно по меньшей мере 24 месяцев) при хранении приблизительно при комнатной температуре. К сожалению, было обнаружено, что растворы СОЕДИНЕНИЯ в воде при более низких значениях рН недостаточно стабильны. Например, раствор СОЕДИНЕНИЯ (32 мг/мл) в воде при рН 7 (отрегулированном водным раствором NaOH) содержал только 33,5 % СОЕДИНЕНИЕ, но 65,2 % (R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановой кислоты (в
15 дальнейшем СОЕДИНЕНИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ) при хранении при 60 °С в течение 1 недели (98,6 % СОЕДИНЕНИЕ при $t = 0$, т.е. сразу после приготовления раствора). Количество СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ снизилось до 24,4 % и 10,0 % для соответствующих водных растворов, хранившихся в тех же условиях, но доведенных до рН 8,0 и 9,0 соответственно. Кроме того, было обнаружено,
20 что значение рН небуферизованного водного раствора СОЕДИНЕНИЯ со скорректированным рН изменилось с рН 9,0 до рН 8,5 после хранения раствора в течение 2 дней при 70 °С.

Описание фигур:

25 На Фиг. 1 показано изображение, полученное с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), внутренней части цилиндра стеклянного шприца при двух различных увеличениях. Отображаемая область внутренней части цилиндра находилась в контакте с водной фармацевтической композицией, содержащей буфер борной кислоты, в течение 6 дней при 70 °С.

30 На Фиг. 2 показано изображение, полученное с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) внутренней части цилиндра стеклянного шприца при двух различных увеличениях. Отображаемая область внутренней части цилиндра находилась за пределами области, контактировавшей с водной фармацевтической композицией, содержащей буфер борной кислоты, в течение 6 дней при 70 °С.

Описание изобретения:

Неожиданно было обнаружено, что стабильность водного раствора СОЕДИНЕНИЯ может быть значительно улучшена за счет буферизации раствора при значении рН 8,2 или выше.

5 1) Первый вариант осуществления относится к водной фармацевтической композиции, содержащей:

- бутиловый эфир 4-((R)-2-{{[6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты (СОЕДИНЕНИЕ);

10 • фармацевтически приемлемый буфер и
• воду;

при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение рН от 8,2 до 12,0.

15 Следует понимать, что СОЕДИНЕНИЕ можно использовать при приготовлении водной фармацевтической композиции в любой форме. Например, СОЕДИНЕНИЕ можно использовать в любой аморфной или кристаллической форме, в безводной форме или в форме гидрата или фармацевтически приемлемого сольвата, в форме свободного соединения (т.е. в несольевой форме), в форме фармацевтически приемлемой соли или в любой смеси таких форм. В предпочтительном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ
20 используют при приготовлении водной фармацевтической композиции в форме гидрохлоридной соли (особенно в полиморфной форме, раскрытой в WO 2018/055016). В другом предпочтительном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ используют при приготовлении водной фармацевтической
25 композиции в форме динатриевой соли. В еще одном предпочтительном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ используют при приготовлении водной фармацевтической композиции в форме свободного соединения (несольевая форма). Предпочтительно, чтобы СОЕДИНЕНИЕ или его фармацевтически приемлемая соль использовали в приготовлении данных фармацевтических
30 композиций в основном в чистом виде. Количество СОЕДИНЕНИЯ может быть отрегулировано с учетом фактической химической чистоты или наличия формы соли и/или сольвата или гидрата СОЕДИНЕНИЯ.

Кроме того, следует понимать, что значение рН водной фармацевтической композиции можно довести до целевого значения с помощью фармацевтически

приемлемого основания. Фармацевтически приемлемое основание, используемое при приготовлении водной фармацевтической композиции, может быть фармацевтически приемлемым сильным основанием, фармацевтически приемлемым слабым основанием, отличным от основного компонента фармацевтически приемлемого буфера, или основным компонентом фармацевтически приемлемого буфера, используемого в водной фармацевтической композиции. Понятно, что основной компонент фармацевтически приемлемого буфера может быть по существу в чистом виде или в смеси с кислым компонентом фармацевтически приемлемого буфера, где соотношение между основным и кислым компонентами достаточно велико для регулирования значения рН водной фармацевтической композиции до целевого значения. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемое основание представляет собой фармацевтически приемлемое сильное основание или основной компонент фармацевтически приемлемого буфера, который используют в водной фармацевтической композиции. В наиболее предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемое основание представляет собой фармацевтически приемлемое сильное основание (особенно гидроксид натрия). Для регулирования значения рН водной фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое основание можно использовать в основном в чистом виде без растворителя или в виде раствора в фармацевтически приемлемом растворителе или смеси растворителей (особенно раствор в воде). В наиболее предпочтительном варианте в качестве фармацевтически приемлемого основания используют раствор гидроксида натрия в воде.

Только в том случае, если значение рН водной фармацевтической композиции перед доведением рН выше целевого значения рН, для доведения рН можно использовать фармацевтически приемлемую кислоту, особенно фармацевтически приемлемую сильную кислоту, такую как водный раствор хлористоводородной кислоты.

В данной области техники известно, что значение рН водной фармацевтической композиции может меняться со временем, особенно при хранении в течение одного или нескольких лет. Таким образом, если водная фармацевтическая композиция описана и/или заявлена как имеющая значение рН между конкретным нижним пределом и конкретным верхним пределом, это

означает, что значение рН водной фармацевтической композиции находится в заданном диапазоне, определяемом конкретным нижним пределом и конкретным верхним пределом по меньшей мере сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов в водную фармацевтическую композицию). Предпочтительно значение рН остается в заданном диапазоне, определяемом конкретным нижним пределом и конкретным верхним пределом, в течение по меньшей мере 6 месяцев (предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев и наиболее предпочтительно по меньшей мере 18 месяцев) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции.

Термин «фармацевтически приемлемый буфер» относится к смеси слабого основания Бренстеда (основной компонент фармацевтически приемлемого буфера) и его конъюгированной кислоты (кислотный компонент фармацевтически приемлемого буфера), где как слабое основание, так и конъюгированная кислота проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Слабое основание может быть неорганическим или органическим основанием и может быть в форме нейтральной молекулы или в форме соли, содержащей протонируемый анион. Во избежание сомнений, в настоящей заявке борная кислота понимается как слабая кислота Бренстеда, и, таким образом, буфер на основе борной кислоты включен в определение фармацевтически приемлемого буфера. Фармацевтически приемлемый буфер выбирают из группы фармацевтически приемлемых буферов со значением рКа в воде при 25 °С в диапазоне целевого значения рН $\pm 1,5$ ($pH - 1,5 \leq pKa \leq pH + 1,5$); предпочтительными являются фармацевтически приемлемый буфер со значением рКа в воде при 25 °С в диапазоне целевого значения рН ± 1 ($pH - 1 \leq pKa \leq pH + 1$). Например, если целевым значением для водной фармацевтической композиции является рН=9,0, фармацевтически приемлемый буфер выбирают из фармацевтически приемлемого буфера со значением рКа в воде при 25 °С в диапазоне от 7,5 до 10,5 (и предпочтительно от 8,0 до 10,0). Примерами фармацевтически приемлемого буфера являются аммиачный буфер, буфер с борной кислотой, карбонатный буфер, фосфатный буфер, аргининовый буфер, глициновый буфер, гистидиновый буфер, меглюминовый буфер (также известный как N-метил-D-глюкаминоновый буфер), 2-аминоэтанольный буфер (также известный как моноэтаноламиновый буфер), бис(2-

гидроксиэтил)аминовый буфер (также известный как диэтаноламиновый буфер) и трис(гидроксиметил)аминометановый буфер (также известный как трометаминовый или буфер Tris). Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемый буфер отличался от фосфатного буфера. Наиболее предпочтительными являются буфер на основе борной кислоты и буфер на основе аргинина.

Фармацевтически приемлемый буфер может быть получен из: хлорида аммония, бромида аммония или аммиака (например, в виде раствора в воде) для аммиачного буфера; борной кислоты или тетрабората натрия для буфера борной кислоты; гидрокарбоната натрия или карбоната натрия для карбонатного буфера; дигидрофосфата натрия или гидрофосфата динатрия для фосфатного буфера; аргинина или гидрохлорида аргинина для аргининового буфера; глицина или гидрохлорида глицина для глицинового буфера; гистидина или гидрохлорида гистидина для гистидинового буфера; N-метил-D-глюкамина или гидрохлорида N-метил-D-глюкамина для меглюминового буфера; 2-аминоэтанола или гидрохлорида 2-аминоэтанола для 2-аминоэтанольного буфера; бис(2-гидроксиэтил)амин или гидрохлорида бис(2-гидроксиэтил)амин для бис(2-гидроксиэтил)аминового буфера; трис(гидроксиметил)аминометана или гидрохлорида трис(гидроксиметил)аминометана для трис(гидроксиметил)аминометанового буфера; или из любого другого подходящего исходного вещества.

