

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 4181872 DAL TITOLO:

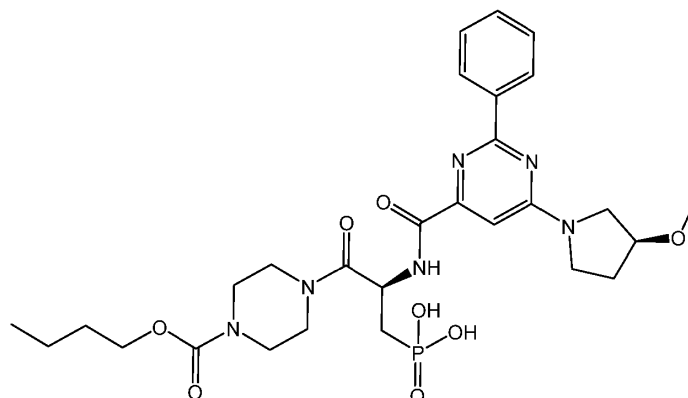
"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA ACQUOSA COMPRENDE UN ANTAGONISTA DEL RECETTORE P2Y12"

DEPOSITATA IL:

*** **

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa comprendente l'antagonista del recettore P2Y12 estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico (più avanti COMPOSTO, anche noto come selatogrel) e un tampone farmaceuticamente accettabile; e al suo uso come medicinale mediante somministrazione parenterale (in particolare somministrazione sottocutanea (s.c.) o intradermica).



COMPOUND

["COMPOUND" = COMPOSTO]

La preparazione e l'uso medico del COMPOSTO sono descritti in WO 2009/069100; WO 2018/055016; WO 2018/167139; Baldoni D et al., *Clin Drug Investig* (2014), **34**(11), 807-818; Caroff E et al., *J. Med. Chem.* (2015), **58**, 9133-9153; Storey R F et al., *European Heart Journal*, ehz807, doi:10.1093/eurheartj/ehz807; e Sinnaeve P R et al., *J Am Coll Cardiol* (2020), **75** (20), 2588-97 (doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059).

Quando l'integrità vascolare è compromessa, le piastrine circolanti aderiscono alla parete del vaso danneggiata e si aggregano, formando un tappo che sigilla la sede della lesione per impedire la perdita di sangue. Studi autoptici hanno dimostrato che la rottura di placche aterosclerotiche può portare alla formazione incontrollata di trombo piastrinico e all'occlusione del vaso (Davies MJ et al. (1986) *Circulation* 73:418-427). L'inibizione dell'aggregazione piastrinica è riconosciuta come strategia efficace per la prevenzione di eventi aterotrombotici nei pazienti affetti da malattia aterosclerotica a livello della circolazione coronarica, periferica, e cerebrovascolare (Davi G et al. (2007) *N Engl J Med* 357:2482-2494).

I recettori dell'ADP P2Y₁ e P2Y₁₂ svolgono un ruolo critico nell'attivazione e aggregazione delle piastrine (Andre P et al. (2003) J Clin Invest 112:398-406). L'inibizione del recettore P2Y₁₂ è un concetto convalidato per la prevenzione di eventi cardiovascolari avversi maggiori nei pazienti affetti da sindromi coronariche acute (ACS, acute coronary syndrome), come dimostrato dalle tienopiridine ticlopidina, clopidogrel e prasugrel (Franchi F et al. (2015) Nat Rev Cardiol 12:30-47). Questi farmaci, a seguito dell'attivazione metabolica, bloccano irreversibilmente il recettore P2Y₁₂ e la funzione piastrinica (Antman EM et al. (2004) Circulation 110:588-636; Anderson JL et al. (2011) Circulation 123:e426-579) comportando un aumento dell'efficacia e un aumento del sanguinamento (Wiviott SD et al. (2007) Circulation 116:2923-2932). In studi che usano topi P2Y₁₂ knock-out, è stato mostrato che clopidogrel e prasugrel hanno causato una maggiore perdita di sangue in seguito alla transezione della coda, rispetto al veicolo, indicando che l'aumento della perdita di sangue può essere dovuto a effetti lontani dall'obiettivo delle tienopiridine (Andre P et al. (2011) J Pharmacol Exp Ther 338:22-30).

Studi preclinici con l'antagonista del P2Y₁₂ ad azione diretta e a legame reversibile ticagrelor hanno dimostrato una finestra terapeutica più ampia in modelli di trombosi nel ratto e nel cane, in confronto a clopidogrel (van Giezen JJ et al. (2009) Thromb Res 124:565-571; Becker RC et al. (2010) Thromb Haemost 103:535-544). È stato sostenuto che la reversibilità del legame di ticagrelor a P2Y₁₂ potrebbe rendere conto di questa differenza. Nei pazienti, ticagrelor ha raggiunto una maggiore estensione di inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP rispetto a clopidogrel (Husted S et al. (2006) Eur Heart J 27:1038-1047; Cannon CP et al. (2010) Lancet 375:283-293) e nello studio pivotale di fase III (PLATO) in pazienti con sindrome coronarica in fase post acuta, ticagrelor ha mostrato un'efficacia superiore e nessuna differenza significativa nel rischio di eventi emorragici maggiori rispetto a clopidogrel. Tuttavia, un aumento significativo dei sanguinamenti intracranici fatali e dei sanguinamenti maggiori o minori secondo i criteri dello studio è stato riportato per ticagrelor (Wallentin L et al. (2009) N Engl J Med 361:1045-1057). È stato descritto che il COMPOSTO causi una perdita di sangue significativamente inferiore rispetto a ticagrelor in corrispondenza di un'efficacia antitrombotica equivalente nel ratto (Rey M et al. (2017) Pharma Res Per, 5(5), e00338 (doi: 10.1002/prp2.338)).

Svariati studi hanno confermato il beneficio di una somministrazione più precoce di inibitori della funzione piastrinica, per esempio inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, nei pazienti affetti da infarto del miocardio con elevazione ST (STEMI, ST elevation myocardial infarction), in particolare in quelli che si presentano molto presto dopo l'insorgenza dei sintomi (Van't Hof AW et al. (2008) Lancet 372:537-546; Herrmann HC et al. (2009) JACC Cardiovasc Interv 2:917-924; ten Berg JM et al. (2010) J Am Coll Cardiol 55:2446-2455). Per di più, vari studi e meta-analisi hanno suggerito che il pretrattamento con clopidogrel nei pazienti affetti da STEMI potrebbe ridurre l'incidenza di eventi ischemici senza eccesso di sanguinamento (Sabatine MS et al. (2005) JAMA 294:1224-1232; Bellemain-Appaix A et al. (2012) JAMA 308:2507-2516; Zeymer U et al. (2012) Clin Res Cardiol 101:305-312). Tuttavia, l'efficacia del clopidogrel è limitata dalla sua lenta insorgenza d'azione e dalla risposta variabile (Oliphant CS et al. (2016) J Pharm Pract 29:26-34). È stato riportato che gli antagonisti orali del recettore P2Y₁₂ ticagrelor e prasugrel, inibiscono la funzione piastrinica in meno di 1 ora (Storey RF et al. (2010) J Am Coll Cardiol 56:1456-1462; Wiviott SD et al. (2007) Circulation 116:2923-2932). Tuttavia, studi contrastanti hanno suggerito che il pieno effetto di prasugrel o ticagrelor sulla funzione piastrinica può richiedere svariate ore nei pazienti affetti da STEMI (Alexopoulos D et al. (2012) Circ Cardiovasc Interv 5:797-804; Valgimigli M et

al. (2012) *JACC Cardiovasc Interv* 5:268-277; Parodi G et al. (2013) *J Am Coll Cardiol* 61:1601-1606; Montalescot G et al. (2014) *N Engl J Med* 371:2339). In effetti, nello studio clinico ATLANTIC (Montalescot G et al. (2013) *N Engl J Med* 369:999-1010) è stato scoperto che i due endpoint coprimari non differivano significativamente tra un gruppo di pazienti affetti da STEMI in corso che ha ricevuto un precoce trattamento preospedaliero (nell'ambulanza) di Ticagrelor orale e un gruppo che ha ricevuto il trattamento soltanto più avanti in ospedale (nel laboratorio di cateterismo). I due endpoint coprimari erano (i) la proporzione di pazienti che non avevano una risoluzione dell'elevazione del segmento ST pari o superiore ad almeno il 70% prima dell'intervento coronarico percutaneo (PCI) e (ii) la proporzione di pazienti che non avevano flusso di trombolisi di grado 3 nell'infarto del miocardio nell'arteria correlata all'infarto all'angiografia iniziale. Montalescot et al. hanno affermato che, oltre a un tempo estremamente breve alla PCI in questo studio, "un'altra potenziale limitazione è correlata all'assorbimento ritardato degli antagonisti del recettore P2Y₁₂ somministrati per via orale" e che "l'insorgenza d'azione potrebbe essere stata ulteriormente ritardata dalla co-somministrazione di morfina nella metà della popolazione dello studio". Vi è dunque una forte necessità di un'opzione di trattamento che abbia come risultato un'inibizione dell'aggregazione piastrinica rapida ed elevata nei pazienti affetti, per esempio, da sindromi coronariche acute, in cui l'inibizione dell'aggregazione piastrinica è raggiunta il più precocemente possibile dopo l'insorgenza dei sintomi cardiaci.

È stato scoperto che questa necessità di un'inibizione rapida ed elevata dell'aggregazione piastrinica può essere soddisfatta mediante somministrazione sottocutanea del COMPOSTO a un paziente, in particolare se il COMPOSTO è somministrato dal paziente o da un parente, già prima dell'arrivo di un fornitore di assistenza sanitaria dell'ambulanza. In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in 48 soggetti sani, è stato scoperto che il tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di COMPOSTO era soltanto $T_{max} = 0,5$ ore dopo somministrazione sottocutanea a dosi tra 1 mg e 8 mg, e $T_{max} = 0,75$ ore a dosi di 16 mg e 32 mg (WO 2018/167139, tabella 2, pagina 33; Juif et al., *J. Clin. Pharmacol.* (2019) 59(1), 123-130). In modo ancora più importante, è stato riscontrato un effetto farmacodinamico di inibizione dell'aggregazione piastrinica superiore all'85% già 15 minuti dopo la somministrazione sottocutanea del Composto 1 alle dosi di 8 mg, 16 mg e 32 mg (WO 2018/167139, Tabella 3, pagina 34). Una rapida insorgenza di un effetto farmacodinamico è stata confermata in uno studio clinico su 47 pazienti affetti da infarto miocardico acuto (AMI, acute myocardial infarction) (Sinnaeve P R et al., *J Am Coll Cardiol* (2020), **75** (20), 2588-97 (doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059)). Gli autori concludono: "La somministrazione sottocutanea in dose singola di selatogrel in pazienti affetti da AMI è stata sicura e ha indotto una risposta anti-aggregante profonda, rapida, e correlata alla dose".

