

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034620**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.02.27**
- (21) Номер заявки  
**201691860**
- (22) Дата подачи заявки  
**2015.03.17**
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61K 31/351* (2006.01)

---

(54) **ПЕПТИДНЫЙ МЕДИКАМЕНТ В ВИДЕ СУХОГО ПОРОШКА**

---

- (31) **14160540.2**
- (32) **2014.03.18**
- (33) **EP**
- (43) **2017.03.31**
- (86) **PCT/EP2015/055481**
- (87) **WO 2015/140125 2015.09.24**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АПЕПТИКО ФОРШУНГ УНД  
ЭНТВИКЛУНГ ГМБХ (AT)**
- (72) Изобретатель:  
**Фишер Бернхард (AT)**
- (74) Представитель:  
**Бадаева Т.Н., Фелицына С.Б. (RU)**
- (56) **WO-A1-2010099556**  
**WO-A1-2012065201**  
**RICHARD SCHWAMEIS ET AL.: "A FIM Study to Assess Safety and Exposure of Inhaled Single Doses of AP301-A Specific ENaC Channel Activator for the Treatment of Acute Lung Injury", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 54, no. 3, 1 March 2014 (2014-03-01), pages 341-350, XP055134420, US ISSN: 0091-2700, DOI: 10.1002/jcph.203 page 343, left-hand column, line 18 - page 344, right-hand column, line 26**

- 
- (57) В изобретении представлен пептидный медикамент в виде сухого порошка с нетипичной концентрацией углеводного вспомогательного вещества, а также указанный медикамент для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, а также способы производства указанного медикамента.

**B1**

**034620**

**034620**

**B1**

Настоящее изобретение относится к ингаляционной композиции пептидного медикамента.

TIP пептиды являются пептидами, включающими лектиноподобный домен (TIP домен) человеческого фактора некроза опухоли (TNF). TIP домен описан, например, der Goot et al., 1999, индивидуальный идентификатор PubMed (PMID) 10571070. Как применяется в настоящей заявке, TIP пептиды состоят из 7-17 аминокислот, включая гексамер  $\text{TX}_1\text{EX}_2\text{X}_3\text{E}$  (SEQ ID NO: 6), где  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  и  $\text{X}_3$  могут быть любой природной или неприродной аминокислотой, где пептид не проявляет TNF-специфической воспалительной активности (Hribar et al., 1999, PMID 10540321; Elia et al., 2003, PMID 12842853) и может быть циклизированным. Биологическая активность TIP пептидов, таких как AP301 (цикло-CGQRETPEGAEAKPWYC; CGQRETPEGAEAKPWYC - это SEQ ID NO: 1) включает активацию амилоридчувствительного эпителиального натриевого канала (ENaC), как отмечалось Tzotzos et al., 2013, PMID 23313096.

TIP пептиды известны, например, из Европейских патентов EP 1247531 B1 и EP 1264599 B1 для применения в лечении отеков, особенно отека легких. Такие пептиды также известны для применения в лечении и профилактике сосудистых осложнений у больных диабетом, таких как микро- и макроангиопатия, инфаркт миокарда, повышенная проницаемость микрососудов сердца, инсульт, нейропатия, ретинопатия, нефропатия или синдром диабетической стопы (EP 2582385). Далее, такие пептиды известны для профилактики отека благодаря снижению повышенной проницаемости, вызванной повреждением эндотелиальных и/или эпителиальных слоев, предпочтительно отека, развивающегося при лечении пневмонии, при остром повреждении легких, ОРДС, бактериальном или вирусном заболевании легких; более предпочтительно отека, развивающегося при инфекции *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусом SARS, РСВ или вирусом гриппа (EP 2403519, также опубликован как WO 2010/099556 A1). Кроме того, такие пептиды известны для применения в лечении или профилактике легочных форм высотной болезни (WO 2014/001177). И, наконец, такие пептиды известны для применения в лечении или профилактике гриппа, при применении вместе с ингибитором вирусной нейраминидазы, предпочтительно занамивиром или осельтамивиром (WO 2012/065201 A1).

TIP пептиду был присвоен статус орфанного лекарственного препарата для применения в лечении и профилактике легочной формы высотной болезни Европейским агентством лекарственных средств (EMA/OD/144/12), а также Управлением контроля продуктов питания и лекарственных средств США (12-3829).

Задачей настоящего изобретения является обеспечение стабильной и эффективной ингаляционной композиции с TIP пептидом в качестве активного агента (т.е. новой композиции из одного или нескольких TIP пептидов) и способа производства указанного медикамента. Указанный медикамент должен быть стабильным и эффективным для применения в лечении и профилактике заболевания или состояния, где медикамент применяют у пациента путем ингаляции.

Таким образом, настоящее изобретение раскрывает новую композицию пептидного медикамента в виде сухого порошка с нетипичной концентрацией углеводного вспомогательного вещества, а также указанный медикамент для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, а также способы производства указанного медикамента.

В настоящем изобретении изучены различные ингаляционные композиции, включая композиции в виде сухого порошка TIP пептида. Неожиданно было установлено, что сахара или сахароспирты, которые являются наиболее часто используемыми вспомогательными веществами в предшествующем уровне техники, значительно подавляют биологическую активность TIP пептида. Это не было известно в предшествующем уровне техники. Отменив использование углеводных носителей, настоящее изобретение обеспечивает решение поставленной задачи с повышением фармацевтической активности медикамента по сравнению с ингаляционными композициями из предшествующего уровня техники, особенно композициями в виде сухого порошка, которые обычно включают углеводный носитель.

В особо предпочтительном варианте осуществления изобретения медикамент в виде сухого порошка содержит пептид AP301 (цикло-CGQRETPEGAEAKPWYC) в качестве единственного активного агента и не содержит какого-либо вспомогательного вещества. Предпочтительный способ для производства указанного варианта осуществления включает распылительную сушку.

Композицию в виде сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением можно применять по любому показанию для пептида в соответствии с настоящим изобретением, для которого возможно применение путем ингаляции. Предпочтительно композиция в виде сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением, особенно если она включает пептид AP301, предназначена для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, выбранного из группы из лечения отека, сосудистых осложнений у больных диабетом, профилактики отека благодаря снижению повышенной проницаемости, легочной формы высотной болезни и в случае использования вместе с ингибитором вирусной нейраминидазы гриппа.

Неинвазивные стратегии доставки пептидных и белковых лекарственных препаратов выглядят привлекательной альтернативой парентеральной инъекции, недостатками которой является плохое соблюдение режима лечения пациентом и необходимость в обученном персонале (Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development

to Life Cycle Management"; Tewes et al., 2010, PMID 20621184; Tiwari et al., 2012, PMID 23071954).