Понятно, что любая ссылка на одну из аминокислот аргинина или гистидина относится к соответствующей аминокислоте в ее D-форме, ее L-форме или любой их смеси (включая рацемическую смесь), и особенно к соответствующей аминокислоте в ее энантиомерно по существу чистой L-форме.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют необходимую биологическую активность соответствующего соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают в себя неорганические или органические соли присоединения кислоты и/или основания, в зависимости от наличия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для ссылки см., например, «Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use», P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) и «Pharmaceutical Salts and Co-crystals», Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).

Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью Соединения является гидрохлоридная соль Соединения (кислотно-аддитивная соль). Другими предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями Соединения являются соли Соединения с щелочными и щелочноземельными металлами (основно-аддитивные соли); особенно натриевые и калиевые соли, а именно натриевые соли Соединения. Понятно, что в соли присоединения основания один или оба кислотных протона Соединения могут быть заменены катионами основания. Наиболее предпочтительной основно-аддитивной солью Соединения является динатриевая соль Соединения.

В контексте регулирования значения рН водной фармацевтической композиции термин «фармацевтически приемлемое основание» относится к основанию Бренстеда, продукты реакции которого в результате регулирования значения рН (например, натриевая соль и вода, если в качестве основания используют гидроксид натрия) проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Термин «фармацевтически приемлемое сильное основание» относится к «фармацевтически приемлемому основанию», которое полностью или почти полностью ионизируется или диссоциирует при растворении в воде. Примерами фармацевтически приемлемых сильных оснований являются соли гидроксидов щелочных или щелочноземельных металлов; особенно гидроксид натрия или гидроксид калия; и особенно гидроксид натрия.

Сольват Соединения является «фармацевтически приемлемым сольватом», если растворитель, образующий сольват, проявляет минимальные нежелательные токсикологические эффекты.

Термин «целевое значение» по отношению к значению рН водной фармацевтической композиции (или, альтернативно, «целевое значение рН») означает значение рН, до которого следует довести водную фармацевтическую композицию. Предпочтительно значение рН водной фармацевтической композиции сразу после ее окончательного приготовления равно целевому значению.

Термин «по существу», например, при использовании в таком термине, как «по существу чистый», в контексте настоящего изобретения понимаю, в частности, как означающий, что соответствующая композиция/компонент/

соединение/стереоизомер и т.д. состоит в количестве по меньшей мере 90, в частности по меньшей мере 95 и, в частности, по меньшей мере 99 процентов по массе соответствующей чистой композиции/компонента/соединения/стереоизомера и т.д. В частности, термин «состоящий по существу из»
5 понимают в контексте настоящего изобретения как означающий, что соответствующая композиция состоит в количестве по меньшей мере 90, в особенности, по меньшей мере 95, а именно по меньшей мере 99, и в частности в количестве 100 процентов по массе (т.е. в значении «состоит из») соответствующей композиции в количествах, явно указанных в
10 соответствующем варианте осуществления.

Общий массовый процент водной фармацевтической композиции, как определено в варианте осуществления 1) и вариантах осуществления 2) - 60) ниже, составляет 100.

Во избежание каких-либо сомнений, хорошо известно, что
15 фармацевтические композиции, как определено в вариантах осуществления 1) и 2) - 6) и 10) - 60), могут дополнительно содержать дополнительные обычные ингредиенты и/или добавки, которые можно использовать отдельно или в комбинации.

Делается ссылка на обширные литературные источники по этому вопросу
20 для этих и других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и процедур, упомянутых в настоящей заявке, см., например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание, Pharmaceutical Press 2006; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005), часть 5, «Pharmaceutical Manufacturing» [опубликовано Lippincott
25 Williams & Wilkins]; и Nema, Brendel, Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech (2011), 65, 287-332.

Примерами таких обычных ингредиентов или добавок являются модификаторы тоничности, такие как соли (например, NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂).
30 Другими обычными ингредиентами или добавками являются, например, противомикробные консерванты, такие как используемые, например, в бактериостатической воде для инъекций. Например, бензиловый спирт.

Понятно, что водная фармацевтическая композиция может дополнительно содержать до 20 мас. % (особенно до 10 мас. % и особенно до 5 мас. %)

фармацевтически приемлемого растворителя или смеси фармацевтически приемлемых растворителей. Термин «фармацевтически приемлемый растворитель» относится к растворителю, который проявляет минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Типичными примерами фармацевтически приемлемых растворителей являются полиэтиленгликоль, полисорбат, DMSO и NMP. В предпочтительном варианте осуществления водная фармацевтическая композиция не содержит кроме воды фармацевтически приемлемого растворителя (кроме следовых количеств остаточного растворителя, присутствующего в ингредиенте, используемом при 5 10 приготовлении водной фармацевтической композиции).

Термин «фармацевтическая композиция» взаимозаменяем с термином «состав».

Если не используют в отношении температур, термин «приблизительно», помещенный перед числовым значением «X», относится в настоящей заявке к 15 интервалу, простирающемуся от X минус 10 % от X до X плюс 10 % от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5 % от X до X плюс 5 % от X (где понятно, что нижний предел равен или превышает 0 %, а верхний предел равен или ниже 100 %). В конкретном случае температур термин «приблизительно», помещенный перед температурой «Y», относится в 20 настоящей заявке к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C; и предпочтительно до интервала от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Всякий раз, когда слово «между» или «до» используют для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного 25 диапазона явно раскрыты и включены в диапазон. Например: если значение pH описано как находящееся в диапазоне от 8,2 до 12,0 (или от 8,2 до 12,0), это означает, что в диапазон включены конечные точки от 8,2 до 12,0; или если переменная определена как целое число от 1 до 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

30 Выражение «мас. %» (или % (мас./мас.)) относится к массовым процентам по отношению к общей массе рассматриваемой композиции. Если явно не указано иное, рассматриваемая общая масса представляет собой общую массу водной фармацевтической композиции. В случае, если определенное значение указано в %, при отсутствии дополнительных указаний такое значение относится

к мас. %. Выражение (мас./мас.), относящееся к соотношению, относится к массовому соотношению соответствующих компонентов.

Далее представлены дополнительные варианты осуществления изобретения:

5 2) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей:

- СОЕДИНЕНИЕ в количестве от 0,1 до 20 мас. %;
- фармацевтически приемлемый буфер; и
- воду;

10 при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение рН от 8,5 до 11,0.

3) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 2), при этом сумма количества СОЕДИНЕНИЯ,
15 количества фармацевтически приемлемого буфера и количества воды составляет по меньшей мере 80 мас. % водной фармацевтической композиции.

4) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 2), при этом сумма количества СОЕДИНЕНИЯ,
20 количества фармацевтически приемлемого буфера и количества воды составляет по меньшей мере 90 мас. % водной фармацевтической композиции.

5) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 2), при этом сумма количества СОЕДИНЕНИЯ,
25 количества фармацевтически приемлемого буфера и количества воды составляет по меньшей мере 95 мас. % водной фармацевтической композиции.

6) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 2), при этом сумма количества СОЕДИНЕНИЯ,
30 количества фармацевтически приемлемого буфера и количества воды составляет по меньшей мере 98 мас. % водной фармацевтической композиции.

7) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), состоящей, по существу, из:

- СОЕДИНЕНИЯ в количестве от 0,1 до 20 мас. %;

- фармацевтически приемлемого буфера;

- воды; и

• обязательно неорганической соли щелочного металла или щелочноземельного металла (предпочтительно лития, натрия, калия, магния или кальция и наиболее предпочтительно натрия или калия);

при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение pH от 8,5 до 11,0.

Термин «необязательно», используемый в контексте обязательно присутствующего наполнителя, такого как неорганическая соль, означает, что наполнитель может отсутствовать или присутствовать в водной фармацевтической композиции.

8) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 1), состоящей, по существу, из:

- СОЕДИНЕНИЯ в количестве от 0,7 до 7,0 мас. %;

• фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из буфера с борной кислотой или аргининового буфера;

- воды; и

• обязательно неорганической соли щелочного металла или щелочноземельного металла (предпочтительно лития, натрия, калия, магния или кальция и наиболее предпочтительно натрия или калия);

при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение pH от 8,7 до 9,5.

9) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 6), при этом фармацевтическая композиция может быть получена путем:

• добавления гидрохлорида бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфонопропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты к раствору аргинина или борной кислоты и обязательно хлорида натрия в воде; и

- добавления водного раствора фармацевтически приемлемого сильного основания (особенно гидроксида натрия) до достижения целевого значения рН от 8,2 до 12,0.;

при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в конечной фармацевтической композиции составляет от 0,1 мас. % до 20 мас. %.

10) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 3) - 6), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ составляет от 0,1 мас. % до 20 мас. %.

10 11) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ составляет от 0,7 мас. % до 7,0 мас. %. Нижние пределы количества СОЕДИНЕНИЯ составляют 0,7 мас. %, 1,0 мас. % и 2,0 мас. %, верхние пределы составляют 7,0 мас. %, 5,0 мас. % и 4,0 мас. %. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации. Предпочтительное количество СОЕДИНЕНИЯ составляет от 1,0 мас. % до 5,0 мас. %.

20 12) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ составляет от 2,4 мас. % до 3,8 мас. %.

25 13) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) или 3) - 6), при этом массовая концентрация СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции составляет от 6 мг/мл до 60 мг/мл, предпочтительно от 15 мг/мл до 45 мг/мл и наиболее предпочтительно от 25 мг/мл до 40 мг/мл.

30 14) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), при этом массовая концентрация СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции составляет приблизительно 32 мг/мл.

15) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1) - 7) или 10) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер имеет значение рКа в воде при 25 °С от 8,0 до 11,0. Нижние пределы значения рКа составляют 8,0, 8,5 и 8,8, верхние пределы составляют 11,0, 10,0 и 9,5. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с
5 каждым верхним пределом. Следовательно, в данном случае должны быть раскрыты все комбинации. Кроме того, следует понимать, что в случае ди- или трипротонной кислоты только одно из двух или трех значений рКа должно находиться в вышеуказанном диапазоне.

16) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной
10 фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7) или 10) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер имеет значение рКа в воде при 25 °С от 8,8 до 9,5.

17) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной
15 фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7) или 10) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер выбран из аммиачного буфера, буфера борной кислоты, карбонатного буфера, фосфатного буфера, аргининового буфера, глицинового буфера, гистидинового буфера, меглюминового буфера или
20 трис(гидроксиметил)аминометанового буфера (предпочтительно из аммиачного буфера, буфера борной кислоты, карбонатного буфера, аргининового буфера, глицинового буфера, гистидинового буфера, меглюминового буфера или трис(гидроксиметил)аминометанового буфера).

18) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной
25 фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер выбран из буфера борной кислоты или аргининового буфера (предпочтительно буфера борной кислоты или L-аргининового буфера).

19) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной
30 фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер представляет собой буфер борной кислоты.

20) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер представляет собой аргининовый буфер.

21) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), при этом фармацевтически приемлемый буфер представляет собой L-аргининовый буфер.

Термин «L-аргининовый буфер» относится к аргининовому буферу, при этом энантиомерное соотношение между L-формой и D-формой составляет по меньшей мере 90/10, предпочтительно по меньшей мере 95/5, более предпочтительно по меньшей мере 99/1 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,9/0,1.

22) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 21), при этом молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляет от 10 ммоль/л до 300 ммоль/л. Нижние пределы молярной концентрации фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляют 10 ммоль/л, 25 ммоль/л и 40 ммоль/л, верхние пределы составляют 300 ммоль/л, 200 ммоль/л и 100 ммоль/л. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

Термин «молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера» относится к сумме молярных концентраций всех различных протонированных и депротонированных компонентов буферной системы в соответствующей водной фармацевтической композиции. «Молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера» может быть рассчитана путем деления количества добавляемого буферного компонента во время приготовления водной фармацевтической композиции (в молях) на общий объем окончательно приготовленной водной фармацевтической композиции (в литрах). В конкретном случае монопротонного буфера термин «молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера» относится к сумме молярной концентрации основного компонента фармацевтически приемлемого буфера и молярной концентрации кислого компонента фармацевтически приемлемого буфера в соответствующей водной фармацевтической композиции.

Предпочтительно, чтобы буферная емкость фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляла от 10 мМ/рН до 170 мМ/рН. Нижние пределы буферной емкости составляют 10 мМ/рН, 15 мМ/рН и 20 мМ/рН; верхние пределы составляют 170 мМ/рН, 100 мМ/рН и 60 мМ/рН.

5 Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации. Предпочтительно буферная емкость составляет от 20 мМ/рН до 60 мМ/рН.

10 23) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 21), при этом молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляет от 25 ммоль/л до 200 ммоль/л.

15 24) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 21), при этом молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляет от 40 ммоль/л до 100 ммоль/л.

20 25) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 21), при этом молярная концентрация фармацевтически приемлемого буфера в водной фармацевтической композиции составляет приблизительно 60 ммоль/л.

25 26) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 25), при этом вода представляет собой воду для инъекций (ВДИ), стерильную воду для инъекций (СВДИ) или бактериостатическую воду для инъекций (БВДИ).).

30 27) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 25), при этом вода представляет собой воду для инъекций (ВДИ).

28) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 7) или 9) - 27), при этом водная фармацевтическая

композиция имеет значение рН от 8,5 до 11,0. Нижние пределы значения рН водной фармацевтической композиции составляют 8,5, 8,7 и 8,9; верхние пределы составляют 11,0, 9,5 и 9,3. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

29) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 27), при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение рН от 8,7 до 9,5.

30) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 27), при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение рН от 8,9 до 9,3.

31) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 30), при этом неорганическая соль, если она присутствует, выбрана из солей формулы MX , где M представляет собой литий, натрий или калий, а X представляет собой хлор или бром; или MX_2 , при этом M представляет собой магний или кальций и X представляет собой хлор или бром.

32) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 30), при этом неорганическая соль, если она присутствует, выбрана из хлорида натрия, хлорида калия, хлорида магния, хлорида кальция или любой их смеси (и предпочтительно хлорида натрия, хлорида калия или любой их смеси; и наиболее предпочтительно хлорида натрия).

33) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 30), при этом водная фармацевтическая композиция содержит хлорид натрия.

Неорганическую соль (особенно хлорид натрия) используют для доведения осмоляльности водной фармацевтической композиции до значения ≥ 230 мОсм/кг и, в частности, до значения от 230 мОсм/кг до 1000 мОсм/кг. Нижние пределы осмоляльности водной фармацевтической композиции составляют 230 мОсм/кг, 250 мОсм/кг и 270 мОсм/кг; верхние пределы составляют 1000

мОсм/кг, 500 мОсм/кг и 330 мОсм/кг. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации. Предпочтительно осмоляльность составляет от 270 мОсм/кг до 330 мОсм/кг.

5 34) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 33), при этом водная фармацевтическая композиция находится в емкости.

10 35) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 34), при этом емкость выбирают из флакона, ампулы, картриджа или шприца.

 36) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 34), при этом емкость представляет собой шприц.

15 37) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 34) - 36), при этом емкость представляет собой стеклянную емкость (предпочтительно стеклянный шприц).

20 38) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 34) - 37), при этом емкость имеет внутренний объем от 0,1 мл до 5,0 мл. Нижние пределы внутреннего объема составляют 0,1 мл, 0,3 мл, 0,5 мл и 0,8 мл, верхние пределы составляют 5,0 мл, 3,0 мл, 2,3 мл и 1,0 мл. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним
25 пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

 39) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 34) - 37), при этом емкость имеет внутренний объем от 0,5 мл до 2,3 мл.

30 40) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 34) - 39), при этом количество водной фармацевтической композиции в емкости соответствует количеству разовой дозы.

Термин «разовая доза» означает количество водной фармацевтической композиции, которое вводят и/или должны вводить пациенту в виде однократной дозы.

5 Термин «соответствует» при использовании в контексте «соответствует количеству разовой дозы» означает, что количество водной фармацевтической композиции равно количеству стандартной дозы плюс небольшая добавка для компенсации потери водного раствора фармацевтической композиции во время введения, причем такая потеря вызвана, например, мертвым объемом соответствующего инъекционного устройства (например, шприца,
10 автоинъектора, медицинского насоса и т.п.).

41) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 40), при этом объем водной фармацевтической композиции в емкости составляет от 0,1 мл до 3,0 мл. Нижние пределы объема водной фармацевтической композиции в емкости составляют 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл и 0,4 мл, верхние пределы составляют 3,0 мл, 1,5 мл, 1,0 мл и 0,7 мл. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

42) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 40), при этом объем водной фармацевтической композиции в емкости составляет от 0,3 мл до 1,0 мл (предпочтительно от 0,4 мл до 0,7 мл).

43) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 40) - 42), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции в емкости составляет от 4,0 мг до 32,0 мг. Нижние пределы количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции в емкости составляют 4,0 мг, 7,0 мг, 10,0 мг и 14,0 мг, верхние пределы составляют 32,0 мг, 28,0 мг, 24,0 мг и 20,0 мг. Следует понимать, что
25 каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

44) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов

осуществления 40) - 42), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции в емкости составляет от 14,0 мг до 20,0 мг.

5 45) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с одним из вариантов осуществления 34) - 39), при этом количество водной фармацевтической композиции в емкости соответствует двум или большему количеству (максимум до десяти) разовых доз (предпочтительно от двух до пяти и наиболее предпочтительно двум или трем разовым дозам).

10 46) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 34) - 45), при этом емкость вводится в автоинъекционное устройство (предпочтительно шприц-ручку).

15 47) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 46), при этом водная фармацевтическая композиция представляет собой эмульсию, суспензию или раствор.

20 48) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 46), при этом водная фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

25 49) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 48), при этом водная фармацевтическая композиция является стерильной.

50) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 49), при этом водная фармацевтическая композиция является апиrogenной.

30 51) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 1 года при 25 °C составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества

СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

5 52) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 2 лет при 25 °С составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и
10 наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

15 53) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 3 лет при 25 °С составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и
20 наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

25 54) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 18 месяцев при 30 °С составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и
30 наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

55) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 2 лет при 30 °С составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

56) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 50), при этом количество СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 6 месяцев при 2 °С до 8 °С (в особенности 5 °С) и впоследствии в течение 2 лет при 25 °С составляет по меньшей мере 80 % (предпочтительно по меньшей мере 85 % и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 %) от количества СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции сразу (например, через 1 час или 2 часа) после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции (т.е. после добавления всех ингредиентов к водной фармацевтической композиции).

Было обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ и/или основной продукт разложения СОЕДИНЕНИЯ ((R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) может образовывать ковалентно связанные аддукты с фармацевтически приемлемым буфером, используемым в водной фармацевтической композиции. Такие аддукты невыгодны, в частности, потому, что их токсикологические профили неизвестны. Таким образом, могут потребоваться дополнительные токсикологические исследования или могут быть выявлены токсикологически значимые результаты. Например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) требует токсикологический профиль для всех примесей (таких как аддукты), которые присутствуют в фармацевтической композиции в количестве выше 0,5 %. Наименьшее количество аддуктов было обнаружено с аргининовым буфером, буфером борной кислоты и карбонатным буфером.

57) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 56), при этом соотношение между (i) количеством ковалентно связанного аддукта фармацевтически приемлемого буфера с СОЕДИНЕНИЕМ и (ii) количеством СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции составляет менее, чем 1 к 250 (предпочтительно менее, чем 1 к 500) после хранения водной фармацевтической композиции в течение 2 лет при 25 °С.

58) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 56), при этом соотношение между (i) количеством ковалентно связанного аддукта фармацевтически приемлемого буфера с ((R)-2-[[6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино]-3-фосфоно-пропановой кислотой и (ii) количеством СОЕДИНЕНИЯ в водной фармацевтической композиции составляет менее, чем 1 к 250 (предпочтительно составляет менее, чем 1 к 500) после хранения водной фармацевтической композиции в течение 2 лет при 25 °С.

В контексте ковалентно связанных аддуктов термин «количество» относится к количеству молекул, где количество молекул может быть указано в любой единице, непосредственно связанной с количеством молекул (такой как, «моль»).

Кроме того, было обнаружено, что в зависимости от используемого фармацевтически приемлемого буфера водная фармацевтическая композиция может модифицировать поверхность стекла. Эта модификация может быть вызвана коррозией стекла и/или расслоением и приводит к повышенной шероховатости поверхности стекла и/или появлению частиц в водной фармацевтической композиции, особенно после хранения водной фармацевтической композиции в стеклянной емкости, такой как стеклянный шприц. Повышенная шероховатость и/или появление частиц имеет несколько недостатков. Например, в случае использования стеклянного шприца для хранения водной фармацевтической композиции и (после хранения) для введения пациенту, появление частиц может привести к риску для пациента, если такие стеклянные частицы будут введены пациенту (особенно при случайном введении в вену). Повышенная шероховатость стеклянной

поверхности внутренней стенки шприца может привести к увеличению силы, необходимой для перемещения плунжера/поршня внутри цилиндра шприца. В частности, если стеклянный шприц используют в автоинъекционном устройстве (таким как шприц-ручка), это может привести к неисправности автоинъекционного устройства. По сравнению с водными фармацевтическими композициями, содержащими аргининовый буфер, использование буфера борной кислоты приводило к значительно более высокой коррозии стекла и/или расслаиванию.

59) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 58), при этом водная фармацевтическая композиция содержит менее чем 10000 (предпочтительно менее чем 3000, более предпочтительно 1 менее чем 500) частиц с размером частиц ≥ 10 мкм на миллилитр водной фармацевтической композиции после хранения водной фармацевтической композиции при 70 °C в течение 6 дней в стеклянном шприце.

Количество и размер частиц можно измерить, например, с помощью визуализации микропотока (MFI) (также называемой микроскопией визуализации потока (FIM) или анализом динамической визуализации (DIA)), как описано в экспериментальной части.

60) В другом варианте осуществления изобретение относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 59), при этом стеклянный шприц представляет собой силиконизированный стеклянный шприц.

В силиконизированных стеклянных шприцах силикон ковалентно связан с внутренней поверхностью стеклянного цилиндра, например, с помощью плазменной обработки.

61) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости, содержащей (в особенности, включающей в себя) водную фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 60).

62) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с вариантом осуществления 61), при этом емкость выбирают из флакона, ампулы, картриджа или шприца.

63) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с вариантом осуществления 61), при этом емкость представляет собой шприц.

5 64) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с одним из вариантов осуществления 61) - 63), при этом емкость представляет собой стеклянную емкость (предпочтительно стеклянный шприц).

10 65) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с одним из вариантов осуществления 61) - 64), при этом емкость имеет внутренний объем от 0,1 мл до 5,0 мл. Нижние пределы внутреннего объема составляют 0,1 мл, 0,3 мл, 0,5 мл и 0,8 мл, верхние пределы составляют 5,0 мл, 3,0 мл, 2,3 мл и 1,0 мл. Следует понимать, что каждый нижний предел может быть объединен с каждым верхним пределом. Следовательно, должны быть раскрыты все комбинации.

15 66) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с одним из вариантов осуществления 61) - 64), при этом емкость имеет внутренний объем от 0,5 мл до 2,3 мл.

67) В другом варианте осуществления изобретение относится к емкости в соответствии с одним из вариантов осуществления 61) - 66) для использования в автоинъекционном устройстве (в особенности устройстве шприц-ручка).

20 68) Другой вариант осуществления относится к способу получения водной фармацевтической композиции; указанный способ включает следующие стадии:

25 а) растворение фармацевтически приемлемого буфера (т.е. основного компонента фармацевтически приемлемого буфера, кислотного компонента фармацевтически приемлемого буфера или любой их смеси) и СОЕДИНЕНИЯ или его фармацевтически приемлемой соли в воде; и

б) установление значения рН водной фармацевтической композиции до значения рН от 8,2 до 12,0.

30 69) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с вариантом осуществления 68), при этом фармацевтически приемлемый буфер выбирают из аргининового буфера или буфера борной кислоты.

70) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления 68) или 69), где вода представляет собой воду для инъекций.

71) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления (68) - (70), где значение рН составляет от 8,5 до 11,0.

5 72) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления (68) - (70), где значение рН составляет от 8,7 до 9,5.

73) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления (68) - (70), где значение рН составляет от 8,9 до 9,3.

10 74) Другой вариант осуществления относится к способу в соответствии с любым из вариантов осуществления (68) - (73), где значение рН устанавливают фармацевтически приемлемым сильным основанием (и особенно водным раствором гидроксида натрия).

15 75) Другой вариант осуществления относится к способу изготовления емкости в соответствии с одним из вариантов осуществления (61) - (67), при этом водную фармацевтическую композицию наполняют в емкости с использованием асептической обработки.

20 Термин «асептическая обработка» относится к стерильной фильтрации и последующему наполнению фармацевтической композиции (особенно водной фармацевтической композиции) в стерилизованную емкость в стерильных условиях. Преимущество асептической обработки заключается в предотвращении термического стресса водной фармацевтической композиции и ее ингредиентов благодаря термической стерилизации (такой как, например, стерилизация паром) окончательно наполненного контейнера.