Per essere idonea a una forma di somministrazione sottocutanea, la composizione farmaceutica comprendente il COMPOSTO deve essere sufficientemente stabile per almeno 12 mesi (in particolare almeno 18 mesi e segnatamente almeno 24 mesi) se conservata a circa temperatura ambiente. Sfortunatamente, è stato scoperto che le soluzioni di COMPOSTO in acqua, a valori di pH inferiori, non sono sufficientemente stabili. Per esempio, una soluzione di COMPOSTO (32 mg/ml) in acqua a pH 7 (regolato con soluzione acquosa di NaOH) conteneva soltanto il 33,5% di COMPOSTO, tuttavia il 65,2% di acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidin-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico (più avanti COMPOSTO DI DEGRADAZIONE) se conservata a 60 °C per 1 settimana (il 98,6% di COMPOSTO a t=0, vale a dire

immediatamente dopo la preparazione della soluzione). La quantità di COMPOSTO DI DEGRADAZIONE si è ridotta al 24,4% e al 10,0% per le corrispondenti soluzioni acquose conservate alle stesse condizioni, ma regolate, rispettivamente, a pH 8,0 e 9,0. In aggiunta, è stato scoperto che il valore di pH di una soluzione acquosa di COMPOSTO non tamponata, a pH regolato è passato da pH 9,0 a pH 8,5 dopo la conservazione della soluzione per 2 giorni a 70 °C.

Descrizione delle figure:

La figura 1 mostra un'immagine di microscopia elettronica a scansione (SEM) della parte interna del cilindro di una siringa di vetro a due differenti ingrandimenti. L'area mostrata della parte interna del cilindro è stata a contatto con una composizione farmaceutica acquosa comprendente un tampone di acido bórico per 6 giorni a 70 °C.

La figura 2 illustra un'immagine di microscopia elettronica a scansione (SEM) della parte interna del cilindro di una siringa di vetro a due differenti ingrandimenti. L'area visualizzata della parte interna del cilindro era all'esterno dell'area che era a contatto con una composizione farmaceutica acquosa comprendente un tampone di acido bórico per 6 giorni a 70 °C.

Descrizione dell'invenzione:

Sorprendentemente, è stato scoperto che la stabilità di una soluzione acquosa di COMPOSTO può essere significativamente migliorata tamponando la soluzione a un valore di pH pari o superiore a 8,2.

1) Una prima forma di realizzazione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa comprendente:

- estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico (COMPOSTO);
- un tampone farmaceuticamente accettabile; e
- acqua;

in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è selezionato tra tampone di acido bórico, o tampone di arginina; e

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,2 e 12,0.

Occorre comprendere che il COMPOSTO può essere usato nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa in qualsiasi forma. Per esempio, il COMPOSTO può essere usato in qualsiasi forma amorfa o cristallina, in forma anidra o sotto forma di idrato o di solvato farmaceuticamente accettabile, sotto forma di composto libero (vale a dire forma non-salina), sotto forma di sale farmaceuticamente accettabile o in qualsiasi miscela di tali forme. In una forma di realizzazione preferita, il COMPOSTO viene usato nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa sotto forma di sale cloridrato (in particolare in una forma polimorfica divulgata in WO 2018/055016). In un'altra forma di realizzazione preferita, il COMPOSTO viene usato nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa sotto forma di sale disodico. In ancora un'altra forma di realizzazione preferita, il COMPOSTO viene usato nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa sotto forma di composto libero (forma non-

salina). È preferito che il COMPOSTO, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, venga usato nella preparazione delle presenti composizioni farmaceutiche in forma essenzialmente pura. La quantità di COMPOSTO può essere regolata tenendo conto della purezza chimica effettiva, o della presenza di una forma di sale e/o di un solvato o idrato, del COMPOSTO.

È inoltre assodato che il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa può essere regolato al valore bersaglio con una base farmaceuticamente accettabile. La base farmaceuticamente accettabile usata nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa può essere una base forte farmaceuticamente accettabile, una base debole farmaceuticamente accettabile differente dal componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile, o il componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile che viene usato nella composizione farmaceutica acquosa. È assodato che il componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile può essere in forma essenzialmente pura o in una miscela con il componente acido del tampone farmaceuticamente accettabile, in cui il rapporto tra il componente basico e il componente acido è sufficientemente alto per regolare il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa al valore bersaglio. In una forma di realizzazione preferita, la base farmaceuticamente accettabile è una base forte farmaceuticamente accettabile, o il componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile che viene usato nella composizione farmaceutica acquosa. In una forma di realizzazione maggiormente preferita, la base farmaceuticamente accettabile è una base forte farmaceuticamente accettabile (in particolare idrossido di sodio). Per regolare il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa, la base farmaceuticamente accettabile può essere usata in forma essenzialmente pura senza un solvente, o come soluzione in un solvente farmaceuticamente accettabile o in una miscela di solventi (in particolare una soluzione in acqua). In una forma di realizzazione maggiormente preferita, viene usata una soluzione di idrossido di sodio in acqua come base farmaceuticamente accettabile.

Soltanto nel caso in cui il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa prima della regolazione del pH sia superiore al valore di pH bersaglio, può essere impiegato un acido farmaceuticamente accettabile, in particolare un acido forte farmaceuticamente accettabile, come acido cloridrico acquoso, per la regolazione del pH.

È noto nella tecnica che il valore di pH di una composizione farmaceutica acquosa può cambiare nell'arco del tempo, in particolare se conservata per uno o svariati anni. Dunque, se per una composizione farmaceutica acquosa è descritto e/o rivendicato che abbia un valore di pH tra uno specifico limite inferiore e uno specifico limite superiore, ciò significa che il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa è nell'intervallo dato definito dallo specifico limite inferiore e dallo specifico limite superiore almeno immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa). Preferibilmente, il valore di pH rimane nell'intervallo dato definito dal limite inferiore specifico e dal limite superiore specifico per almeno 6 mesi (preferibilmente almeno 12 mesi e in modo maggiormente preferibile almeno 18 mesi) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa.

L'espressione "tampone farmaceuticamente accettabile" si riferisce a una miscela di una base di Brønsted debole (il componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile) e del suo acido coniugato (il componente acido del tampone farmaceuticamente accettabile), in cui entrambi, la base debole e l'acido coniugato presentano minimi effetti tossicologici indesiderati. La base debole può essere una base inorganica o organica e può essere sotto forma di molecola neutra o sotto forma di sale comprendente un

anione protonabile. A scanso di equivoci, nella presente domanda l'acido borico è inteso come un acido debole di Brønsted e un tampone di acido borico è dunque compreso nella definizione di un tampone farmaceuticamente accettabile.

Il tampone è selezionato tra tampone di acido borico e tampone di arginina.

È assodato che qualsiasi riferimento all'arginina si riferisce all'amminoacido nella sua forma D, nella sua forma L o a qualsiasi miscela (inclusa una miscela racemica) delle stesse; e in particolare al rispettivo amminoacido nella sua forma L enantiomericamente essenzialmente pura.

L'espressione "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a sali che mantengono l'attività biologica desiderata del composto in oggetto e presentano effetti tossicologici indesiderati minimi. Tali sali includono sali di addizione di acido e/o di base inorganici oppure organici, a seconda della presenza di gruppi basici e/o acidi nel composto in oggetto. Per riferimento, si vedano, per esempio, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (editori), Wiley-VCH, 2008 e "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters e Luc Quéré (editori), RSC Publishing, 2012.

Un sale farmaceuticamente accettabile preferito del COMPOSTO è il sale cloridrato del COMPOSTO (sale di addizione di acido). Altri sali farmaceuticamente accettabili preferiti del COMPOSTO sono i sali di metalli alcalini e di metalli alcalino terrosi del COMPOSTO (sali di addizione di base); in particolare i sali di sodio e di potassio e segnatamente i sali di sodio del COMPOSTO. È assodato che nei sali di addizione di base uno o entrambi i protoni acidi del COMPOSTO possono essere sostituiti da cationi della base. Il sale di addizione di base maggiormente preferito del COMPOSTO è il sale disodico del COMPOSTO.

Nel contesto della regolazione del valore di pH della composizione farmaceutica acquosa, l'espressione "base farmaceuticamente accettabile" si riferisce a una base di Brønsted i cui prodotti di reazione derivanti dalla regolazione del valore di pH (per esempio un sale di sodio e acqua se si usa idrossido di sodio come base) presentano effetti tossicologici indesiderati minimi. L'espressione "base forte farmaceuticamente accettabile" si riferisce a una "base farmaceuticamente accettabile" che è completamente o pressoché completamente ionizzata o dissociata se disciolta in acqua. Esempi di basi forti farmaceuticamente accettabili sono sali idrossido di metalli alcalini o alcalino terrosi; in particolare idrossido di sodio o idrossido di potassio; e segnatamente idrossido di sodio.

Un solvato del COMPOSTO è un "solvato farmaceuticamente accettabile" se il solvente formante il solvato presenta effetti tossicologici indesiderati minimi.

L'espressione "valore bersaglio", in relazione al valore di pH della composizione farmaceutica acquosa (o in alternativa "valore di pH bersaglio"), indica il valore di pH al quale la composizione farmaceutica acquosa deve essere regolata. Preferibilmente, il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa immediatamente dopo la sua preparazione finale è pari al valore bersaglio.