AP301 в настоящее время разработан для лечения отека легких (Shabbir et al., 2013, PMID 24077967). Клинические испытания 2 фазы в настоящее время проводятся у пациентов отделения реанимации с целью исследования клинического эффекта повторных перорально вдыхаемых доз AP301 в отношении клиренса альвеолярной жидкости при остром повреждении легких (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT01627613). В этом испытании из жидкости после растворения AP301 делали аэрозоль для применения лекарства у пациента. Аэрозоли могут быть получены посредством небулайзеров. Коммерческими небулайзерами являются, например, Aeroneb® and Pari®. Schwameis et al. опубликовали данные клинического испытания, где раствор, содержащий пептид AP301, применяли у здоровых мужчин с применением небулайзера (Schwameis et al., 2014, PMID: 24515273).

Порошковые ингаляторы (DPI) могут иметь преимущество по сравнению с небулайзерами и другими устройствами для ингаляции (Geller, 2005, PMID 16185367). DPI являются устройствами для ингаляции композиций в виде сухого порошка пациентом. Такие устройства, например, описаны в патентах США 4995385 и 4069819.

Коммерческими продуктами DPI являются, например, SPINHALER®, ROTAHALER®, FLOWCAPS®, INHALATOR®, DISKHALER® и AEROLIZER®.

Другой причиной выполнения T1P пептидов в виде медикамента из сухого порошка (вместо доставки в виде аэрозоля) является то, что системная ингаляционная терапия нуждается в оптимизации; большинство существующих аэрозольных систем сконструированы для доставки низкомолекулярных лекарств и не защищают неустойчивые макромолекулы, такие как пептиды и гормоны. Многие процессы изготовления являются слишком стрессовыми для хрупкого пептидного или белкового активного фармацевтического ингредиента (АФИ, также называемого в настоящей заявке "активным агентом"), что приводит к возможной потере его биологической активности.

Наиболее частым подходом к стабилизации белковых лекарственных препаратов является удаление воды из композиции (Chang and Pikal, 2009, PMID 19569054). Специфические вспомогательные вещества, такие как дисахариды, обычно присутствуют для предотвращения разворачивания белка из-за дегидратационного стресса (Allison et al., 1999, PMID 10328824). Присоединение полиэтиленгликольных (ПЭГ) групп к пептидам и белкам (ПЭГилирование) (Roberts et al., 2002, PMID 12052709) стабилизирует их вторичную структуру (Morris et al., 2012, PMID 22430978) и делает их более устойчивыми к протеолитическому расщеплению легочными ферментами (Lee et al., 2009, PMID 18951927; Baginski et al., 2012, PMID 22322897), а также улучшает удерживание за счет повышения молекулярной массы (Veronese & Pasut, 2005, PMID 16243265; Patton & Byron, 2007, PMID 17195033).

Однако в отличие от таких композиций из предшествующего уровня техники пептид в соответствии с настоящим изобретением сохраняет стабильность без таких стабилизаторов, особенно без углеводных стабилизаторов.

Это также противоречит общепринятому мнению о том, что сложно производить из пептидов медикаменты в виде сухого порошка. Только очень небольшое число ингаляционных пептидных композиций уже имеется в продаже, таких как Pulmozyme и Exhubera, хотя последняя была отозвана из-за проблем с применением пациентами и сложности ингаляционного устройства (Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development to Life Cycle Management"; Mack, 2007, PMID 18066009; Tewes et al., 2010, PMID 20621184).

Для легочной доставки критическим является размер частиц, распределение по размеру частиц и содержание влаги (Patton & Byron, 2007, PMID 17195033). Для малых пептидов кажется важным скорее достижение нанесения лекарства глубоко в легких для оптимальной абсорбции, чем в верхних дыхательных путях (Patton & Byron, 2007, PMID 17195033). Для достижения системного эффекта ингалируемые терапевтические частицы должны достигать альвеол, а их аэродинамический диаметр не должен превышать 5 мкм для оптимального отложения в дистальной части легкого (Maltesen et al., 2013, PMID 22585372). В случае аэрозолей частицы с аэродинамическим диаметром 1-2 мкм могут отлагаться с 90% эффективностью, большинство аэрозолей отлагается в участках, богатых альвеолами (Patton & Byron, 2007, PMID 17195033).

Эта проблема также может быть решена настоящим изобретением путем обеспечения устойчивого и пригодного способа производства сухого порошка, который может включать распылительную сушку.

Частицы с оптимальным аэродинамическим размером можно произвести несколькими способами, включая измельчение воздушными струями и распылительную сушку (Malcolmson & Embleton, PSTT, 1998, doi: 10.1016/S1461-5347(98)00099-6). Распылительную сушку применяют в фармацевтической промышленности для получения частиц для ингаляции. Высушенный распылением инсулин является кандидатом для разработки у некоторых фармацевтических компаний и был первым белковым лекарственным препаратом для легочной доставки для получения регистрационного удостоверения (Mack, 2007, PMID 18066009). Различные коммерческие устройства доступны для доставки аэрозольных растворов белковых и пептидных лекарственных препаратов в легкие (Brand et al., 2009, PMID 12952258).

Однако для получения частиц с оптимальными аэродинамическими свойствами и свойствами осаж-

дения в предшествующем уровне техники обычно добавляли носитель для достижения эффективных свойств аэрозоля (Ogain et al., 2011, PMID 21129458). Примерами носителей, используемых в распылительной сушке, являются сахара или сахароспирты, такие как лактоза, маннитол и сахароза (Steckel & Bolzen, 2004, PMID 14726144), полисахариды, такие как хитозан (Sinsuebpol et al., 2013, PMID 24039397), и различные полимеры, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ) (Patton & Bossard, Drug Development and Delivery 2004, "Drug Delivery Strategies for Proteins & Peptides From Discovery & Development to Life Cycle Management"; Jevsevar et al., 2010, PMID 20069580; Pisal et al., 2010, PMID 20049941), поливинилпирролидон (ПВП) (Tewes et al., 2010, PMID 20621184), поли(молочная кислота) (ПМК) и поли(молочная-согликолевая кислота) (ПМГК) (Pisal et al., 2010, PMID 20049941; Pirooznia et al., 2012, PMID 22607686). Почти все порошковые ингаляционные продукты, имеющиеся в продаже, основаны на сахаре лактозе в качестве материала носителя (Pilcer & Amighi, 2010, PMID 20223286), где лактоза является единственным вспомогательным веществом (Edge et al., 2008, PMID 18800257). К сожалению, в настоящем изобретении было установлено, что такой углеводный носитель оказывает отрицательное влияние на активность пептида, применяемого в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, такая стандартная композиция непригодна для пептида в соответствии с настоящим изобретением.