25 Водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять в качестве лекарственного средства.

30 76) В одном варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) заболевания или расстройства, при этом заболевание или расстройство выбирают из острых артериальных тромбозов или острых венозных тромбозов.

77) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для

приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) заболевания или расстройства, при этом заболевание или расстройство выбирают из острых артериальных тромбозов.

5 78) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) заболевания или расстройства, при этом заболевание или расстройство выбрано из острых
10 коронарных синдромов, осложнений чрескожного вмешательства (PCI), тромбоза стента, перипроцедурных тромботических событий, инфаркта миокарда (особенно острого инфаркта миокарда), периферической ишемии, амавроза, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

15 79) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) заболевания или расстройства, при этом заболевание или расстройство выбрано из острых
20 коронарных синдромов, инфаркта миокарда (особенно острого инфаркта миокарда), периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

25 80) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в профилактике/профилактике или лечении (особенно лечении) острых коронарных синдромов.

30 81) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в профилактике/профилактике или лечении (особенно лечении) инфаркта миокарда.

82) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для

приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в профилактике/профилактике или лечении (особенно лечении) острого инфаркта миокарда.

5 83) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) периферической ишемии.

10 84) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) амавроза.

15 85) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике внезапной сердечной смерти.

20 86) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении (особенно лечении) заболевания, при этом заболевание выбрано из ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки.

25 87) В предпочтительном варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения при неотложной терапии при подозрении на острый коронарный синдром (ОКС) или подозрении на острый инфаркт миокарда (ОИМ) путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации.

30 Термин «острые коронарные синдромы» (ОКС) относится к синдромам, обусловленным внезапным снижением или прекращением кровотока в некоторых коронарных артериях. Острые коронарные синдромы включают инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) и нестабильную стенокардию. Понятно, что водная фармацевтическая композиция, которая описана как полезная для

профилактики или лечения ОКС, также полезна для профилактики или лечения ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и/или нестабильной стенокардии.

5 Термин «неотложное лечение при подозрении на острый коронарный синдром» или «неотложное лечение при подозрении на острый инфаркт миокарда» относится к лечению пациента, при котором у пациента проявляются симптомы ОКС или ОИМ, соответственно, такие как внезапно возникшая боль в груди, дискомфорт в груди (перемежающийся или нет), стойкое за грудиной давление или тяжесть с иррадиацией в левую руку, шею, спину или челюсть в течение не менее 10 минут, тошнота/рвота, одышка, утомляемость, сердцебиение, головокружение или обмороки (и особенно явные симптомы ОКС/ОИМ, такой как внезапно возникающая боль в груди, дискомфорт в груди (периодический или нет), или стойкое давление за грудиной, или тяжесть, иррадирующая в левую руку, шею, спину или челюсть, продолжающаяся не менее 10 минут); и при этом пациент подлежит лечению и/или требует лечения до того, как могут быть выполнены электрокардиограмма, рентген грудной клетки и/или анализы крови. В одном варианте осуществления пациент представляет собой пациента, о котором уже было известно, что он имеет высокий риск развития ОКС/ОИМ до того, как появились симптомы (особенно отчетливые симптомы) ОКС/ОИМ, например, пациент с известным заболеванием коронарной артерии, который имел предшествующий симптоматический эпизод острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда. В другом варианте осуществления лечение осуществляют путем самостоятельного введения пациентом препарата перед госпитализацией; предпочтительно, чтобы пациент прошел обучение у медицинского работника, чтобы лучше оценить симптомы ОКС/ОИМ перед любым таким самостоятельным введением.

Термин «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) относится к группе заболеваний, включающих инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, стабильную стенокардию и внезапную сердечную смерть.

30 88) В предпочтительном варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения при неотложной терапии при подозрении на острый инфаркт

миокарда (ОИМ) путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации.

89) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении заболевания, при котором показано и/или необходимо предупреждение и/или профилактика образования тромбоцитарных тромбов.

90) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения в предупреждении/профилактике или лечении заболевания, при котором показано и/или необходимо ускоренное растворение новообразованных тромбоцитарных тромбов.

91) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением можно применять для приготовления лекарственного средства, и/или она пригодна для применения при лечении заболевания, при котором показано и/или необходимо уменьшение размера существующих тромбоцитарных тромбов.

Во избежание каких-либо сомнений, если водная фармацевтическая композиция описана как пригодная для приготовления лекарственного средства для предупреждения/профилактики или лечения определенных заболеваний или нарушений или как подходящая для применения для профилактики или лечения определенных заболеваний или нарушений, такая фармацевтическая композиция также пригодна для применения в способе профилактики или лечения указанных заболеваний или нарушений, включающем в себя введение нуждающемуся в этом субъекту (особенно млекопитающему, особенно человеку) фармацевтически активного количества указанной водной фармацевтической композиции.

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением пригодна для парентерального введения (такого как подкожное или внутрикожное введение); особенно для подкожного введения; и, в частности, для подкожного введения путем самостоятельного введения пациентом с помощью автоинъекционного устройства (в частности, шприца-ручки).

92) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить путем парентерального введения.

5 93) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить путем подкожного или внутрикожного введения.

94) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить путем подкожного введения.

10 95) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить медицинским работником.

15 96) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить путем самостоятельного введения пациентом.

97) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить на догоспитальном лечении.

20 98) В другом варианте осуществления водную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением вводят и/или следует вводить путем самостоятельного введения пациентом с помощью автоинъекционного устройства (особенно шприца-ручки) на догоспитальном лечении.

25 Химическую стабильность водной фармацевтической композиции можно проверить обычным способом, например, путем измерения СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его разложения (таких как особенно (R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота). Количество СОЕДИНЕНИЯ и продуктов его разложения в образце можно, например, оценить с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой.

30 Водная фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 60) может быть приготовлена в емкостях. Например, объем партии, соответствующий 320 г СОЕДИНЕНИЯ (соответствующий 339 г гидрохлорида СОЕДИНЕНИЯ; с объемом партии 10,15 кг водной фармацевтической композиции), можно получить по меньшей мере

13000 шприцев (в частности, стеклянных шприцев) приблизительно по 0,5 г водной фармацевтической композиции на шприц. Исходя из гидрохлорида СОЕДИНЕНИЯ, можно использовать следующие количества ингредиентов:

Вещество	Функция	Процентное содержание (мас./мас. %)	Разовая доза
СОЕДИНЕНИЕ гидрохлорид	АРІ	3,34 %	16,9 мг
L-аргинин	буфер	1,03 %	5,2 мг
NaOH	основание	0,45 %	2,3 мг
NaCl	Модификатор тоничности	1,73 %	8,8 мг
Вода для инъекций (ВДИ)	растворитель	93,46 %	474,3 мг
Общее количество		100,00 %	507,5 мг (что соответствует 0,50 мл)

5 Количества могут быть скорректированы с учетом чистоты соответствующего ингредиента/вещества. Количество гидрохлорида СОЕДИНЕНИЯ (16,9 мг) соответствует 16,0 мг СОЕДИНЕНИЯ. В случае, если СОЕДИНЕНИЕ используется в свободной форме (несолевой форме) или в форме другой соли (такой как, например, динатриевая соль), количество
10 СОЕДИНЕНИЯ в соответствующей форме может быть установлено таким образом, чтобы количество СОЕДИНЕНИЯ в разовой дозе составляло 16,0 мг; кроме того, в случае использования другой формы СОЕДИНЕНИЯ, отличной от гидрохлорида СОЕДИНЕНИЯ, вышеуказанные количества NaOH, NaCl и воды для инъекций могут быть скорректированы, чтобы компенсировать другое
15 количество NaOH, необходимое для регулирования pH.

 Понятно, что количество СОЕДИНЕНИЯ в разовой дозе может варьироваться в пределах, принятых органами здравоохранения, и особенно в диапазоне 16,0 мг ± 1,6 мг; это изменение может происходить вместе с соответствующим изменением соотношения между ингредиентами или с
20 соответствующим изменением общего количества разовой дозы или с комбинацией того и другого.