Il termine "essenzialmente", per esempio quando usato in un'espressione come "essenzialmente puro", è assodato che significhi, nel contesto della presente invenzione, in particolare che la rispettiva composizione/componente/composto/stereoisomero eccetera è costituita da una quantità di almeno il 90, in particolare di almeno il 95, e segnatamente di almeno il 99 per cento in peso, della rispettiva composizione/componente/composto /stereoisomero pura eccetera. In particolare, l'espressione "costituito

essenzialmente da" è intesa nel contesto della presente invenzione nel senso che la rispettiva composizione è costituita da una quantità di almeno il 90, in particolare di almeno il 95, segnatamente di almeno il 99, e in particolare da una quantità del 100 per cento in peso (vale a dire nel significato di "costituito da") della rispettiva composizione nelle quantità come esplicitamente indicate nella rispettiva forma di realizzazione.

La percentuale in peso totale della composizione farmaceutica acquosa come definita nella forma di realizzazione 1), e nelle forme di realizzazione da 2) a 60) di seguito è 100.

A scanso di qualsiasi dubbio, è assodato che le composizioni farmaceutiche come definite nelle forme di realizzazione 1) e da 2) a 6) e da 10) a 60) possono inoltre comprendere ulteriori ingredienti e/o additivi convenzionali, che possono essere usati da soli o in combinazione.

Si rimanda all'ampia letteratura in materia per questi e altri eccipienti farmaceuticamente accettabili e procedure menzionati nella presente, si veda, per esempio, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5a edizione, Pharmaceutical Press 2006; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21a edizione (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [pubblicato da Lippincott Williams & Wilkins]; e 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.

Esempi di tali ingredienti o additivi convenzionali sono agenti modificanti della tonicità, come sali (per esempio NaCl, KCl, MgCl₂, CaCl₂). Ulteriori ingredienti o additivi convenzionali sono, per esempio, conservanti antimicrobici, come usati per esempio in acqua batteriostatica per iniezione. Un esempio è l'alcol benzilico.

È assodato che la composizione farmaceutica acquosa può, in aggiunta all'acqua, comprendere inoltre fino al 20% in peso (in particolare fino al 10% in peso e in particolare fino al 5% in peso) di un solvente farmaceuticamente accettabile o di una miscela di solventi farmaceuticamente accettabili. L'espressione "solvente farmaceuticamente accettabile" si riferisce a un solvente che presenta effetti tossicologici indesiderati minimi. Esempi rappresentativi di solventi farmaceuticamente accettabili sono polietilenglicole, polisorbato, DMSO e NMP. In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica acquosa non contiene un solvente farmaceuticamente accettabile in aggiunta all'acqua (ad eccezione di quantità in tracce di solvente residuo presente in un ingrediente usato nella preparazione della composizione farmaceutica acquosa).

L'espressione "composizione farmaceutica" è intercambiabile con il termine "formulazione".

Salvo quando usato in relazione alle temperature, il termine "circa" anteposto a un valore numerico "X" si riferisce, nella presente domanda, a un intervallo estendentesi da X meno il 10% di X a X più il 10% di X, e preferibilmente a un intervallo estendentesi da X meno il 5% di X a X più il 5% di X (in cui è assodato che il limite inferiore è uguale o superiore allo 0% e il limite superiore è uguale o inferiore al 100%). Nel caso particolare delle temperature, il termine "circa" anteposto a una temperatura "Y" si riferisce nella corrente domanda a un intervallo estendentesi dalla temperatura Y meno 10 °C a Y più 10 °C; e, preferibilmente, a un intervallo estendentesi da Y meno 5 °C a Y più 5 °C.

Ogniquale il termine "tra" o "a" è usato per descrivere un intervallo numerico, è assodato che gli estremi dell'intervallo indicato sono esplicitamente divulgati e inclusi

nell'intervallo. Per esempio: se un valore di pH è descritto come tra 8,2 e 12,0 (o 8,2 - 12,0), ciò indica che gli estremi 8,2 e 12,0 sono inclusi nell'intervallo; o se una variabile è definita come un numero intero tra 1 e 4 (o 1 - 4), ciò indica che la variabile è il numero intero 1, 2, 3, o 4.

L'espressione "% in peso" (o % (p/p)) si riferisce a una percentuale in peso rispetto al peso totale della composizione considerata. Se non espressamente indicato diversamente, il peso totale considerato è il peso totale della composizione farmaceutica acquosa. Nel caso in cui un certo valore sia fornito come valore in %, in assenza di ulteriore specifica tale valore si riferisce a % in peso. L'espressione (p/p) in relazione a un rapporto si riferisce a un rapporto in peso dei rispettivi componenti.

Ulteriori forme di realizzazione dell'invenzione sono presentate di seguito:

2) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa comprendente:

- il COMPOSTO in una quantità tra lo 0,1 e il 20% in peso;
- un tampone farmaceuticamente accettabile selezionato tra tampone di acido borico e tampone di arginina; e
- acqua;

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,5 e 11,0.

3) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o 2), in cui la somma della quantità di COMPOSTO, della quantità di tampone farmaceuticamente accettabile e della quantità di acqua è almeno l'80% in peso della composizione farmaceutica acquosa.

4) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o 2), in cui la somma della quantità di COMPOSTO, della quantità del tampone farmaceuticamente accettabile e della quantità di acqua è almeno il 90% in peso della composizione farmaceutica acquosa.

5) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o 2), in cui la somma della quantità di COMPOSTO, della quantità del tampone farmaceuticamente accettabile e della quantità di acqua è almeno il 95% in peso della composizione farmaceutica acquosa.

6) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o 2), in cui la somma della quantità di COMPOSTO, della quantità di tampone farmaceuticamente accettabile e della quantità di acqua è almeno il 98% in peso della composizione farmaceutica acquosa.

7) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 1), costituita essenzialmente da:

- il COMPOSTO in una quantità tra lo 0,1 e il 20% in peso;

- un tampone farmaceuticamente accettabile;
- acqua; e
- facoltativamente un sale inorganico di un metallo alcalino o di un metallo alcalino terroso (preferibilmente litio, sodio, potassio, magnesio o calcio e in modo maggiormente preferibile sodio o potassio);

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,5 e 11,0.

Il termine "facoltativamente", come usato nel contesto di un eccipiente facoltativamente presente, come un sale inorganico, indica che l'eccipiente può essere assente o presente nella composizione farmaceutica acquosa.

8) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 1), costituita essenzialmente da:

- il COMPOSTO in una quantità tra lo 0,7 e il 7,0% in peso;
- un tampone farmaceuticamente accettabile selezionato tra un tampone di acido borico o un tampone di arginina;
- acqua; e
- facoltativamente un sale inorganico di un metallo alcalino o di un metallo alcalino terroso (preferibilmente litio, sodio, potassio, magnesio o calcio e in modo maggiormente preferibile sodio o potassio);

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,7 e 9,5.

9) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 6), in cui la composizione farmaceutica è ottenibile mediante:

- aggiunta di cloridrato di estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico a una soluzione di arginina o acido borico, e facoltativamente cloruro di sodio, in acqua; e
- aggiunta di una soluzione acquosa di una base forte farmaceuticamente accettabile (in particolare idrossido di sodio) finché viene raggiunto il valore di pH bersaglio tra 8,2 e 12,0;

in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica finale è tra lo 0,1% in peso e il 20% in peso.

10) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o da 3) a 6), in cui la quantità di COMPOSTO è tra lo 0,1% in peso e il 20% in peso.

11) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 9), in cui la quantità di COMPOSTO è tra lo 0,7% in peso e il 7,0% in peso. Limiti inferiori della quantità di COMPOSTO sono lo 0,7% in peso, l'1,0% in peso e il 2,0% in peso, limiti

superiori sono il 7,0% in peso, il 5,0% in peso e il 4,0% in peso. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni. Una quantità preferita di COMPOSTO varia dall'1,0% in peso al 5,0% in peso.

12) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 9), in cui la quantità di COMPOSTO è tra il 2,4% in peso e il 3,8% in peso.

13) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 1) o da 3) a 6), in cui la concentrazione in massa di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa è tra 6 mg/ml e 60 mg/ml, preferibilmente tra 15 mg/ml e 45 mg/ml e in modo maggiormente preferibile tra 25 mg/ml e 40 mg/ml.

14) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 9), in cui la concentrazione in massa del COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa è pari a circa 32 mg/ml.

15) In un'altra divulgazione, che non è necessariamente secondo l'invenzione rivendicata, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 7) o da 10) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile ha un valore di pKa in acqua a 25 °C tra 8,0 e 11,0. Limiti inferiori del valore di pKa sono 8,0, 8,5 e 8,8, limiti superiori sono 11,0, 10,0 e 9,5. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni. È inoltre assodato che, nel caso di un acido di- o triprotico, soltanto uno dei due o tre valori di pKa deve rientrare nell'intervallo summenzionato. Soltanto le composizioni comprendenti acido borico o arginina sono secondo l'invenzione rivendicata.

16) In un'altra divulgazione, che non è necessariamente secondo l'invenzione rivendicata, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 7) o da 10) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile ha un valore di pKa in acqua a 25 °C tra 8,8 e 9,5.

17) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 7) o da 10) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è selezionato tra tampone di ammonio, tampone di acido borico, tampone carbonato, tampone fosfato, tampone di arginina, tampone di glicina, tampone di istidina, tampone di meglumina, o tampone di tris(idrossimetil)amminometano (preferibilmente tra tampone di ammonio, tampone di acido borico, tampone carbonato, tampone di arginina, tampone di glicina, tampone di istidina, tampone di meglumina, o tampone di tris(idrossimetil)amminometano). Soltanto le composizioni comprendenti tampone di acido borico o tampone di arginina sono secondo l'invenzione rivendicata.

18) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è selezionato tra tampone di acido borico, o tampone di arginina (preferibilmente tampone di acido borico, o tampone di L-arginina).

19) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è un tampone di acido borico.

20) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è un tampone di arginina.

21) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 14), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è un tampone di L-arginina.

L'espressione "tampone di L-arginina" si riferisce a un tampone di arginina in cui il rapporto enantiomerico tra la forma L e la forma D è almeno 90/10, preferibilmente almeno 95/5, più preferibilmente almeno 99/1, e in modo maggiormente preferibile almeno 99,9/0,1.

22) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 21), in cui la concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa è tra 10 mmol/l e 300 mmol/l. I limiti inferiori della concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa sono 10 mmol/l, 25 mmol/l e 40 mmol/l, i limiti superiori sono 300 mmol/l, 200 mmol/l, e 100 mmol/l. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.