В заключение, до настоящего изобретения существовало единодушное мнение, что стабилизация белковых и пептидных лекарств, доставляемых в виде ингалируемых аэрозолей или сухих порошковых частиц, необходима для сохранения биологической стабильности (Tewes et al., 2010, PMID 20621184). В основном большинстве DPI продуктов это достигается посредством сахара лактозы в качестве носителя. В случае Exubera, единственного DPI пептидного медикамента, который даже был разрешен FDA, композиция в виде сухого порошка состоит из инсулина (примерно 60 мас.%) и вспомогательных веществ, главным образом, маннитола в качестве стабилизатора (Owens et al., 2003, PMID 14632713). Типичное отношение активного агента к носителю для сухих пептидных медикаментов может, таким образом, быть отношением 3:2 (м/м).

Несмотря на это общепринятое мнение в ходе настоящего изобретения было установлено, что пептидный медикамент в виде сухого порошка может действительно быть выполнен без стабилизации вспомогательными веществами (фиг. 1 и 2). К удивлению, помимо неожиданных успехов в обеспечении пригодных композиций в виде сухого порошка из пептида в соответствии с настоящим изобретением без углеводных стабилизаторов, было установлено, что пептидный медикамент в виде сухого порошка, содержащий указанный пептид со сниженным количеством углеводных вспомогательных веществ или совсем без вспомогательных веществ, обладает преимуществом высокой биологической активности указанного пептида по сравнению с композициями в виде сухого порошка из указанного пептида, стабилизированными в соответствии с общепринятым мнением (см. фиг. 3).

Медикамент в виде сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением включает Т1Р пептид в качестве активного агента. Указанный пептид является пептидом в соответствии с настоящим изобретением. Пептид в соответствии с настоящим изобретением состоит из 7-17 аминокислот и включает гексамер  $\text{TX}_1\text{EX}_2\text{X}_3\text{E}$ , где  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$  и  $\text{X}_3$  могут быть любой природной или неприродной аминокислотой, и где пептид не проявляет активности связывания с рецептором TNF. Пептиды в соответствии с изобретением известны как таковые, например, из следующих патентных документов: EP 1264599 B1, US 2007/299003 A1, WO 94/18325 A1, WO 00/09149 A1, WO 2006/013183 A1 и WO 2008/148545 A1.

Существенно, что медикамент в виде сухого порошка из настоящего изобретения имеет концентрацию углевода (м/м) менее 5%, предпочтительно менее 1%, более предпочтительно менее 0,1%, наиболее предпочтительно менее 0,01%. Это обусловлено неожиданным наблюдением, что углеводы ингибируют биологическую активность Т1Р пептида (фиг. 3). Ингибирующий эффект углевода в медикаменте в виде сухого порошка становится заметно причиняющим ущерб (но допустимым в некоторых вариантах осуществления) при концентрации углевода 1 мас.% или выше (при содержании меньше 5 мас.%) и причиняющим неприемлемый ущерб при концентрации углевода 5 мас.% или выше (см. примеры 2 и 3). Однако ясно, что низкие количества или следовые количества таких ингибирующих углеводов могут быть приемлемыми, если это необходимо.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения медикамент содержит пептид в соответствии с настоящим изобретением в виде единственного активного агента. Это может обеспечивать преимущество, поскольку добавление большего числа активных агентов создает риск для безопасности и может повысить затраты на производство.

В особо предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не содержит какого-либо вспомогательного вещества. Это может быть выгоднее по сравнению с любым другим вариантом осуществления, поскольку любое добавленное вспомогательное вещество представляет риск (из-за возможных загрязнений и т.д.), и может повышать затраты на производство (из-за нормативных требований и т.д.). На фиг. 1 и 2 показаны свойства материалов указанного предпочтительного варианта осуществления по сравнению с композициями в виде сухого порошка из AP301 с сахарозой или маннитолом. Это поддерживает неожиданное наблюдение, что композиция, не содержащая каких-либо вспомогательных веществ, пригодна для применения в DPI.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не со-

держит какого-либо углеводного вспомогательного вещества. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не содержит какого-либо сахара в виде вспомогательного вещества. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не содержит какого-либо сахароспирта в виде вспомогательного вещества. В другом варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не содержит какого-либо углеводного вспомогательного вещества, выбранного из одного или более из лактозы, мальтозы, сахарозы, трегалозы, глюкозы, сорбитола, мальтитола, маннитола и ксилитола. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения медикамент не содержит какого-либо вспомогательного вещества в виде маннитола и не содержит какого-либо вспомогательного вещества в виде сахарозы.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пептид в соответствии с настоящим изобретением является циклическим (или циклизированным) для как можно большего сохранения оригинальной конформации TNF-альфа (Eliа et al., 2003, PMID 12842853), что может привести к повышению биологической активности. Это является необязательной характеристикой, поскольку в соответствии с Marquardt et al., 2007, PMID 17918767 циклизация пептида может быть существенной для связывания углеводов, важного для биологической активности.

В предпочтительном варианте осуществления в медикаменте из настоящего изобретения концентрация (м/м) любого соединения, выбранного из группы из сахара(ов) или сахароспирта(ов), такого как лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза, глюкоза, сорбитол, мальтитол, маннитол и ксилитол, составляет меньше 5%, предпочтительно меньше 1%, более предпочтительно меньше 0,1%, особенно меньше 0,01%. Имеется экспериментальное подтверждение того, что сахар (сахароспирт) ингибирует биологическую активность пептида в соответствии с изобретением (фиг. 3). Лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза, глюкоза, сорбитол, мальтитол, маннитол и ксилитол все известны в качестве потенциальных носителей в ингаляционных композициях (Pilcer & Amighi, 2010, PMID 20223286).

Предпочтительно пептид в соответствии с настоящим изобретением включает аминокислотный гексамер TPEGAE (SEQ ID NO: 2), который является потенциальным углеводсвязывающим мотивом (Marquardt et al., 2007, PMID 17918767) и может повышать биологическую активность.