 Что касается СОЕДИНЕНИЯ в свободной форме (несолевой форме), водная фармацевтическая композиция может содержать следующие концентрации ингредиентов:

Вещество	Функция	Концентрация [мг/мл]	Количество в 0,50 мл композиции (разовая доза)
СОЕДИНЕНИЕ	API	32.0 (\pm 3.2)	16.0 (\pm 1.6) мг
L-аргинин	буфер	10.4 (\pm 1.0)	5.2 (\pm 0.5) мг
NaCl	модификатор тоничности	20.6 (\pm 3.0)	10.3 (\pm 1.5) мг
NaOH	основание	q.s. до pH = 9.1 (\pm 0.2)	q.s. до pH = 9.1 (\pm 0.2)
Вода для инъекций (ВДИ)	растворитель	q.s. до конечного объема	q.s. до 0.50 (\pm 0.02) мл

Способ приготовления водной фармацевтической композиции, описанной ранее и помещенной в емкость в соответствии с настоящим изобретением, может включать в себя следующие стадии:

- 5
 - добавление определенного количества (например, 7 кг) воды для инъекций в реактор;
 - добавление определенного количества (например, 104,3 г) L-аргинина в реактор при перемешивании;
 - добавление определенного количества (например, 175,3 г) NaCl в реактор;
- 10
 - перемешивание продолжают до полного растворения сырья;
 - продолжая перемешивание, добавление в реактор определенного количества гидрохлорида СОЕДИНЕНИЯ (например, 339 г);
 - регулирование значение pH раствором гидроксида натрия (например, 1,178 кг 1N раствора NaOH);
- 15
 - дополнение водой для инъекций до конечной массы (например, 10,15 кг) при перемешивании;
 - фильтрование раствора через стерильные фильтры (например, мембранные фильтры Fluorodyne II с номиналом 0,2 мкм);
 - наполнение шприцев раствором (например, 0,548 г \pm 2 % на шприц);
- 20
 - укупорка шприца.

ПРИМЕРЫ

Сокращения (как используют в настоящей заявке и в описании выше):

водн.

водный

API

активный фармацевтический ингредиент

	CCD	устройство с зарядовой связью
	DAD	детектор диодной матрицы
	DMSO	диметилсульфоксид
	Ч.	час(ы)
5	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	М	молярный/молярность
	N	нормальный/нормальность
	NMP	N-метил-2-пирролидон
	PVDF	поливинилидендифторид
10	q. s.	квантовое удовлетворение (количество, которого достаточно)
	ОВ	относительная влажность
	SEM	сканирующая электронная микроскопия
	UV	ультрафиолет
15	ВДИ	вода для инъекций

Сырье может быть приобретено у коммерческих поставщиков или может быть приготовлено способами, известными в данной области техники.

20 Подготовка проб для высокоэффективной жидкостной хроматографии и используемый метод

20 мкл соответствующей водной фармацевтической композиции помещали во флакон для ВЭЖХ. Добавляли 980 мкл воды (коэффициент разбавления 50) перед анализом ВЭЖХ.

Используемый метод ВЭЖХ-УФ:

25	Система ВЭЖХ:	High pressure mixing Shimadzu Nexera X2
	Поток:	1,5 мл/мин
	Температура колонки:	50 °С
	Температура автодозатора:	25°С
	Объём введенной пробы:	1 мкл
30	Колонка:	Phenomenex Gemini 5,0 мкм 110Å, 50x2.0 мм (n°184)
	Длина волны:	DAD + 250 нм
	Растворитель А:	трис(гидроксиметил)аминометановый буфер 50 мМ рН 9 (установлено с помощью HCl) + 5 % (об./об.) ацетонитрил

Растворитель В: ацетонитрил + 5 % (об./об.) трис(гидроксиметил) аминометановый буфер 50 мМ рН 9 (установлено с помощью HCl)

Градиент:

Время (мин)	% растворителя А	% растворителя В
0.000	98.0	2.0
2.000	5.0	95.0
2.200	5.0	95.0
2.210	98.0	2.0
2.500	98.0	2.0

5 Получение СОЕДИНЕНИЯ и его HCl соли:

СОЕДИНЕНИЕ и его соль HCl могут быть получены в соответствии с процедурами, описанными в WO 2009/069100 (пример 2), WO 2018/055016 или Caroff E и соавт., *J. Med. Chem.* (2015), 58, 9133-9153.

Пример 1

10 Получение и состав водной фармацевтической композиции, содержащей аргининовый буфер:

Таблица 1:

Вещество	Количество
L-аргинин	209 мг (60 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до рН 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20,00 мл

Приготовление композиции

15 СОЕДИНЕНИЕ и L-аргинин взвешивали в мерной колбе на 20 мл. Добавляли 10 мл воды для инъекций и суспензию перемешивали. Эту суспензию затем титровали до рН 9,25, что приводило к полному растворению. Перед наполнением состав фильтровали через фильтр 0,22 мкм PVDF.

Подготовка первичной упаковки

20 0,5 мл стерильного отфильтрованного состава помещали в стерильный, готовый к использованию предварительно наполненный стеклянный шприц. Наполнение происходит в стерильных условиях и без частиц.

Пример 2

Получение и состав водной фармацевтической композиции, содержащей буфер борной кислоты:

Таблица 2:

Вещество	Количество
Борная кислота	3710 мг (60 мМ)
5М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	32000 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 1000 мл

5

Приготовление композиции

Борную кислоту и СОЕДИНЕНИЕ взвешивали в мерной колбе на 1000 мл. Добавляли 750 мл воды для инъекций и суспензию перемешивали. Добавляли 30 мл раствора NaOH и перемешивали суспензию до полного растворения добавленных порошков. После полного растворения pH доводили до pH 9,25 добавлением раствора NaOH. Наконец, мерную колбу наполняли водой для инъекций. Композицию фильтровали через фильтры 0,22 мкм PVDF перед заполнением аликвотами по 0,5 мл в стерильные предварительно наполненные стеклянные шприцы.

15

Пример 3

Приготовление и состав водных фармацевтических композиций, содержащих дополнительные буферы:

Дополнительные буферы готовят при фиксированной буферной емкости 34 мМ/pH при pH 9,25.

20

Таблица 3: Трис(гидроксиметил)аминометановый буфер

Вещество	Количество
трис(гидроксиметил)аминометан	472.4 мг (195 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

Таблица 4: L-Гистидиновый буфер

Вещество	Количество
L-Гистидин	186.2 мг (60 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

Таблица 5: Глициновый буфер

Вещество	Количество
Глицин	108.1 мг (72 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

Таблица 6: Меглюминовый буфер

Вещество	Количество
Меглюмин	281.1 мг (72 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

5

Таблица 7: Карбонатный буфер

Вещество	Количество
Гидрокарбонат натрия (NaHCO ₃)	168.0 мг (100 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

Таблица 8: Буфер хлорида аммония

Вещество	Количество
Хлорид аммония (NH ₄ Cl)	64.2 мг (60 мМ)
1М раствор гидроксида натрия	q.s. до pH 9.25
СОЕДИНЕНИЕ	640 мг (52 мМ)
Вода для инъекций	q.s. до 20 мл

10

Приготовление композиции

СОЕДИНЕНИЕ и соответствующий буфер (согласно таблицам 3 - 8) взвешивали в мерных колбах на 20 мл. В каждую колбу добавляли по 10 мл воды для инъекций и суспензии перемешивали. Затем эти суспензии титровали до pH 9,25, что приводило к полному растворению. Перед наполнением составов в стерильные предварительно заполняемые стеклянные шприцы объемом 1 мл их фильтровали через фильтр 0,22 мкм PVDF.

15

Пример 4

Стабильность СОЕДИНЕНИЯ в водном растворе при разных значениях рН при отсутствии буфера

Водные составы, содержащие 32 мг/мл (52 мМ) СОЕДИНЕНИЯ, титровали до рН 7,0, 8,0 и 9,0 с использованием 1N водного раствора NaOH.

Различные составы помещали в стерильные предварительно заполняемые стеклянные шприцы объемом 1 мл после стерильной фильтрации. Образцы анализировали при t=0 и после 1-недельного хранения при 60°C.

Таблица 9: Содержание СОЕДИНЕНИЯ и СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ((R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) после 1 недели хранения при 60 °С в водных составах при разных значениях рН

Значение рН	СОЕДИНЕНИЕ [плоч. %]		СОЕДИНЕНИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ [плоч. %]	
	t = 0	t = 1 неделя при 60 °С	t = 0	t = 1 неделя при 60 °С
7.0	98.55	33.5	0.95	65.2
8.0	98.65	74.7	0.84	24.4
9.0	98.60	88.7	0.82	10.0

Пример 5

Стабильность СОЕДИНЕНИЯ в водном растворе при разных значениях рН в присутствии или отсутствии буфера

Водные составы, содержащие 32 мг/мл (52 мМ) СОЕДИНЕНИЕ и 20 мМ КН₂Р₀4 титровали до рН 7,0, 7,5, 8,0 с использованием 1N водного раствора NaOH. Водные составы, содержащие 52 мМ СОЕДИНЕНИЯ и 20 мМ борной кислоты, титровали до рН 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 используя 1N водный раствор NaOH. Композицию, содержащую 52 мМ СОЕДИНЕНИЯ без добавления буфера, титровали до рН 9,0, используя 1N водный раствор NaOH.