L'espressione "concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile" si riferisce alla somma delle concentrazioni molariche di tutti i diversi componenti protonati e deprotonati del sistema tampone nella rispettiva composizione farmaceutica acquosa. La "concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile" può essere calcolata dividendo la quantità del componente tampone aggiunto durante la preparazione della composizione farmaceutica acquosa (in moli) per il volume totale della composizione farmaceutica acquosa preparata definitivamente (in litri). Nel caso specifico di un tampone monoprotico, l'espressione "concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile" si riferisce alla somma della concentrazione molare del componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile e della concentrazione molare del componente acido del tampone farmaceuticamente accettabile nella rispettiva composizione farmaceutica acquosa.

È preferibile che la capacità tampone del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa sia tra 10 mM/pH e 170 mM/pH. I limiti inferiori della capacità tampone sono 10 mM/pH, 15 mM/pH, e 20 mM/pH; i limiti superiori sono 170 mM/pH, 100 mM/pH, e 60 mM/pH. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni. Preferibilmente la capacità tampone è tra 20 mM/pH e 60 mM/pH.

23) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 21), in cui la concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa è tra 25 mmol/l e 200 mmol/l.

24) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 21), in cui la concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa è tra 40 mmol/l e 100 mmol/l.

25) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 21), in cui

la concentrazione molare del tampone farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica acquosa è circa 60 mmol/l.

26) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa, secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 25), in cui l'acqua è acqua per iniezione (WFI, water for injection), acqua sterile per iniezione (SWFI, sterile water for injection), o acqua batteriostatica per iniezione (BWFI, bacteriostatic water for injection).

27) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 25), in cui l'acqua è acqua per iniezione (WFI).

28) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 7) o da 9) a 27), in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,5 e 11,0. I limiti inferiori del valore di pH della composizione farmaceutica acquosa sono 8,5, 8,7 e 8,9; i limiti superiori sono 11,0, 9,5 e 9,3. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.

29) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 27), in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,7 e 9,5.

30) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 27), in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,9 e 9,3.

31) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 30), in cui il sale inorganico, se presente, è selezionato tra sali di formula MX, in cui M rappresenta litio, sodio, o potassio e X rappresenta cloro o bromo; o MX₂, in cui M rappresenta magnesio o calcio e X rappresenta cloro o bromo.

32) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 30), in cui il sale inorganico, se presente, è selezionato tra cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di magnesio, cloruro di calcio, o qualsiasi relativa miscela (e preferibilmente cloruro di sodio, cloruro di potassio, o qualsiasi relativa miscela; e in modo maggiormente preferibile cloruro di sodio).

33) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 30), in cui la composizione farmaceutica acquosa comprende cloruro di sodio.

Il sale inorganico (in particolare cloruro di sodio) viene usato per regolare l'osmolalità della composizione farmaceutica acquosa a un valore ≥ 230 mOsm/kg e, segnatamente, a un valore tra 230 mOsm/kg e 1000 mOsm/kg. I limiti inferiori dell'osmolalità della composizione farmaceutica acquosa sono 230 mOsm/kg, 250 mOsm/kg, e 270 mOsm/kg; i limiti superiori sono 1000 mOsm/kg, 500 mOsm/kg, e 330 mOsm/kg. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore.

Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni. Preferibilmente, l'osmolalità è tra 270 mOsm/kg e 330 mOsm/kg.

34) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 33), in cui la composizione farmaceutica acquosa è in un contenitore.

35) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 34), in cui il contenitore è selezionato tra una fiala, un'ampolla, una cartuccia, o una siringa.

36) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 34), in cui il contenitore è una siringa.

37) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 36), in cui il contenitore è un contenitore di vetro (preferibilmente, una siringa di vetro).

38) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 37), in cui il contenitore ha un volume interno tra 0,1 ml e 5,0 ml. I limiti inferiori del volume interno sono 0,1 ml, 0,3 ml, 0,5 ml e 0,8 ml, i limiti superiori sono 5,0 ml, 3,0 ml, 2,3 ml e 1,0 ml. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.

39) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 37), in cui il contenitore ha un volume interno tra 0,5 ml e 2,3 ml.

40) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 39), in cui la quantità della composizione farmaceutica acquosa nel contenitore corrisponde alla quantità della dose unitaria.

L'espressione "dose unitaria" indica la quantità della composizione farmaceutica acquosa che viene somministrata e/o deve essere somministrata a un paziente in una singola dose.

Il termine "corrisponde", quando usato nel contesto di "corrisponde alla quantità della dose unitaria", indica che la quantità della composizione farmaceutica acquosa è pari alla quantità della dose unitaria più una piccola aggiunta per compensare una perdita di composizione farmaceutica acquosa durante la somministrazione, tale perdita essendo causata per esempio dal volume morto del rispettivo dispositivo di iniezione (per esempio una siringa, un autoiniettore, una pompa medica o simili).

41) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 40), in cui il volume della composizione farmaceutica acquosa nel contenitore è tra 0,1 ml e 3,0 ml. I limiti inferiori del volume della composizione farmaceutica acquosa nel contenitore sono 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml e 0,4 ml, i limiti superiori sono 3,0 ml, 1,5 ml, 1,0 ml e 0,7 ml. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.

- 42) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 40), in cui il volume della composizione farmaceutica acquosa nel contenitore è tra 0,3 ml e 1,0 ml (preferibilmente tra 0,4 ml e 0,7 ml).
- 43) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 40) a 42), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa nel contenitore è tra 4,0 mg e 32,0 mg. I limiti inferiori della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa nel contenitore sono 4,0 mg, 7,0 mg, 10,0 mg e 14,0 mg, i limiti superiori sono 32,0 mg, 28,0 mg, 24,0 mg e 20,0 mg. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.
- 44) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 40) a 42), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa nel contenitore è tra 14,0 mg e 20,0 mg.
- 45) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 39), in cui la quantità della composizione farmaceutica acquosa nel contenitore corrisponde a due o più (fino a un massimo di dieci) dosi unitarie (preferibilmente da due a cinque e in modo maggiormente preferibile due o tre dosi unitarie).
- 46) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 34) a 45), in cui il contenitore è inserito in un dispositivo autoiniettore (preferibilmente un dispositivo iniettore a penna).
- 47) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 46), in cui la composizione farmaceutica acquosa è un'emulsione, una sospensione o una soluzione.
- 48) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 46), in cui la composizione farmaceutica acquosa è una soluzione.
- 49) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 48), in cui la composizione farmaceutica acquosa è sterile.
- 50) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 49), in cui la composizione farmaceutica acquosa è apirogena.
- 51) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione per 1 anno a 25 °C è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e in modo maggiormente preferibile almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

52) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione per 2 anni a 25 °C è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e in modo maggiormente preferibile almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono stati aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

53) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione per 3 anni a 25 °C è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e, in modo maggiormente preferibile, almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono stati aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

54) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione per 18 mesi a 30 °C è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e in modo maggiormente preferibile almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono stati aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

55) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa, dopo conservazione per 2 anni a 30 °C, è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e in modo maggiormente preferibile almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono stati aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

56) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 50), in cui la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione per 6 mesi da 2 °C a 8 °C (in particolare 5 °C) e successivamente per 2 anni a 25 °C è almeno l'80% (preferibilmente almeno l'85% e in modo maggiormente preferibile almeno il 90%) della quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa immediatamente (per esempio 1 ora o 2 ore) dopo la preparazione finale della composizione farmaceutica acquosa (vale a dire dopo che tutti gli ingredienti sono aggiunti alla composizione farmaceutica acquosa).

È stato scoperto che il COMPOSTO e/o il prodotto di degradazione principale del COMPOSTO (acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico) possono formare addotti legati in modo covalente al tampone farmaceuticamente accettabile usato nella composizione farmaceutica acquosa. Tali addotti sono svantaggiosi, tra gli altri poiché i loro profili tossicologici sono sconosciuti. Dunque, possono essere richiesti studi tossicologici aggiuntivi, o possono essere identificati risultati rilevanti dal punto di vista tossicologico. Per esempio, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America richiede una profilatura

tossicologica per tutte le impurità (come per esempio addotti) che sono presenti nella composizione farmaceutica in una quantità superiore allo 0,5%. Le quantità più basse di addotti sono state riscontrate con tampone di arginina, tampone di acido borico e tampone di carbonato.

57) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 56), in cui il rapporto tra (i) la quantità di un addotto del tampone farmaceuticamente accettabile legato in modo covalente al COMPOSTO e (ii) la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa è inferiore a 1 fino a 250 (preferibilmente inferiore a 1 fino a 500) dopo la conservazione della composizione farmaceutica acquosa per 2 anni a 25 °C.

58) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 56), in cui il rapporto tra (i) la quantità di un addotto del tampone farmaceuticamente accettabile legato in modo covalente all'acido ((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfonopropanoico e (ii) la quantità di COMPOSTO nella composizione farmaceutica acquosa è inferiore a 1 fino a 250 (preferibilmente inferiore a 1 fino a 500) dopo conservazione della composizione farmaceutica acquosa per 2 anni a 25 °C.

Nel contesto degli addotti legati in modo covalente, il termine "quantità" si riferisce al numero di molecole, in cui il numero di molecole può essere dato in qualsiasi unità direttamente correlata al numero di molecole (come "mole").

Inoltre, è stato scoperto che, a seconda del tampone farmaceuticamente accettabile usato, la composizione farmaceutica acquosa può modificare la superficie del vetro. Tale modifica può essere causata da corrosione e/o delaminazione del vetro e ha come risultato un aumento della rugosità della superficie del vetro e/o la comparsa di particelle nella composizione farmaceutica acquosa, in particolare dopo la conservazione della composizione farmaceutica acquosa in un contenitore di vetro come una siringa di vetro. L'aumento della ruvidità e/o la comparsa di particelle hanno svariati svantaggi. Per esempio, nel caso in cui si usi una siringa di vetro per la conservazione della composizione farmaceutica acquosa e (dopo la conservazione) per la somministrazione a un paziente, la presenza di particelle può comportare un rischio per il paziente se tali particelle di vetro vengono iniettate nel paziente (in particolare, se accidentalmente iniettate in una vena). Un aumento della ruvidità della superficie del vetro della parete interna della siringa può avere come risultato un aumento della forza che è richiesta per muovere lo stantuffo/pistone all'interno del cilindro della siringa. In particolare, se la siringa di vetro è usata in un dispositivo autoiniettore (come un dispositivo iniettore a penna), ciò può avere come risultato un malfunzionamento del dispositivo autoiniettore. Rispetto a composizioni farmaceutiche acquose comprendenti tampone di arginina, l'uso di un tampone di acido borico ha avuto come risultato una corrosione e/o una delaminazione del vetro significativamente maggiori.

59) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 58), in cui la composizione farmaceutica acquosa comprende meno di 10000 (preferibilmente meno di 3000, più preferibilmente meno di 500) particelle con una granulometria $\geq 10 \mu\text{m}$ per millilitro della composizione farmaceutica acquosa dopo la conservazione della composizione farmaceutica acquosa a 70 °C per 6 giorni in una siringa di vetro.

La quantità e la dimensione delle particelle possono essere misurate, per esempio, mediante micro formazione di immagini del flusso (MFI, micro flow imaging) (in alternativa denominato microscopia di formazione di immagini del flusso (FIM, flow imaging microscopy) o analisi dinamica di formazione di immagini (DIA, dynamic imaging analysis)) come descritto nella parte sperimentale.

60) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica acquosa secondo la forma di realizzazione 59), in cui la siringa di vetro è una siringa di vetro siliconata.

Nelle siringhe di vetro siliconate, il silicone è legato in modo covalente alla superficie interna del cilindro di vetro, per esempio mediante trattamento al plasma.

61) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore comprendente (in particolare, contenente) una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 60).

62) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo la forma di realizzazione 61), in cui il contenitore è selezionato tra una fiala, un'ampolla, una cartuccia, o una siringa.

63) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo la forma di realizzazione 61), in cui il contenitore è una siringa.

64) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 61) a 63), in cui il contenitore è un contenitore di vetro (preferibilmente una siringa di vetro).

65) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 61) a 64), in cui il contenitore ha un volume interno tra 0,1 ml e 5,0 ml. I limiti inferiori del volume interno sono 0,1 ml, 0,3 ml, 0,5 ml e 0,8 ml, i limiti superiori sono 5,0 ml, 3,0 ml, 2,3 ml e 1,0 ml. È assodato che ciascun limite inferiore può essere combinato con ciascun limite superiore. Pertanto qui saranno divulgate tutte le combinazioni.

66) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 61) a 64), in cui il contenitore ha un volume interno tra 0,5 ml e 2,3 ml.

67) In un'altra forma di realizzazione, l'invenzione si riferisce a un contenitore secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 61) a 66) per l'uso in un dispositivo autoiniettore (in particolare, un dispositivo iniettore a penna).

68) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo per la preparazione di una composizione farmaceutica acquosa secondo la prima forma di realizzazione; detto metodo comprendendo le fasi di:

- a) dissolvere il tampone farmaceuticamente accettabile (vale a dire, il componente basico del tampone farmaceuticamente accettabile, il componente acido del tampone farmaceuticamente accettabile o qualsiasi loro miscela) e il COMPOSTO, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in acqua; e
- b) regolare il valore di pH della composizione farmaceutica acquosa a un valore di pH tra 8,2 e 12,0.

69) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo la forma di realizzazione 68), in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è selezionato tra tampone di arginina o tampone di acido bórico.

70) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione 68) o 69), in cui l'acqua è acqua per iniezione.

71) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 68) a 70), in cui il valore di pH è tra 8,5 e 11,0.

72) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 68) a 70), in cui il valore di pH è tra 8,7 e 9,5.

73) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 68) a 70), in cui il valore di pH è tra 8,9 e 9,3.

74) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 68) a 73), in cui il valore di pH è regolato con una base forte farmaceuticamente accettabile (e in particolare con una soluzione acquosa di idrossido di sodio).

75) Un'ulteriore forma di realizzazione si riferisce a un metodo per la preparazione del contenitore secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 61) a 67), la composizione farmaceutica acquosa viene immessa nel contenitore mediante l'uso di lavorazione asettica.

L'espressione "lavorazione asettica" si riferisce alla filtrazione sterile e alla successiva immissione di una composizione farmaceutica (in particolare una composizione farmaceutica acquosa) in un contenitore sterilizzato in condizioni sterili. Il vantaggio di una lavorazione asettica è l'elusione della sollecitazione termica della composizione farmaceutica acquosa e dei suoi ingredienti dovuta a una sterilizzazione termica (come, per esempio, una sterilizzazione a vapore) del contenitore infine riempito.

La composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata come medicinale.

76) In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) di una malattia o di un disturbo, in cui la malattia o il disturbo sono selezionati tra trombosi arteriose acute o trombosi venose acute.

77) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea, per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) di una malattia o di un disturbo, in cui la malattia o il disturbo è selezionato tra le trombosi arteriose acute.

78) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) di una malattia o di un disturbo, in cui la malattia o il disturbo è selezionato tra sindromi coronariche acute, complicazioni dell'intervento percutaneo (PCI), trombosi da stent, eventi trombotici periprocedurali, infarto del miocardio (in particolare infarto miocardico acuto), ischemia periferica, amaurosi, morte cardiaca improvvisa, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio.

79) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea, per

l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) di una malattia o di un disturbo, in cui la malattia o il disturbo sono selezionati tra sindromi coronariche acute, infarto del miocardio (in particolare infarto miocardico acuto), ischemia periferica, amaurosi, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio.

80) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) delle sindromi coronariche acute.

81) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) dell'infarto del miocardio.

82) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) dell'infarto miocardico acuto.

83) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) dell'ischemia periferica.

84) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare il trattamento) dell'amaurosi.

85) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi della morte cardiaca improvvisa.

86) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento (in particolare trattamento) di una malattia, in cui la malattia è selezionata tra ictus ischemico o attacco ischemico transitorio.

87) In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea, per l'uso nel trattamento di emergenza di sospette sindromi coronariche acute (ACS, acute coronary syndrome) o sospetto infarto miocardico acuto (AMI, acute myocardial infarction) mediante autosomministrazione da parte del paziente prima dell'ospedalizzazione.

L'espressione "sindromi coronariche acute" (ACS) si riferisce a sindromi dovute a una diminuzione improvvisa o a un'interruzione del flusso di sangue in alcune arterie coronarie. Le sindromi coronariche acute racchiudono l'infarto del miocardio con elevazione del tratto ST (STEMI), l'infarto del miocardio senza elevazione del tratto ST (NSTEMI, non ST elevation myocardial infarction) e l'angina instabile. È assodato che una composizione farmaceutica acquosa di cui è divulgato che sia utile nella prevenzione o nel trattamento di ACS è analogamente utile nella prevenzione o nel trattamento di STEMI, NSTEMI e/o angina instabile.

L'espressione "trattamento di emergenza di sospette sindromi coronariche acute" o "trattamento di emergenza di sospetto infarto miocardico acuto" si riferisce a un trattamento di un paziente in cui il paziente presenta sintomi di ACS o AMI, rispettivamente, come dolore toracico a insorgenza improvvisa, fastidio toracico (intermittente o meno),

pressione retrosternale persistente o senso di pesantezza irradiato al braccio sinistro, al collo, alla schiena o alla mandibola della durata di almeno 10 minuti, nausea/vomito, respiro corto, spossatezza, palpitazioni, stordimento o sincope (e in particolare sintomi chiari di ACS/AMI come dolore toracico a insorgenza improvvisa, fastidio toracico (intermittente o meno), o pressione retrosternale persistente o senso di pesantezza irradiato al braccio sinistro, al collo, alla schiena o alla mandibola della durata di almeno 10 minuti); e in cui il paziente deve essere trattato e/o richiede trattamento prima che possano essere eseguiti un elettrocardiogramma, una radiografia del torace e/o test del sangue. In una forma di realizzazione, il paziente è un paziente di cui era già noto che avesse un rischio elevato di risentire di ACS/AMI prima che si manifestassero i sintomi (in particolare sintomi chiari) di ACS/AMI, come per esempio un paziente affetto da una nota coronaropatia che aveva avuto un precedente episodio sintomatico di sindromi coronariche/infarto miocardico acuto. In un'ulteriore forma di realizzazione, il trattamento è effettuato mediante autosomministrazione da parte del paziente prima dell'ospedalizzazione; è preferito che il paziente abbia ricevuto una formazione da parte di personale sanitario per valutare meglio i sintomi di ACS/AMI prima di qualsiasi tale autosomministrazione.

L'espressione "coronaropatia" (CAD, coronary artery disease) si riferisce a un gruppo di malattie che include infarto del miocardio, angina instabile, angina stabile e morte cardiaca improvvisa.

88) In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea, per l'uso nel trattamento di emergenza del sospetto infarto miocardico acuto (AMI) mediante auto-somministrazione da parte del paziente prima dell'ospedalizzazione.

89) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento di una malattia, in cui è indicata e/o richiesta la prevenzione e/o la profilassi della formazione di trombi piastrinici.

90) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nella prevenzione/profilassi o nel trattamento di una malattia, in cui è indicata e/o richiesta la dissoluzione accelerata di trombi piastrinici di nuova formazione.

91) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione può essere usata per la preparazione di un medicinale, e/o è idonea per l'uso nel trattamento di una malattia, in cui è indicata e/o richiesta la riduzione della dimensione dei trombi piastrinici esistenti.

A scanso di qualsiasi dubbio, se una composizione farmaceutica acquosa è descritta come utile per la preparazione di un medicinale per la prevenzione/profilassi o il trattamento di determinate malattie o disturbi, o come idonea per l'uso nella prevenzione o nel trattamento di determinate malattie o disturbi, tale composizione farmaceutica è analogamente idonea per l'uso in un metodo di prevenzione o trattamento di detti malattie o disturbi, comprendente somministrare a un soggetto (in particolare un mammifero, in particolare un essere umano) che ne abbia necessità una quantità farmaceuticamente attiva di detta composizione farmaceutica acquosa.

La composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è idonea per la somministrazione parenterale (come somministrazione sottocutanea o intradermica); in particolare per la somministrazione sottocutanea; e segnatamente per la somministrazione sottocutanea mediante autosomministrazione da parte del paziente mediante l'uso

di un dispositivo autoiniettore (in particolare un dispositivo iniettore a penna).

92) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o è destinata a essere somministrata mediante somministrazione parenterale.

93) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o deve essere somministrata mediante somministrazione sottocutanea o intradermica.

94) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o è da somministrare mediante somministrazione sottocutanea.

95) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o deve essere somministrata da un fornitore di assistenza sanitaria.

96) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o è da somministrare mediante autosomministrazione da parte del paziente.

97) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o deve essere somministrata in un trattamento preospedaliero.

98) In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica acquosa secondo l'invenzione è somministrata e/o è da somministrare mediante autosomministrazione da parte del paziente, mediante l'uso di un dispositivo autoiniettore (in particolare un dispositivo iniettore a penna), in un trattamento preospedaliero.

La stabilità chimica della composizione farmaceutica acquosa può essere testata in modo convenzionale, per esempio mediante misurazione del COMPOSTO e dei suoi prodotti di degradazione (come, in particolare, acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico). Le quantità di COMPOSTO e dei suoi prodotti di degradazione in un campione possono essere per esempio valutate tramite HPLC a fase inversa.

La composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle forme di realizzazione da 1) a 60) può essere formulata in contenitori. Per esempio, una dimensione del lotto corrispondente a 320 g di COMPOSTO (corrispondente a 339 g di COMPOSTO cloridrato; dimensione del lotto di 10,15 kg di composizione farmaceutica acquosa), può portare ad almeno 13000 siringhe (in particolare siringhe di vetro) di circa 0,5 g di composizione farmaceutica acquosa per siringa. A partire dal COMPOSTO cloridrato,

possono essere usate le seguenti quantità di ingredienti:

Materiale	Funzione	Percentuale (% in peso)	Dose Unitaria
COMPOSTO cloridrato	API	3.34%	16.9 mg
L-arginina	tampone	1.03%	5.2 mg
NaOH	base	0.45%	2.3 mg
NaCl	modificatore della tonicità	1.73%	8.8 mg
Acqua per iniezione (WFI)	solvente	93.46%	474.3 mg
<i>Totale</i>		<i>100.00%</i>	<i>507.5 mg (corrispondente a 0.50 ml)</i>

Le quantità possono essere regolate in base alla purezza del rispettivo ingrediente/materiale. La quantità di COMPOSTO cloridrato (16,9 mg) corrisponde a 16,0 mg di COMPOSTO. Nel caso in cui il COMPOSTO sia usato in forma libera (non sotto forma di sale) o sotto forma di un altro sale (come, per esempio, il sale disodico), la quantità di COMPOSTO nella rispettiva forma può essere regolata in modo tale che la quantità di COMPOSTO nella dose unitaria sia 16,0 mg; in aggiunta, nel caso in cui sia usata un'altra forma di COMPOSTO diversa dal COMPOSTO cloridrato, le quantità di cui sopra di NaOH, NaCl e acqua per iniezione possono essere regolate per compensare una differente quantità di NaOH necessaria per la regolazione del pH.

È assodato che la quantità di COMPOSTO nella dose unitaria può variare entro i limiti accettati dalle autorità sanitarie e, in particolare, entro un intervallo di $16,0 \text{ mg} \pm 1,6 \text{ mg}$; tale variazione può avvenire insieme a un rispettivo cambiamento nel rapporto tra gli ingredienti, oppure a un rispettivo cambiamento nella quantità totale della dose unitaria, oppure a una combinazione di entrambi.

In relazione a COMPOSTO in forma libera (forma non salina), la composizione farmaceutica acquosa può contenere le seguenti concentrazioni di ingredienti:

Materiale	Funzione	Concentrazione [mg/ml]	Quantità in 0.50 ml di composizione (dose unitaria)
COMPOSTO	API	32.0 (± 3.2)	16.0 (± 1.6) mg
L-arginina	tampone	10.4 (± 1.0)	5.2 (± 0.5) mg
NaCl	modificatore della tonicità	20.6 (± 3.0)	10.3 (± 1.5) mg
NaOH	base	q.b. a pH=9.1 (± 0.2)	q.b. a pH=9.1 (± 0.2)
Acqua per iniezione (WFI)	solvente	q.b. a volume finale	q.b. a 0.50 (± 0.02) ml

Il processo per la preparazione di una composizione farmaceutica acquosa, come descritta in precedenza e immessa in un contenitore secondo la presente invenzione, può comprendere le fasi seguenti:

- aggiungere una quantità specifica (per esempio 7 kg) di WFI nel reattore;
- aggiungere una quantità specifica (per esempio 104,3 g) di L-arginina nel reattore sotto agitazione;
- aggiungere una quantità specifica (per esempio 175,3 g) di NaCl nel reattore;
- continuare l'agitazione finché tutta la materia prima è disciolta;
- continuando l'agitazione, aggiungere una quantità specifica di COMPOSTO cloridrato (per esempio 339 g) nel reattore;
- regolare il valore di pH con soluzione di idrossido di sodio (per esempio 1,178 kg di soluzione di NaOH 1 N);
- riempire con WFI fino al peso finale (per esempio 10,15 kg) sotto agitazione;
- filtrare la soluzione attraverso filtri sterili (per esempio, filtri a membrana Fluorodyne II con grado nominale 0,2 μm);
- riempire le siringhe con la soluzione (per esempio 0,548 g $\pm 2\%$ per siringa);
- otturare la siringa.

ESEMPI

Abbreviazioni (come usate nella presente e nella descrizione sopra):

aq.	acquoso
API	principio attivo farmaceutico
CCD	dispositivo ad accoppiamento di carica
DAD	rilevatore a matrice di diodi
DMSO	dimetilsolfossido
H	ora/ore
HPLC	cromatografia liquida ad alta prestazione
M	molare/molarità
N	normale/normalità
NMP	N-metil-2-pirrolidone
PVDF	polivinilidendifluoruro
q.b.	quanto basta (quantità che è sufficiente)
UR	umidità relativa
SEM	microscopia elettronica a scansione
UV	ultravioletto
WFI	acqua per iniezione

Le materie prime possono essere acquistate da fornitori commerciali, o possono essere preparate mediante metodi noti nella tecnica.

Preparazione dei campioni per cromatografia liquida ad alta prestazione e metodo usato

20 µl della rispettiva composizione farmaceutica acquosa sono stati introdotti in una fiala per HPLC. 980 µl di acqua sono stati aggiunti (fattore di diluizione 50) prima dell'analisi HPLC.

Metodo HPLC-UV usato:

sistema HPLC:	Miscelazione ad alta pressione Shimadzu Nexera X2
Flusso:	1.5 ml/minuto
Temperatura della colonna:	50 °C

Temperatura dell'auto-campionatore: 25 °C

Volume di iniezione: 1 µl

Colonna: Phenomenex Gemini 5.0 µm 110 Å, 50x2.0 mm (n°184)

Lunghezza d'onda: DAD + 250 nm

Solvente A: tampone di tris(idrossimetil)amminometano 50 mM a pH 9 (regolato con HCl)
+ 5% (v/v) di acetonitrile

Solvente B: Acetonitrile + 5% (v/v) di tampone tris(idrossimetil)amminometano 50 mM a
pH 9 (regolato con HCl)

Gradiente:

Tempo (minuti)	% di solvente A	% di solvente B
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

Preparazione del COMPOSTO e del suo sale HCl:

Il COMPOSTO e il suo sale HCl possono essere preparati secondo le procedure divulgate in WO 2009/069100 (esempio 2), WO 2018/055016 o Caroff E et al., *J. Med.*

Chem. (2015), **58**, 9133-9153.

Esempio 1

Preparazione e composizione di una composizione farmaceutica acquosa comprendente un tampone di arginina:

Tabella 1:

Materiale	Quantità
L-arginina	209 mg (60 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20.00 ml

Preparazione della composizione

Il COMPOSTO e L-arginina sono stati pesati in una beuta volumetrica da 20 ml. 10ml di acqua per iniezione sono stati aggiunti e la sospensione è stata agitata. Questa sospensione è stata successivamente titolata a pH 9,25, comportando completa dissoluzione. Prima del riempimento, la formulazione è stata filtrata attraverso filtro in PVDF da 0,22 µm.

Preparazione dell'imballaggio primario

0,5 ml della formulazione filtrata in modo sterile sono stati immessi in una siringa di vetro pre-riempibile sterile pronta all'uso. Il riempimento avviene in condizioni sterili e in assenza di particelle.

Esempio 2

Preparazione e composizione di una composizione farmaceutica acquosa comprendente un tampone di acido borico:

Tabella 2:

Materiale	Quantità
Acido borico	3710 mg (60 mM)
Idrossido di sodio 5 M soluzione	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	32000 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 1000 ml

Preparazione della composizione

Acido borico e COMPOSTO sono stati pesati in una beuta volumetrica da 1000 ml. 750 ml di acqua per iniezione sono stati aggiunti e la sospensione è stata agitata. 30 ml di soluzione di NaOH sono stati aggiunti e la sospensione è stata agitata fino a completa dissoluzione delle polveri aggiunte. Dopo completa dissoluzione, il pH è stato regolato a pH 9,25 mediante aggiunta di soluzione di NaOH. Infine, la beuta volumetrica è stata riempita con acqua per iniezione. La formulazione è stata filtrata attraverso filtri in PVDF da 0,22 µm prima di riempire siringhe di vetro pre-riempibili sterili con aliquote da 0,5 ml.

Esempio 3 (non secondo l'invenzione rivendicata)

Preparazione e composizione di composizioni farmaceutiche acquose comprendenti tamponi aggiuntivi:

Tamponi aggiuntivi vengono preparati a una capacità tampone fissa di 34 mM/pH a pH 9,25.