В предпочтительном варианте осуществления пептид из настоящего изобретения включает аминокислотный гексамер TPEGAE (SEQ ID NO: 2). Предпочтительно пептид является циклическим и содержит последовательность из смежных аминокислот, выбранных из группы, включающей

- QRETPEGAEAKPWY (SEQ ID NO: 3)
- PKDTPEGAEAKPWY (SEQ ID NO: 4)
- CGQRETPEGAEAKPWYC (SEQ ID NO: 1)
- CGPKDTPEGAEAKPWYC (SEQ ID NO: 5) и

фрагменты по меньшей мере из семи аминокислот, содержащих гексамер TPEGAE (SEQ ID NO: 2). Такие пептиды или их фрагменты могут иметь биологическую активность, например, как показано в WO 2014/001177.

В особо предпочтительном варианте осуществления пептид в соответствии с настоящим изобретением является пептидом AP301 (CGQRETPEGAEAKPWYC), где AP301 является циклизированным через С-остатки, предпочтительно посредством дисульфидной связи между С-остатками. Указанный пептид уже находится на 2-й фазе клинических испытаний (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT01627613), что предполагает, что при применении указанного варианта осуществления настоящего изобретения можно использовать уже существующие данные по безопасности и т.д.

Предпочтительно медикамент из настоящего изобретения состоит из частиц порошка со средним диаметром от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно со средним диаметром от 1 до 5 мкм, более предпочтительно со средним диаметром от 1 до 3,5 мкм. Это нужно для достижения эффективного отложения в легких, как разъяснялось выше.

В предпочтительном варианте осуществления медикамент из настоящего изобретения предназначен для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, где медикамент применяют у пациента путем ингаляции, предпочтительно с DPI. Указанное заболевание или состояние может быть выбрано из группы из

- лечения отека, предпочтительно отека легких; и
- сосудистых осложнений у больных диабетом, таких как микро- и макроангиопатия, инфаркт миокарда, повышенная проницаемость микрососудов сердца, инсульт, нейропатия, ретинопатия, нефропатия или синдром диабетической стопы; и
- профилактики отека благодаря снижению повышенной проницаемости, вызванной повреждением эндотелиального и/или эпителиального слоев, предпочтительно отека, возникающего при лечении пневмонии, острого повреждения легких, ОРДС, бактериального или вирусного заболевания легких, более предпочтительно отека, возникающего при инфекции *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусом SARS, РСВ или вирусом гриппа; и
- легочной формы высотной болезни;
- гриппа, если медикамент применяют вместе с ингибитором вирусной нейраминидазы, предпочти-

тельно занамивиром или осельтамивиром. Пептид из настоящего изобретения уже известен для применения в лечении или профилактике для всего вышеуказанного из EP 1264599 B1, EP 2403519 A1, WO 2014/001177 A1 и EP 2640410 A1.

В указанном варианте осуществления при каждом применении композиции в виде сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением необходимое эффективное количество (или дозу), включающее активный агент(ы), применяют у индивидуума, нуждающегося в этом применении. В настоящей заявке "эффективное количество" является количеством, достаточно эффективным, чтобы вызвать назначенный терапевтический или профилактический эффект, например подавить дальнейшее ухудшение заболевания или состояния, лечить такое ухудшение или способствовать лечению или лечить такое заболевание или состояние. Обычно эффективное количество определяют для среднестатистического пациента. Однако в действительности эффективные количества (или дозы) могут быть определены в зависимости от одного или нескольких факторов, выбранных из группы, включающей конкретный режим применения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья пациента, тяжесть и прогрессирование заболевания или состояния.

В другом варианте осуществления медикамент из настоящего изобретения предназначен для применения в лечении или профилактике гриппа, где медикамент применяют вместе с ингибитором вирусной нейраминидазы, предпочтительно занамивиром или осельтамивиром. Применение может предпочтительно быть применением единственной композиции в виде сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением, включающей ингибитор, или с отдельным применением ингибитора.

В последнем варианте осуществления ингибитор может применяться у указанного пациента способом, выбранным из группы, состоящей из перорального, парентерального, интраназального, ингаляционного, ректального и местного применения. Примеры подходящих ингибиторов нейраминидазы перечислены в WO 2012/065201 A1. В соответствии с изобретением ингибиторы нейраминидазы включены во всех эффективных химических формах, таких как соли, рацемические, энантиомерно чистые и бессольные формы, а также энантиомеры и диастереоизомеры ингибитора. Занамивир и осельтамивир являются предпочтительными, поскольку их особо успешно применяли в лечении пациентов - людей.

В другом варианте осуществления медикамент из настоящего изобретения дополнительно содержит ингибитор вирусной нейраминидазы (т.е. медикамент является комбинированной композицией), предпочтительно занамивир или осельтамивир, особенно для применения в лечении или профилактике гриппа, где медикамент применяют у пациента путем ингаляции, предпочтительно с порошковым ингалятором. Такая комбинированная композиция может упрощать применение для пациента. Занамивир уже разрешен в качестве медикамента в виде сухого порошка (например, Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США), для применения с DPI DISKHALER®, таким образом, занамивир может быть особо привлекательным для комбинированной композиции. Кроме того, было установлено, что композиция осельтамивира в виде сухого порошка пригодна для легочного применения (Tang et al., 2013, PMID 24299495, реферат).

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение обеспечивает способ производства медикамента в соответствии с настоящим изобретением.

Способ в соответствии с настоящим изобретением включает растворение или разбавление активного агента в жидкости с получением раствора, где содержание углевода в общем сухом веществе в растворе составляет менее 5 мас.%, предпочтительно менее 1 мас.%, более предпочтительно менее 0,1 мас.%, особенно меньше 0,01 мас.% или в наиболее предпочтительном варианте осуществления указанное содержание углеводов составляет 0%;

удаление растворителя из указанного раствора путем распылительной сушки, лиофильной сушки, осаждения в сверхкритическом растворе, измельчения воздушными струями, лиофилизации или ротационного выпаривания предпочтительно путем распылительной сушки.

В примере 1 показан особо предпочтительный вариант осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением. На фиг. 1 и 2 показаны свойства материалов продукта, произведенного в указанном варианте осуществления.

Содержание углеводов в способе в соответствии с настоящим изобретением может быть обеспечено сахаром (сахарами) или сахароспиртом (сахароспиртами), таким как лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза, глюкоза, сорбитол, мальтитол, маннитол и ксилитол.

В предпочтительном варианте осуществления способа из настоящего изобретения концентрация общих сухих веществ составляет 1-10% (м/о), предпочтительно 2-4% (м/о). В особо предпочтительном варианте осуществления способа из настоящего изобретения (см. также пример 1) растворитель удаляют путем распылительной сушки, и температура на входе распылительной сушилки составляет 50-110°C, предпочтительно 70-90°C, более предпочтительно 75-85°C, а температура на выходе распылительной сушилки составляет 20-80°C, предпочтительно 40-60°C, более предпочтительно 45-55°C.