Различные составы помещали в стерильные предварительно заполняемые стеклянные шприцы объемом 1 мл после стерильной фильтрации.

Шприцы хранили при контролируемой температуре 40, 60, или 70 °С в течение 2 недель. Содержание СОЕДИНЕНИЯ и основного продукта разложения (R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-

фосфонопропановой кислоты определяли методом анализа ВЭЖХ с использованием условий, описанных выше.

5 Таблица 10: Содержание СОЕДИНЕНИЯ и СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ((R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) через 2 недели температурного стресса в водных составах при различных значениях pH

	СОЕДИНЕНИЕ [плоч. %]			СОЕДИНЕНИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ [плоч. %]		
	40 °C	60 °C	70 °C	40 °C	60 °C	70 °C
Без буфера (pH 9.0)	97.73	84.49	50.02	2.03	14.60	47.63
20 мМ КН ₂ РО ₄ , pH 7,0	74.96	20.68	2.49	24.72	78.21	94.93
20 мМ КН ₂ РО ₄ , pH 7,5	85.01	36.88	11.74	14.85	62.47	85.15
20 мМ КН ₂ РО ₄ , pH 8,0	95.11	68.31	20.99	4.63	30.95	76.95
20 мМ борной кислоты, pH 8,0	95.40	66.16	27.73	4.43	33.25	70.45
20 мМ борной кислоты, pH 8,5	97.35	80.27	46.96	2.39	18.93	51.06
20 мМ борной кислоты, pH 9,0	97.83	85.68	57.79	1.97	13.03	39.59
20 мМ борной кислоты, pH 9,5	97.56	85.97	63.39	2.10	11.95	32.64
20 мМ борной кислоты, pH 10,0	97.18	83.13	62.08	2.39	13.39	31.80

Пример б

10 Стабильность СОЕДИНЕНИЯ в водном растворе при pH 9,0 в присутствии буфера борной кислоты при различных концентрациях буфера

Композиции составов, оценивающие влияние буферной емкости на стабильность составов

В(ОН) ₃		NaOH 1M	СОЕДИНЕНИЕ		Вода
[мМ]	[мг]		[мМ]	[мг/мл]	
0	0	q.s. pH 9.0	52	32	q.s. 5 мл
20	6.183	q.s. pH 9.0	52	32	q.s. 5 мл
60	18.549	q.s. pH 9.0	52	32	q.s. 5 мл
100	30.915	q.s. pH 9.0	52	32	q.s. 5 мл

Таблица 11: Содержание СОЕДИНЕНИЯ после хранения водных составов, содержащих различные концентрации буфера борной кислоты при 75 °С в зависимости от срока хранения

СОЕДИНЕНИЕ [плоч. %] с(В(ОН)3) [мМ]	хранение при 75 °С в течение [ч]				
	0	24	48	120	168
0	100.00	96.16	89.46	64.89	49.45
20	100.00	94.61	90.72	74.84	62.18
60	100.00	96.60	90.21	78.47	68.96
100	100.00	97.89	93.78	77.85	71.33

5 Пример 7

Стабильность СОЕДИНЕНИЯ в забуференных водных растворах при основных значениях рН

10 Шприцы, заполненные водными фармацевтическими композициями, как описано в примере 1 (L-аргининовый буфер), примере 2 (буфер борной кислоты) и примере 3, хранили при 55,3°С в течение 19 дней. Содержание СОЕДИНЕНИЯ и основного продукта разложения ((R)-2-(6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) определяли с помощью анализа ВЭЖХ, используя условия, как описано выше.

15 Таблица 12: Содержание СОЕДИНЕНИЯ и СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ((R)-2-(6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) после 19 дней хранения водных составов, содержащих разные буферы при 55,3 °С

	СОЕДИНЕНИЕ [плоч. %]	СОЕДИНЕНИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ [плоч. %]
60 мМ L-аргинина	88.55	10.02
60 мМ борной кислоты	86.76	11.01
72 мМ глицина	86.26	12.01
195 мМ трис(гидроксиметил)аминометана	86.56	11.26
72 мМ меглюмина	87.06	11.16
60 мМ гистидина	85.65	11.79
60 мМ хлорида аммония	85.05	13.22
100 мМ карбоната	83.56	13.52

Пример 8

Взаимодействие водной фармацевтической композиции со стеклянными поверхностями

Водный состав примера 2 (32 мг/мл СОЕДИНЕНИЕ в 60 мМ буфера борной кислоты, рН 9,25, помещенный в 1 мл предварительно заполняемые стеклянные шприцы) и примера 1 (32 мг/мл СОЕДИНЕНИЕ в 60 мМ аргининового буфера, рН 9.25, помещенный в 1 мл предварительно наполненные стеклянные шприцы) подвергали стрессовым условиям при 70 °С в течение 6 дней.

Количество частиц анализировали с помощью микропотоковой визуализации для двух различных водных составов. Микропотоковая визуализация использует ССD камеру для захвата изображений в светлом поле в проточной кювете. Она имеет оптическое увеличение и обнаруживает частицы размером от 2,0 мкм до примерно 70 мкм. Частицы подсчитываются и отображаются.

Перед анализом была проверена чистота прибора и измерены стандарты количества и размера, чтобы убедиться, что прибор подходит для анализа. Образцы оставляли при температуре окружающей среды и осторожно гомогенизировали (избегая образования пузырьков воздуха) перед анализом. Никаких разбавлений или других манипуляций с образцами не производили. Для фактического измерения оптимизация освещения выполняли с анализируемым образцом.

Таблица 13: Количество частиц и распределение частиц по размерам в водных составах, хранившихся в стеклянных шприцах в течение 6 дней при 70 °С

Состав:	совокупное количество частиц				
	≥2 мкм	≥5 мкм	≥10 мкм	≥25 мкм	≥50 мкм
60 мМ борной кислоты	182254	61815	25419	6556	1364
60 мМ аргинина	6466	405	18	4	0

Количество частиц, особенно более крупных частиц, выше в составе, содержащем буфер борной кислоты, чем в составе, содержащем аргининовый буфер, при хранении в стеклянных шприцах при 70 °С в течение 6 дней.

После хранения в течение 6 дней при 70 °С (как описано выше) стеклянный цилиндр предварительно наполненных стеклянных шприцев объемом 1 мл,

содержащих состав борной кислоты (пример 2), дополнительно анализировали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ):

Чтобы предотвратить загрузку заряда во время получения СЭМ, образец был покрыт золотом с использованием автоматического напыления Cressington 108, настроенного на 30 мА в течение 80 с под потоком аргона 0,1 мбар. СЭМ выполняли на Zeiss EVO MA10 с использованием детектора SE1 при ускоряющем напряжении 10 кВ и токе экстракции 100 пА. Изображения были получены при различных увеличениях. Параметр сканирования был установлен на усреднение 17 строк, в результате чего общее количество кадров составило ок. 44с. На фиг. 1 представлены снимки СЭМ области внутренней части стеклянного цилиндра, контактировавшего с составом борной кислоты. На фиг. 2 представлены SEM изображения СЭМ области внутренней части стеклянного цилиндра, которая не контактировала с составом борной кислоты.

На фигурах показано, что борная кислота приводит к расслаиванию/коррозии стекла в стеклянных шприцах, что приводит к увеличению содержания частиц в составе, содержащем борную кислоту.

Пример 9

Долговременная стабильность СОЕДИНЕНИЯ в водном растворе при рН 9,1 в присутствии 60 мМ аргининового буфера при различных условиях хранения

В стеклянный реактор объемом 10 л L-аргинин (104 г, 0,60 моль) добавляли при перемешивании в воду для инъекций (7,01 кг). К раствору порциями добавляли гидрохлорид СОЕДИНЕНИЯ (339 г, 0,52 моль) и значение рН доводили до рН = 9,0 путем добавления 1,0 М водного раствора NaOH (1,18 кг). Воду для инъекций добавляли до общей массы раствора 10,15 кг.