Tabella 3: Tampone tris(idrossimetil)amminometano

Materiale	Quantità
tris(idrossimetil)amminometano	472,4 mg (195 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Tabella 4: Tampone di L-istidina

Materiale	Quantità
L-istidina	186,2 mg (60 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Tabella 5: Tampone glicina

Materiale	Quantità
Glicina	108,1 mg (72 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Tabella 6: Tampone di meglumina

Materiale	Quantità
Meglumina	281.1 mg (72 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Tabella 7: Tampone di carbonato

Materiale	Quantità
Idrogenocarbonato di sodio (NaHCO ₃)	168.0 mg (100 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Tabella 8: Tampone di cloruro di ammonio

Materiale	Quantità
Cloruro di ammonio (NH ₄ Cl)	64.2 mg (60 mM)
Soluzione di idrossido di sodio 1 M	q.b. a pH 9,25
COMPOSTO	640 mg (52 mM)
Acqua per iniezione	q.b. a 20 ml

Preparazione della composizione

Il COMPOSTO e il rispettivo tampone (secondo le tabelle da 3 a 8) sono stati pesati in beute volumetriche da 20 ml. 10 ml di acqua per iniezione sono stati aggiunti a ciascuna beuta e le sospensioni sono state agitate. Queste sospensioni sono state successivamente titolate a pH 9,25, il che ha portato a completa dissoluzione. Prima di immettere le formulazioni nelle siringhe di vetro sterili, preriempibili, da 1 ml, sono state filtrate attraverso un filtro in PVDF da 0,22 µm.

Esempio 4 (non secondo l'invenzione rivendicata)

Stabilità del COMPOSTO in soluzione acquosa a differenti valori di pH in assenza di un tampone

Formulazioni acquose contenenti 32 mg/ml (52 mM) di COMPOSTO sono state titolate a pH 7,0, 8,0 e 9,0 usando una soluzione acquosa di NaOH 1 N.

Le differenti formulazioni sono state immesse in siringhe di vetro sterili, pre-riempibili, da 1 ml, dopo filtrazione sterile. I campioni sono stati analizzati a t=0 e dopo 1 settimana di conservazione a 60 °C.

Tabella 9: Contenuto di COMPOSTO e COMPOSTO DI DEGRADAZIONE (acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidin-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico) dopo 1 settimana di conservazione a 60 °C in formulazioni acquose a differenti valori di pH

Valore di pH	COMPOSTO [Area %]		COMPOSTO DI DEGRADAZIONE [Area %]	
	t = 0	t = 1 settimana a 60 °C	t = 0	t = 1 settimana a 60 °C
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

Esempio 5

Stabilità del COMPOSTO in soluzione acquosa a differenti valori di pH in presenza o assenza di un tampone

Formulazioni acquose contenenti 32 mg/ml (52 mM) di COMPOSTO e KH₂PO₄ 20 mM sono state titolate a pH 7,0, 7,5, 8,0 usando soluzione acquosa di NaOH 1 N.

Formulazioni acquose contenenti COMPOSTO 52 mM e acido borico 20 mM sono state titolate fino a pH 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0 usando soluzione acquosa di NaOH 1 N.

Una formulazione contenente COMPOSTO 52 mM, senza tampone aggiunto, è stata titolata a pH 9,0 usando una soluzione acquosa di NaOH 1N.

Le differenti formulazioni sono state immesse in siringhe di vetro sterili, pre-riempibili, da 1 ml, dopo la filtrazione sterile.

Le siringhe sono state conservate a temperatura controllata a 40, 60 o 70 °C per 2 settimane. Il contenuto di COMPOSTO e del principale prodotto di degradazione, acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico, è stato determinato mediante analisi HPLC usando condizioni come descritte sopra.

Tabella 10: Contenuto di COMPOSTO e COMPOSTO DI DEGRADAZIONE (acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico) dopo 2 settimane di sollecitazione termica in formulazioni acquose a differenti valori di pH (le composizioni senza acido borico non sono secondo

l'invenzione rivendicata)

	COMPOSTO [Area %]			COMPOSTO DI DEGRADAZIONE [Area %]		
	40 °C	60 °C	70 °C	40 °C	60 °C	70 °C
Senza tampone (pH 9.0)	97.73	84.49	50.02	2.03	14.60	47.63
KH ₂ PO ₄ 20 mM, pH 7.0	74.96	20.68	2.49	24.72	78.21	94.93
KH ₂ PO ₄ 20 mM, pH 7.5	85.01	36.88	11.74	14.85	62.47	85.15
KH ₂ PO ₄ 20 mM, pH 8.0	95.11	68.31	20.99	4.63	30.95	76.95
acido borico 20 mM, pH 8.0	95.40	66.16	27.73	4.43	33.25	70.45
acido borico 20 mM, pH 8.5	97.35	80.27	46.96	2.39	18.93	51.06
acido borico 20 mM, pH 9.0	97.83	85.68	57.79	1.97	13.03	39.59
acido borico 20 mM, pH 9.5	97.56	85.97	63.39	2.10	11.95	32.64
acido borico 20 mM, pH 10.0	97.18	83.13	62.08	2.39	13.39	31.80

Esempio 6

Stabilità del COMPOSTO in soluzione acquosa a pH 9,0 in presenza di tampone di acido borico a differenti concentrazioni di tampone

Composizioni della formulazione che valutano l'impatto della capacità tampone sulla stabilità della formulazione

B(OH) ₃		NaOH 1M	COMPOSTO		Acqua
[mM]	[mg]		[mM]	[mg/ml]	
0	0	q.b. pH 9.0	52	32	q.b. 5 ml
20	6.183	q.b. pH 9.0	52	32	q.b. 5 ml
60	18.549	q.b. pH 9.0	52	32	q.b. 5 ml
100	30.915	q.b. pH 9.0	52	32	q.b. 5 ml

Tabella 11: Contenuto di COMPOSTO dopo la conservazione di formulazioni acquose contenenti differenti concentrazioni del tampone di acido borico a 75 °C, in funzione

del tempo di conservazione

COMPOSTO [Area %] c(B(OH) ₃) [mM]	conservato a 75°C per un tempo [ore]					
	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	

Esempio 7

Stabilità del COMPOSTO in soluzioni acquose tamponate a valori di pH basici

Le siringhe riempite con composizioni farmaceutiche acquose come descritto nell'esempio 1 (tamponi di L-arginina), nell'esempio 2 (tamponi di acido bórico) e nell'esempio 3 (non secondo l'invenzione rivendicata) sono state conservate a 55,3 °C per 19 giorni. Il contenuto di COMPOSTO e del principale prodotto di degradazione, acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico, è stato determinato mediante analisi HPLC usando condizioni come descritte sopra.

Tabella 12: Contenuto di COMPOSTO e COMPOSTO DI DEGRADAZIONE (acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossammido)-3-fosfonopropanoico) dopo 19 giorni di conservazione di formulazioni acquose contenenti tamponi differenti a 55,3 °C

	COMPOSTO [Area %]	COMPOSTO DI DEGRADAZIONE [Area %]
L-Arginina 60 mM	88.55	10.02
Acido bórico 60 mM	86.76	11.01
Glicina 72 mM	86.26	12.01
Tris(idrossimetil)amminometano 195 mM	86.56	11.26
Meglumina 72 mM	87.06	11.16
Istidina 60 mM	85.65	11.79
Cloruro di ammonio 60 mM	85.05	13.22
Carbonato 100 mM	83.56	13.52

Esempio 8

Interazione della composizione farmaceutica acquosa con superfici di vetro

La formulazione acquosa dell'esempio 2 (32 mg/ml di COMPOSTO in tamponi di acido bórico 60 mM, pH 9,25, immesso in siringhe di vetro pre-riempibili da 1 ml) e dell'esempio 1 (32 mg/ml di COMPOSTO in tamponi di arginina 60 mM, pH 9,25, immesso in siringhe di vetro pre-riempibili da 1 ml) sono state sottoposte, ciascuna, a sollecitazione a 70 °C per 6 giorni.

La conta delle particelle è stata analizzata mediante micro formazione di immagini del flusso per le due differenti formulazioni acquose. La micro formazione di immagini del flusso usa una telecamera CCD per acquisire immagini in campo chiaro in una cella a flusso. Ha un ingrandimento ottico e rileva particelle in un intervallo di dimensioni da 2,0 µm ad approssimativamente 70 µm. Le particelle sono conteggiate e acquisite mediante formazione di immagini.

Prima dell'analisi, il grado di pulizia dello strumento è stato sottoposto a test ed è stato misurato uno standard di conteggio e dimensione, per verificare che lo strumento fosse idoneo per l'analisi. I campioni sono stati lasciati a temperatura ambiente e omogeneizzati delicatamente (evitando la formazione di bolle d'aria) prima dell'analisi. Non è stata effettuata alcuna diluizione o altra manipolazione dei campioni. Per la misurazione effettiva, l'ottimizzazione dell'illuminazione è stata eseguita con il campione da analizzare.

Tabella 13: Conta delle particelle e distribuzione granulometrica in formulazioni acquose conservate in siringhe di vetro per 6 giorni a 70 °C

	conteggi cumulativi delle particelle				
Formulazione:	≥2 µm	≥5 µm	≥10 µm	≥25 µm	≥50 µm

acido borico 60 mM	182254	61815	25419	6556	1364
Arginina 60 mM	6466	405	18	4	0

La conta delle particelle, in particolare delle particelle più grandi, è superiore nella formulazione contenente un tampone di acido borico rispetto a una formulazione contenente un tampone di arginina se conservate in siringhe di vetro a 70 °C per 6 giorni.

Dopo la conservazione per 6 giorni a 70 °C (come descritto sopra), il cilindro di vetro delle siringhe di vetro preimpilabili da 1 ml contenenti la formulazione di acido borico (esempio 2) è stato ulteriormente analizzato mediante microscopia elettronica a scansione (SEM):

Per impedire l'accumulo di carica durante l'acquisizione SEM, il campione è stato rivestito con oro mediante uno sputter Cressington 108 Auto, impostato a 30 mA per 80 s sotto flusso di argon a 0,1 mbar. La SEM è stata eseguita con uno Zeiss EVO MA10, usando un rilevatore SE1, con una tensione di accelerazione di 10 kV e una corrente di estrazione di 100 pA. Le immagini sono state acquisite a differenti ingrandimenti. I parametri di scansione sono stati impostati su una media di 17 linee, risultando in un'acquisizione di cornice globale di circa 44 s. La figura 1 mostra le immagini SEM di un'area della parte interna del cilindro di vetro che era a contatto con la formulazione di acido borico. La figura 2 mostra le immagini SEM di un'area della parte interna del cilindro di vetro che non era a contatto con la formulazione di acido borico.