Определения.

Как применяется в настоящей заявке, пептид в соответствии с настоящим изобретением, "не имеющий активности связывания с рецептором TNF" или "не проявляющий активности связывания с рецептором TNF", означает, что указанный пептид не имеет/не проявляет активности связывания с рецептором

TNF, достаточной, чтобы вызвать TNF-специфическую воспалительную активность, нежелательную для успешного лечения пациента.

В частности, "TNF-специфическая воспалительная активность, нежелательная для успешного лечения пациента", может означать следующее: в фармакологическом исследовании безопасности *ex vivo* указанного пептида в образце цельной крови человека, проводимом с целью проверки, приводит ли добавление указанного пептида к высвобождению провоспалительного маркера интерлейкина-6 (IL-6) из свежей крови человека, добавление указанного пептида до концентрации 10 мг/мл к указанному образцу крови приводит к высвобождению IL-6 меньше 0,5 пг/мл (см. EP 2582385 A1, пример 2).

Термины "носитель" и "вспомогательное вещество" применяют взаимозаменяемо. Указанные носители или вспомогательные вещества известны специалистам в данной области техники. Такие вспомогательные вещества могут включать вещества, повышающие изотоничность и химическую стабильность, буферы и консерванты. Другие подходящие носители включают любой носитель, который не вызывает выработки антител у пациента, которые являются вредными для пациента. Примерами являются хорошо переносимые белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевая кислота, полимерные аминокислоты и аминокислотные сополимеры. Примерами носителей, используемых в распылительной сушке, являются углеводы, в частности сахара или сахароспирты, такие как лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза, глюкоза, сорбитол, мальтитол, маннитол и ксилитол, и полисахариды, такие как хитозан. Также в качестве носителей могут применяться различные полимеры, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливинилпирролидон (ПВП), поли(молочная кислота) (ПМК) и поли(молочная-со-гликолевая кислота) (ПМГК).

Углеводы в соответствии с настоящим изобретением включают сахариды (например, моносахариды, такие как глюкоза, фруктоза и галактоза; дисахариды, такие как сахароза, лактоза, трегалоза и мальтоза; полисахариды, такие как целлюлоза или ее производные) и сахароспирты, такие как маннитол или сорбитол, но не ограничиваются ими.

Выражения "не содержит какого-либо вспомогательного вещества", "не содержащий какого-либо вспомогательного вещества" и "не имеющий/не включающий/не содержащий какого-либо вспомогательного вещества" не исключают присутствия какого-либо вспомогательного вещества в следовых количествах, таких как менее 10 ч./млн. Далее, очевидно, что присутствие остаточной влаги в медикаменте в виде сухого порошка из настоящего изобретения не исключается вышеприведенными выражениями. Присутствие обнаруживаемого низкого уровня остаточной влаги является следствием химических свойств пептидов, содержащихся в медикаменте, при этом некоторые молекулы воды могут оставаться связанными или координированными с пептидами при сушке. Предпочтительно содержание остаточной влаги в медикаменте в виде сухого порошка из настоящего изобретения не превышает 10 мас.%, в частности не превышает 5 мас.%.

Изобретение далее описано с помощью следующих примеров и фигур, но не ограничивается ими.

Фиг. 1. - пептид AP301 можно успешно подвергать распылительной сушке даже без вспомогательных веществ - объемное распределение по размеру. Высушенный распылением порошок пептида AP301 без вспомогательных веществ (A) имеет очень похожее распределение по размеру частиц при сравнении с высушенным распылением порошком AP301/сахарозы (4:1 м/м) (B) и AP301/маннитола (4:1 м/м) (C). Все три распределения по размеру частиц пригодны для медикамента, применяемого посредством порошкового ингалятора.

Фиг. 2. - пептид AP301 можно успешно подвергать распылительной сушке без вспомогательных веществ - микрографии при сканирующей электронной микроскопии. Микрографии при сканирующей электронной микроскопии высушенных распылением порошков (A) пептида AP301 без вспомогательных веществ, (B) AP301/сахарозы (4:1 м/м) и (C) AP301/маннитола (4:1 м/м). Свойства частиц являются схожими, и все сухие порошки пригодны для медикамента, применяемого посредством порошкового ингалятора.

Фиг. 3. Сахарные (сахароспиртовые) вспомогательные вещества, присутствующие в типичных концентрациях, ингибируют биологическую активность пептида AP301. Показано влияние высушенного распыления и контрольного пептида AP301 на амилоридчувствительный поток натрия в клетках A549, определяемое средними значениями входящего тока по время контрольной фазы, после добавления AP301 (до 200 нМ от массы пептида) и конечного добавления амилорида (до 100 мкМ) в омывающий раствор. A - пептидный контроль, n=5; B - "не являющийся композицией" (т.е. не содержащий вспомогательных веществ) AP301, n=11; C - AP301 вместе с 20 мас.% сахарозы, n=9; D - AP301 вместе с 20 мас.% маннитола, n=9. Эксперименты проводили в конфигурации цельных клеток; входящий ток устанавливали на -100 мВ. Ток снижался примерно на 30% в присутствии сахарозы или маннитола. Отношение AP301/сахар (сахароспирт) составило 4:1 (м/м). \*\*\* -  $p < 0,0001$  по сравнению с указанным экспериментом по результатам t-теста. NS - незначимо.

Фиг. 4. Ингибирующее влияние сахара (сахароспирта) на биологическую активность пептида AP301 в исследовании с повышающейся дозой. Показано влияние высушенного распылением AP301 в сочетании с повышающимися концентрациями (мас.%) маннитола (фиг. 4A) или сахарозы (фиг. 4B) на амилоридчувствительный ток натрия в клетках A549. Контроль (белые столбцы) - средние значения вхо-

дящего тока во время контрольной фазы. AP301 (заштрихованные столбцы) - средние значения входящего тока после добавления высушенного распылением AP301 в сочетании с X мас.% маннитола/сахарозы (до 200 нМ по массе пептида). AP301+амилорид (черные столбцы) - средние значения входящего тока после итогового добавления амилорида (до 100 мкМ) в омывающий раствор. Эксперименты проводили в конфигурации цельных клеток; входящий ток устанавливали на -100мВ.

### Примеры

Пример 1. Получение сухих порошков из композиций AP301.