Для испытаний на стабильность испытуемые образцы готовили путем заполнения 0,54 мл вышеуказанного раствора в предварительно заполненные стеклянные шприцы объемом 1 мл с уложенными друг на друга иглами и хранили в условиях, указанных в таблицах 14 и 15. Образцы анализировали после заданных временных точек с помощью сверхвысокой производительности жидкостной хроматографии (UPLC) с использованием следующих условий:

Оборудование:

Система UPLC с системой сбора данных и УФ обнаружением

Подвижная фаза А: отвесить 3,08 г ацетата аммония и 3,26 г гексафторфосфата аммония в 2-литровой бутылке. Растворить в 1900 мл Н₂О. Добавить 100 мл ацетонитрила.

5 Подвижная фаза В: отвесить 0,77 г ацетата аммония в бутылки емкостью 1 л. Растворить в 50 мл Н₂О. Добавить 950 мл ацетонитрила.

Разбавитель: смесь 920 мл подвижной фазы А с 80 мл подвижной фазы В.

Эталонный стандартный раствор: 0,32 мг/мл эталонного стандарта СОЕДИНЕНИЯ в разбавителе.

10 Раствор образца: Образцы разбавляли до 0,32 мг/мл СОЕДИНЕНИЯ (на основе количества СОЕДИНЕНИЯ в исходном растворе) с разбавителем.

Колонка: 100 мм x 3,0 мм, 3 мкм колонка С18 (например, УМС Triart С18 ExRS)

Длина волны обнаружения: 246 нм

Скорость потока: 0.5 мл/мин

15 Градиент:

Время [мин]	% А	% В
Начальное	92	8
14	50	50
18	0	100
19	0	100
19.1	92	8
23	92	8

Таблица 14: Количество СОЕДИНЕНИЯ в тестовых образцах после хранения в течение до 12 месяцев при заданных условиях

СОЕДИНЕНИЕ [мг]	начальное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
5 °С	16.9	16.9	16.8	16.6	
25 °С / 60 % ОВ	16.9	16.8	16.4	16.2	15.9
30 °С / 75 % ОВ	16.9	16.7	16.2	15.9	15.2
40 °С / 75 % ОВ	16.9	16.2	15.1	13.3	

Таблица 15: Количество СОЕДИНЕНИЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ((R)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-фосфонопропановая кислота) в тестовых образцах после хранения в течение до 12 месяцев при заданных условиях

СОЕДИНЕНИЕ РАЗЛОЖЕНИЯ [плоч. %]	начальное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
5 °С	0.38	0.41	0.57	0.58	
25 °С / 60 % ОВ	0.41	0.59	1.19	1.72	3.06
30 °С / 75 % ОВ	0.41	0.77	1.86	3.0	5.8
40 °С / 75 % ОВ	0.41	2.2	7.0	12.4	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция, содержащая:

• бутиловый эфир 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-
5 пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой
кислоты;

• фармацевтически приемлемый буфер и

• воду;

при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение pH от 8,2 до
10 12,0.

2. Водная фармацевтическая композиция по п. 1, при этом сумма
количества бутилового эфира 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-
15 фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-
карбоновой кислоты, количества фармацевтически приемлемого буфера и
количества воды составляет по меньшей мере 95 мас. % водной
фармацевтической композиции.

3. Водная фармацевтическая композиция по п. 1, состоящая, по
20 существу, из:

• бутилового эфира 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-
пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой
кислоты в количестве от 0,7 до 7,0 мас. %;

• фармацевтически приемлемого буфера, выбранного из буфера борной
25 кислоты или аргининового буфера;

• воды; и

• необязательно неорганической соли щелочного металла или
щелочноземельного металла;

при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение pH от 8,7 до
30 9,5.

4. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 или 2, при
этом массовая концентрация бутилового эфира 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-метокси-

пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты в водной фармацевтической композиции составляет от 6 мг/мл до 60 мг/мл.

- 5 5. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1, 2 или 4, при этом фармацевтически приемлемый буфер выбирают из аммиачного буфера, буфера борной кислоты, карбонатного буфера, фосфатного буфера, аргининового буфера, глицинового буфера, гистидинового буфера, меглюминового буфера или трис(гидроксиметил)аминометанового буфера.
- 10
6. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 5, при этом водная фармацевтическая композиция имеет значение рН от 8,7 до 9,5.
7. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 6, при этом
- 15 водная фармацевтическая композиция содержит хлорид натрия.
8. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 7, при этом осмоляльность водной фармацевтической композиции составляет от 230 мОсм/кг до 1000 мОсм/кг.
- 20
9. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 8, при этом водная фармацевтическая композиция представляет собой емкость и при этом емкость выбирают из флакона, ампулы, картриджа или шприца.
- 25
10. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 9, при этом количество бутилового эфира 4-((*R*)-2-{{6-((*S*)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты в водной фармацевтической композиции после хранения в течение 1 года при 25 °С составляет по меньшей мере 80 % от количества
- 30 бутилового эфира 4-((*R*)-2-{{6-((*S*)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]-амино}-3-фосфоно-пропионил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты в водной фармацевтической композиции сразу после окончательного приготовления водной фармацевтической композиции.

11. Емкость, содержащая водную фармацевтическую композицию по одному из пп. 1 - 10, при этом емкость выбирают из флакона, ампулы, картриджа или шприца.

5 12. Способ изготовления емкости по п. 11, при этом водную фармацевтическую композицию наполняют в емкость с использованием асептической обработки.

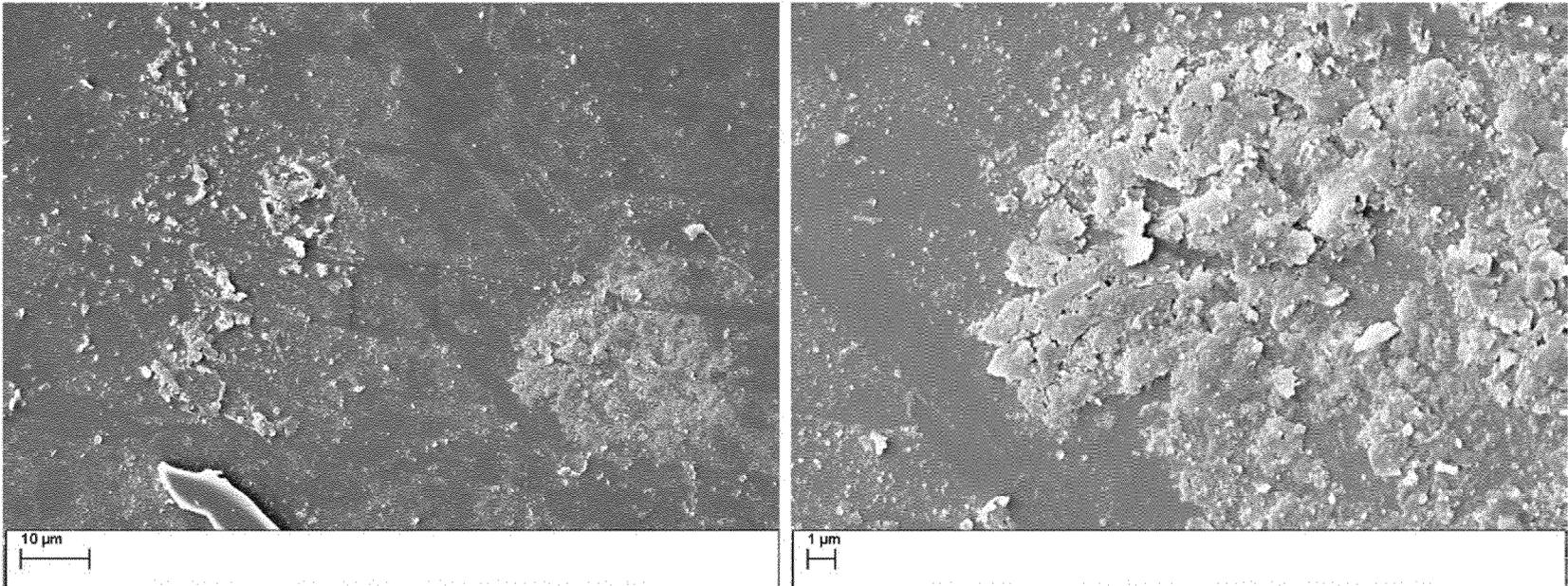
10 13. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 10 для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, при этом заболевание или расстройство выбирают из острых артериальных тромбозов или острых венозных тромбозов.

15 14. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 10 для применения в профилактике или лечении острого инфаркта миокарда.

20 15. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 10 для применения в неотложной терапии при подозрении на острый инфаркт миокарда путем самостоятельного введения пациентом до госпитализации.

16. Водная фармацевтическая композиция по одному из пп. 1 - 10 для применения по одному из пп. 13 - 15, при этом водную фармацевтическую композицию вводят и/или следует вводить путем подкожного введения.

ФИГ. 1



ФИГ. 2