Le figure mostrano che l'acido borico porta a delaminazione del vetro/corrosione del vetro nelle siringhe di vetro, portando ad un aumento dei carichi di particelle nella formulazione contenente acido borico.

Esempio 9

Stabilità a lungo termine del COMPOSTO in soluzione acquosa a pH 9,1 in presenza di tampone di arginina 60 mM in condizioni di conservazione differenti

In un reattore di vetro da 10 l, L-arginina (104 g, 0,60 mol) è stata aggiunta, sotto agitazione, all'acqua per iniezione (7,01 kg). Il COMPOSTO cloridrato (339 g, 0,52 mol) è stato aggiunto a porzioni alla soluzione e il valore di pH è stato regolato a pH = 9,0 mediante aggiunta di soluzione acquosa di NaOH 1,0 M (1,18 kg). L'acqua per iniezione è stata aggiunta fino a un peso totale della soluzione di 10,15 kg.

Per l'esecuzione di test di stabilità, i campioni di test sono stati preparati mediante il riempimento di siringhe di vetro preimpilabili da 1 ml, con ago integrato, con 0,54 ml della soluzione di cui sopra e conservati alle condizioni fornite nelle tabelle 14 e 15. I campioni sono stati analizzati dopo i punti temporali dati, mediante cromatografia liquida a prestazioni ultra elevate (UPLC, ultra-performance liquid chromatography) usando le condizioni seguenti:

Attrezzatura:

sistema UPLC, con sistema di acquisizione dati e rilevamento UV

Fase mobile A: Pesare 3,08 g di acetato di ammonio e 3,26 g di esafluorofosfato di ammonio in un flacone da 2 l. Dissolvere in 1900 ml di H₂O. Aggiungere 100 ml di acetonitrile.

Fase mobile B: Pesare 0,77 g di acetato di ammonio in un flacone da 1 l. Dissolvere in 50 ml di H₂O. Aggiungere 950 ml di acetonitrile.

Diluyente: Miscelare 920 ml di fase mobile A con 80 ml di fase mobile B.

Soluzione standard di riferimento: 0,32 mg/ml di standard di riferimento di COMPOSTO in diluyente.

Soluzione campione: I campioni sono stati diluiti a 0,32 mg/ml di COMPOSTO (in base alla quantità di COMPOSTO nella soluzione iniziale) con diluyente

Colonna: 100 mm x 3,0 mm, colonna C18 da 3 µm (per esempio YMC Triart C18 ExRS)

Lunghezza d'onda di rilevamento: 246 nm

Portata: 0,5 ml/minuto

Gradiente:

Tempo [minuti]	% di A	% di B
Iniziale	92	8
14	50	50
18	0	100
19	0	100
19.1	92	8
23	92	8

Tabella 14: Quantità di COMPOSTO nei campioni di test dopo conservazione fino a 12 mesi alle condizioni date

COMPOSTO [mg]	iniziale	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
5 °C	16,9	16,9	16,8	16,6	
25 °C/60% di UR	16,9	16,8	16,4	16,2	15,9
30 °C/75% di UR	16,9	16,7	16,2	15,9	15,2
40 °C/75% di UR	16,9	16,2	15,1	13,3	

Tabella 15: Quantità di COMPOSTO DI DEGRADAZIONE (acido (R)-2-(6-((S)-3-metossipirrolidin-1-il)-2-fenilpirimidina-4-carbossamido)-3-fosfonopropanoico) nei

campioni di test dopo conservazione fino a 12 mesi alle condizioni date

COMPOSTO DI DEGRADAZIONE [Area %]	iniziale	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi
5 °C	0,38	0,41	0,57	0,58	
25 °C/60% di UR	0,41	0,59	1,19	1,72	3,06
30 °C/75% di UR	0,41	0,77	1,86	3,0	5,8
40 °C/75% di UR	0,41	2,2	7,0	12,4	

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica acquosa comprendente:

- estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico;
- un tampone farmaceuticamente accettabile; e
- acqua;

in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è selezionato tra tampone di acido borico, o tampone di arginina; e

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,2 e 12,0.

2. Composizione farmaceutica acquosa secondo la rivendicazione 1, in cui la somma della quantità di estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico, della quantità del tampone farmaceuticamente accettabile e della quantità di acqua è almeno il 95% in peso della composizione farmaceutica acquosa.

3. Composizione farmaceutica acquosa secondo la rivendicazione 1, costituita essenzialmente da:

- estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico in una quantità tra lo 0,7 e il 7,0% in peso;
- un tampone farmaceuticamente accettabile selezionato tra un tampone di acido borico o un tampone di arginina;
- acqua; e
- facoltativamente un sale inorganico di un metallo alcalino o di un metallo alcalino terroso;

in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,7 e 9,5.

4. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, in cui la concentrazione in massa di estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico nella composizione farmaceutica acquosa è tra 6 mg/ml e 60 mg/ml.

5. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui la concentrazione in massa di estere butilico dell'acido 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metossi-pirrolidin-1-il)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-ammino]-3-fosfono-propionil)-piperazin-1-carbossilico nella composizione farmaceutica acquosa è 32 mg/ml.

6. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è tampone di acido

borico.

7. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il tampone farmaceuticamente accettabile è tampone di arginina.
8. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui la composizione farmaceutica acquosa ha un valore di pH tra 8,7 e 9,5.
9. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui la composizione farmaceutica acquosa comprende cloruro di sodio.
10. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui l'osmolalità della composizione farmaceutica acquosa è tra 230 mOsm/kg e 1000 mOsm/kg.
11. Contenitore comprendente una composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui il contenitore è selezionato tra una fiala, un'ampolla, una cartuccia, o una siringa.
12. Metodo per la preparazione di un contenitore secondo la rivendicazione 11, in cui la composizione farmaceutica acquosa è immessa nel contenitore usando un processo asettico.
13. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento di una malattia o disturbo, in cui la malattia o disturbo è selezionato tra trombosi arteriose acute o trombosi venose acute.
14. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10 per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dell'infarto miocardico acuto.
15. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10 per l'uso nel trattamento di emergenza di sospetto infarto miocardico acuto mediante autosomministrazione da parte del paziente prima dell'ospedalizzazione.
16. Composizione farmaceutica acquosa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10 per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 13 a 15, in cui la composizione farmaceutica acquosa è somministrata e/o deve essere somministrata mediante somministrazione sottocutanea.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede. Si nota che, nelle tabelle presenti nella traduzione, la notazione anglosassone dei numeri con decimali non è stata modificata.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

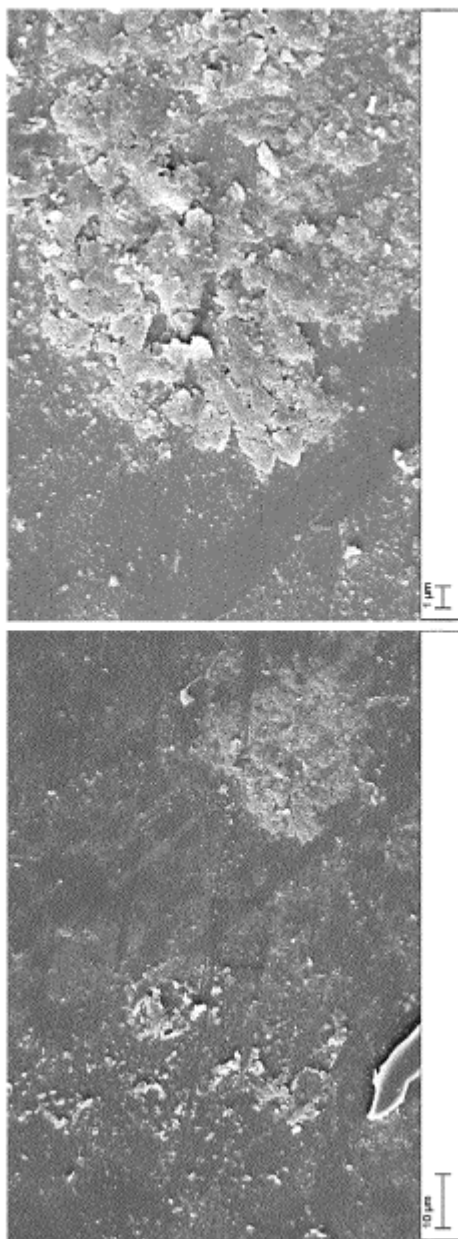


Fig. 1

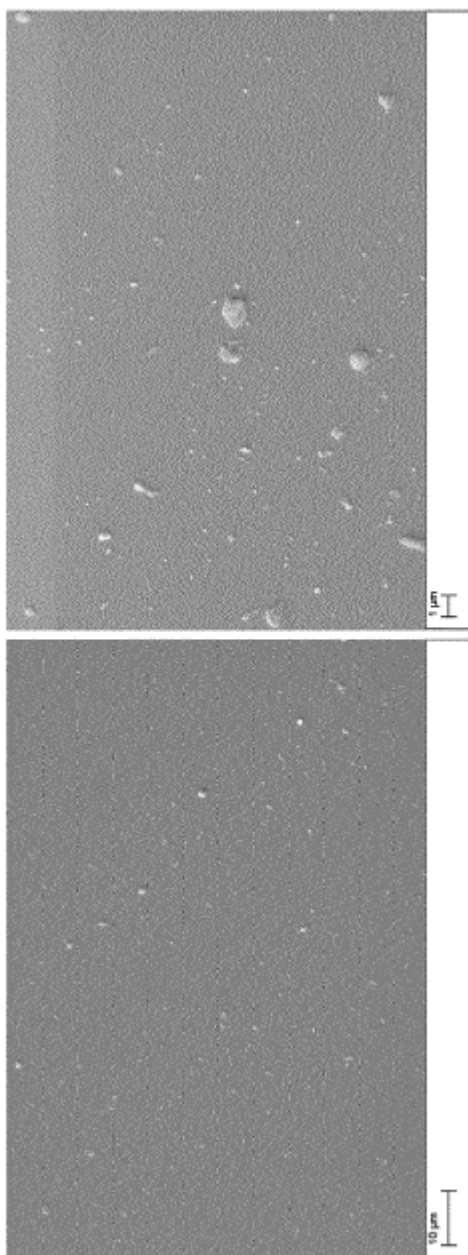


Fig. 2