Пример 1 раскрывает предпочтительный способ производства медикамента в соответствии с настоящим изобретением. Вкратце, устройство для распылительной сушки применяли для получения указанного медикамента со свойствами материалов, пригодными для применения с DPI (наиболее важно, объемным распределением по размеру для частиц, пригодным для DPI).

Целью данного исследования было изучение распылительной сушки в качестве способа получения композиций в виде сухого порошка из синтетического пептида AP301.

Материалы и методы.

Распылительная сушка AP301 без вспомогательных веществ (образец № 1).

Замороженный порошок AP301 оставляли для нагревания до комнатной температуры на 30 мин, прежде чем открыть. 1,0 г порошка AP301 (содержащего 862 мг пептида) добавляли к 33 мл деионизированной воды до получения общей концентрации твердых веществ 3% м/о. Смесь помещали в вальцовый смеситель до полного растворения (примерно на 15 мин).

Раствор подвергали распылительной сушке с применением распылительной сушилки Buchi B290, оснащенной высокоэффективным циклонным сепаратором и двухпоточной форсункой Buchi.

Распылительная сушилка была уравновешена распыляемой деионизированной водой при 2 мл/мин до достижения устойчивой температуры на выходе 50°C. Затем подачу переключали на растворе AP301.

После распылительной сушки аппарат выключали, и продукт немедленно извлекали в стеклянный флакон. Большую часть продукта извлекали из собирающей банки (около 80%), а остаток - из циклонного сепаратора.

Флакон помещали в негерметичном состоянии в вакуумную печь при комнатной температуре (около 20°C) под вакуумом 800 мбар на 18 ч. Флакон герметизировали и хранили в замороженном состоянии.

Таблица 1

Условия распылительной сушки

Аспиратор	100%
Скорость подачи жидкости	2 мл/мин
Давление атомизации	6 бар
Температура на входе	80°C
Температура на выходе	50°C

Высушенный распылением AP301 с 20 мас.% сахарозы (образец № 2).

800 мг порошка AP301 (содержащего 690 мг пептида) добавляли к 32,4 мл деионизированной воды и помещали в вальцовый смеситель до полного растворения. 172 мг сахарозы добавляли к раствору до получения общей концентрации твердых веществ 3% м/о и отношения пептида к сахарозе 4:1 м/м в готовом продукте.

Раствор подвергали распылительной сушке и вакуумной сушке, как описано выше.

Высушенный распылением AP301 с 20 мас.% маннитола (образец № 3).

800 мг порошка AP301 (содержащего 690 мг пептида) добавляли к 32,4 мл деионизированной воды и помещали в вальцовый смеситель до полного растворения. 172 мг маннитола добавляли к раствору до получения общей концентрации твердых веществ 35 м/о и отношения пептида к маннитулу 4:1 м/м в готовом продукте.

Раствор подвергали распылительной сушке и вакуумной сушке, как описано выше.

Таблица 2

Описание высушенных распылением растворов AP301

№ образца	Масса порошка AP301	Масса пептида*	Масса добавленного сахара	Объем деионизированной воды
1	1,0 г	862 мг	0	33,0 мл
2	800 мг	690 мг	172 мг сахарозы	32,4 мл
3	800 мг	690 мг	172 мг маннитола	32,4 мл

\* - AP301 пептид поставляется в виде порошка, где 1,16 г порошка содержит 1,0 г пептида.

Целью этого исследования было изучение распылительной сушки в качестве способа получения композиции сухого порошка из синтетического пептида AP301.

Анализ размера частиц.

Анализ размера частиц проводили с применением анализатора размера частиц SymraTec HELOS с распылителем RODOS. Примерно 50 мг микрочастиц помещали в вибропитатель и подавали в бункер. Дисперсию получали со сжатым воздухом под давлением 2 бар.

Сканирующая электронная микроскопия.

Морфологию поверхности высушенных распылением частиц изучали с применением JEOL 6060LV сканирующего электронного микроскопа с переменным давлением.

Результаты.

AP301 сушили распылительной сушкой как "чистый" (т.е. без вспомогательных веществ), так и с добавлением сахарозы и маннитола. Частицы в целевом диапазоне 2-4 мкм (фиг. 1) легко достигали распылительной сушкой пептидных композиций с применением распылительной сушки Buchi B290 при высоком давлении атомизации (96 бар) и низкой скорости подачи жидкости (2 мл/мин). Эти частицы наблюдали посредством сканирующей электронной микроскопии; они имели преимущественно сжатую сферическую морфологию (фиг. 2).

Все три подаваемых раствора последовательно сушили распылением, получая тонкоизмельченные белые порошки. Выходы были высокими, в диапазоне 68-78%. Высушенные распылением порошки имели хорошую обрабатываемость, и их легко можно было извлечь из приемника для сбора с минимальным статическим зарядом.

Таблица 3

Анализ размера частиц (обобщение)

Образец	X <sub>10</sub> * (мкм)	X <sub>50</sub> ** (мкм)	X <sub>90</sub> *** (мкм)	ОСД**** (мкм)
№1	0,98	2,52	5,79	3,06
№2	1,25	2,49	4,87	2,86
№3	0,98	2,43	5,05	2,81

\* - 10% микрочастиц по объему ниже этой цифры;

\*\* - 50% микрочастиц по объему ниже этой цифры;

\*\*\* - 90% микрочастиц по объему ниже этой цифры;

\*\*\*\* - объемный средний диаметр (объемный средний диаметр также называется здесь "средним диаметром").

СЭМ показала, что частицы имеют преимущественно сжатую сферическую морфологию во всех трех образцах (фиг. 2). Эта морфология является, в целом, предпочтительной для легочной доставки лекарств, поскольку полые частицы низкой плотности имеют сниженный аэродинамический диаметр, и таким образом, улучшенную эффективность доставки. Покрытая углублениями поверхность частиц может также способствовать диспергируемости порошка за счет сведения к минимуму областей контакта.

Все три образца, полученные в этом исследовании, сушили распылением с получением высокого выхода порошка, в целевом диапазоне размера частиц и с перспективной морфологией для легочной доставки.

Пример 2. Анализ активности *in vitro* композиций AP301 в виде сухого порошка.

Пример 2 показывает тестирование биологической активности медикамента в соответствии с настоящим изобретением в анализе *in vitro*.

Материалы и методы.

Точечная фиксация потенциала в конфигурации целой клетки.

Ток в конфигурации целой клетки получали от клеток A549 при комнатной температуре (19°C) спустя 48 ч после посева с применением усилителя Axopatch 200B и DigiData 1440A с программным обеспечением pCLAMP10.2 (Axon Instruments, Юнион-Сити, Калифорния). Ток регистрировали при 10 кГц и фильтровали при 5 кГц. Стеклообразные покровные стекла с культивируемыми клетками переносили в камеру емкостью 1 мл, установленную на столик инвертированного микроскопа Axiovert 100 (Carl Zeiss, Oberkochen, Германия). Камера содержала 1 мл омывающей жидкости следующего состава (в мМ): 145 NaCl, 2,7 KCl, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 2 MgCl<sub>2</sub>, 5,5 глюкозы и 10 HEPES со значением pH 7,4, доведенным 1 М раствором NaOH. Пэтч-пипетки из боросиликатного стекла (Harvard Apparatus, Холлистон, Массачусетс) с сопротивлением 2 МВ собирали и полировали с применением DMZ универсального пуллера (Zeitz Instruments, Мартинзрид, Германия). Раствор для пипеток содержал следующее (в мМ): 135 калия метансульфоната, 10 KCl, 6 NaCl, 1 Mg<sub>2</sub>ATP, 2 Na<sub>3</sub>ATP, 10 HEPES, и 0,5 ЭГТУК со значением pH 7,2, доведенным 1 М раствором KOH. После образования гигаомного контакта период уравнивания 5 мин сопровождался регистрацией исходных потенциалов при 0 мВ. Гигаомные контакты непрерывно контролировали во время экспериментов, чтобы избежать неадекватной фиксации потенциала. Для каждой интересующей композиции AP301 указанную композицию добавляли в омывающий раствор, до 200 нМ по массе пептида.

Амилорид добавляли в контрольных экспериментах для идентификации тока через амилорид-чувствительные Na-ионные каналы из общего тока. Фаза промывания составляла примерно 1 мин. После достижения равновесных эффектов с каждым указанным соединением применяли тот же самый протокол переключения, как при контрольных измерениях. В конце экспериментов с AP301 добавляли амилорид, чтобы показать, действительно ли пептидиндуцированное повышение тока обусловлено чувствительным к амилориду током ионов натрия. В фазе промывания контрольный раствор наносили на фиксированные клетки после достижения равновесного состояния фазы накопления. Амилоридчувствительный ток определяли путем вычитания результатов измерения тока в конфигурации целой клетки, измеренного в присутствии амилорида, из тока, измеренного при отсутствии амилорида при определенной концентрации.

Взятые вместе, влияния высушенного распылением и контрольного пептида AP301 на амилорид-чувствительный натриевый ток в A549 клетках измеряли, как выражено средними значениями входящего тока во время контрольной фазы, после добавления AP301 (до 200 нМ по массе пептида) и итогового добавления амилорида (до 100 мкМ) в омывающий раствор. Проводили точечную фиксацию потенциала клеток в конфигурации целой клетки; входящий ток устанавливали на -100 мВ.

Результаты.

Сахарные (сахароспиртовые) вспомогательные вещества, присутствующие в концентрации, типичной для пептидной композиции в виде сухого порошка, 10 мас.% в этом примере (что ниже чем 40 мас.% в Exubeга, как указано выше), значительно снижают биологическую активность композиций в виде сухого порошка, содержащих пептид AP301 (фиг. 3). Ток в качестве индикатора биологической активности снижается примерно на 30% от нормально индуцированного уровня в присутствии 20 мас.% сахарозы или 20 мас.% маннитола.

Пример 3. Анализ *in vitro* активности композиций в виде сухого порошка в исследовании с повышающейся дозой углеводов.

Композиции AP301 в виде сухого порошка с 0, 0,1, 0,5, 1, 5 и 25 мас.% маннитола (фиг. 4А) или сахарозы (фиг. 4В) тестировали на их активность *in vitro* в анализе точечной фиксации потенциала в конфигурации целой клетки. Режим анализа был подобен тому, который описан в разделе "Материалы и методы" из примера 2.

Результаты.

Как ожидалось в примере 2, сахароза и маннитол оказывали дозозависимое ингибирующее влияние на биологическую активность пептида AP301. Ингибирующий эффект становился явно заметным при концентрации сахарозы/маннитола 1 мас.% (активность снижалась примерно на 10%) и особенно заметным при концентрации сахарозы/маннитола 5 мас.% (снижение активности примерно на 30%).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептидный медикамент в виде сухого порошка, основанный на композиции пептида TIP, где медикамент содержит пептид TIP в качестве единственного активного агента, где пептид состоит из 7-17 аминокислот и включает гексамер TX<sub>1</sub>EX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>E, где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> могут быть любой природной или неприродной аминокислотой, и где пептид не проявляет активности связывания с рецептором TNF; и концентрация углеводов в медикаменте составляет меньше 5 мас.%.
  2. Медикамент по п.1, где концентрация углеводов в медикаменте составляет меньше 0,1 мас.%.
    3. Медикамент по п.1 или 2, не содержащий какого-либо вспомогательного вещества.
      4. Медикамент по любому из пп.1-3, где углевод(ы) является сахаром (сахарами) или сахароспиртом (сахароспиртами).
        5. Медикамент по любому из пп.1-4, где пептид включает аминокислотный гексамер TPEGAE.
          6. Медикамент по любому из пп.1-5, где пептид является циклическим.
            7. Медикамент по любому из пп.1-6, где пептид является циклическим и содержит последовательность из смежных аминокислот, выбранных из группы, включающей
              - QRETPEGAEAKPWY
              - PKDTPEGAEAKPWY
              - CGQRETPEGAEAKPWYC
              - CGPKDTPEGAEAKPWYC, и
 фрагменты по меньшей мере из семи аминокислот, содержащие гексамер TPEGAE.
              8. Медикамент по любому из пп.1-7, где пептид состоит из аминокислотной последовательности CGQRETPEGAEAKPWYC и является циклизированным через С остатки, предпочтительно посредством дисульфидной связи между С остатками.
                9. Медикамент по любому из пп.1-8, где частицы порошка имеют средний диаметр от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно средний диаметр от 1 до 5 мкм, более предпочтительно средний диаметр от 1 до 3,5 мкм.
                  10. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, выбранного из группы, включающей
                    - отек;
                    - сосудистые осложнения у больных диабетом, такие как микро- и макроангиопатия, инфаркт миокарда, повышенная проницаемость микрососудов сердца, инсульт, нейропатия, ретинопатия, нефропатия или синдром диабетической стопы; и
                    - легочную форму высотной болезни,
 где медикамент согласно любому из пп.1-9 вводят пациенту путем ингаляции.
                    11. Способ по п.10, где медикамент вводят из порошкового ингалятора.
                      12. Способ по любому из пп.10 и 11, где отек вызван повреждением эндотелиальных и/или эпителиальных слоев.
                        13. Способ по любому из пп.10-12, где заболевание или состояние представляет собой отек легкого

или отек, возникающий при лечении пневмонии, остром повреждении легких, ОРДС, бактериальном или вирусном заболевании легких, предпочтительно отек, развивающийся при инфекции *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусом SARS, РСВ или вирусом гриппа.

14. Способ лечения или профилактики гриппа, где медикамент по любому из пп.1-9 вводят пациенту путем ингаляции вместе с ингибитором вирусной нейраминидазы.

15. Способ по п.14, где ингибитор вирусной нейраминидазы представляет собой занамивир или осельтамивир.

16. Способ по п.12 или 13, где медикамент вводят из порошкового ингалятора.

17. Способ производства медикамента по пп.1-9, включающий

растворение или разбавление активного агента в жидкости с получением раствора, где содержание углеводов от общего содержания твердых веществ в растворе составляет меньше 5 мас.%; и

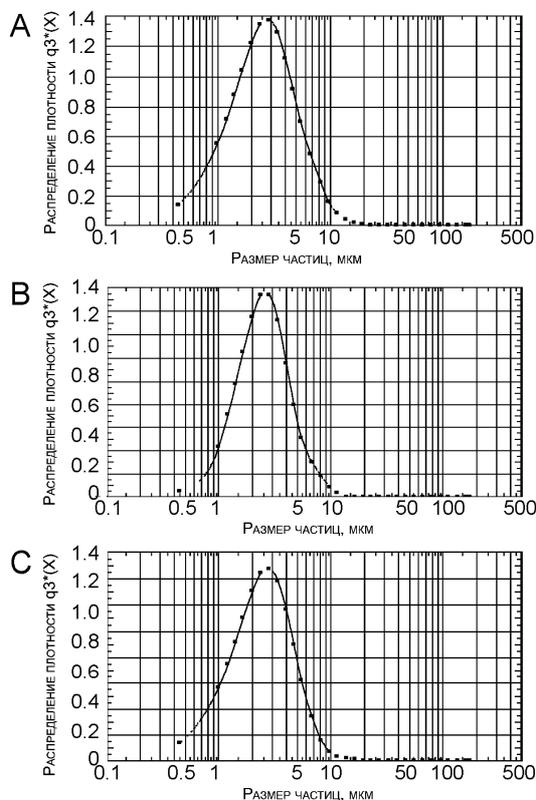
удаление растворителя из указанного раствора путем распылительной сушки, лиофильной сушки, осаждения в сверхкритическом растворе, измельчения воздушными струями, лиофилизации или ротационного выпаривания, предпочтительно путем распылительной сушки.

18. Способ по п.17, где содержание углеводов от общего содержания твердых веществ в растворе составляет менее 0,1 мас.%.  
19. Способ по любому из пп.17 и 18, где углевод(ы) является(ются) сахаром(ами) или сахароспиртом(ами), предпочтительно выбранным(и) из группы, состоящей из лактозы, мальтозы, сахарозы, трегалозы, глюкозы, сорбитола, мальтитола, маннитола и ксилитола.

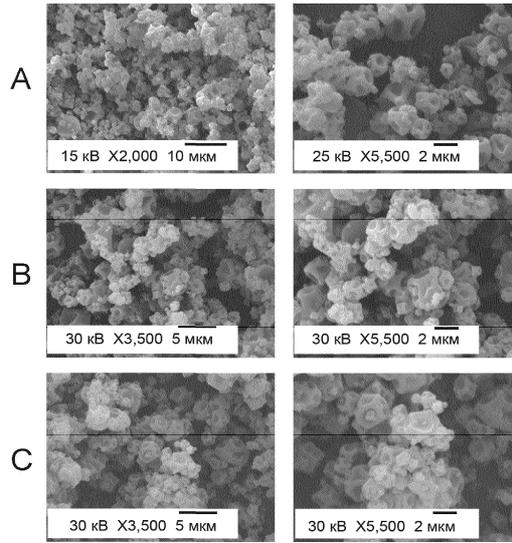
20. Способ по любому из пп.17-19, где общая концентрация твердых веществ перед удалением растворителя составляет 1-10 мас.% к объему, предпочтительно 2-4 мас.% к объему.

21. Способ по любому из пп.17-20, где

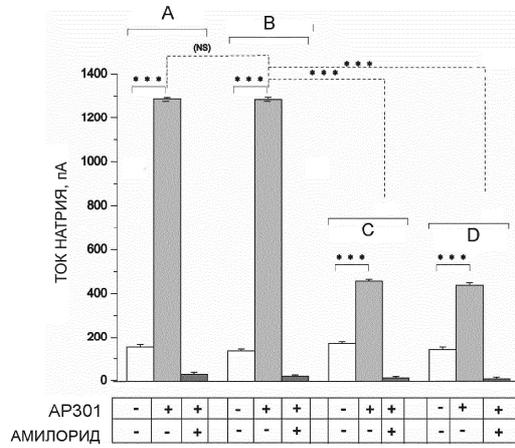
растворитель удаляют распылительной сушкой, и температура на входе распылительной сушилки составляет 50-110°C, предпочтительно 70-90°C, более предпочтительно 75-85°C, а температура на выходе распылительной сушилки составляет 20-80°C, предпочтительно 40-60°C, более предпочтительно 45-55°C.



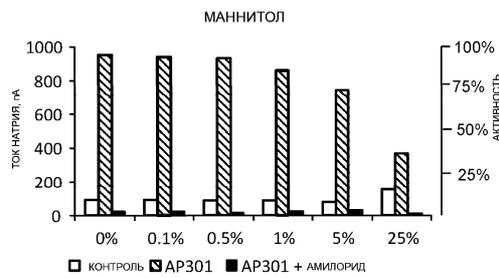
Фиг. 1



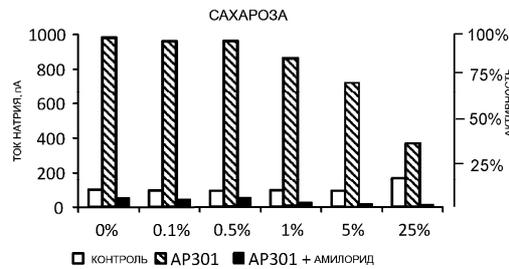
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В

