(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292719 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2022.12.09**

(22) Дата подачи заявки
**2021.03.31**

(51) Int. Cl. ***A61K 47/60*** (2017.01)
***A61K 9/00*** (2006.01)
***A61K 9/19*** (2006.01)
***A61K 38/22*** (2006.01)
***A61P 11/08*** (2006.01)
***A61P 9/08*** (2006.01)

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТИВНЫЕ ФОРМЫ ПРОЛЕКАРСТВ АДРЕНОМЕДУЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **20168075.8**
(32) **2020.04.03**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/058428**
(87) **WO 2021/198328 2021.10.07**

(71) Заявитель:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Унгер Флориан, Шнайд Стефан Кристиан, Мотцкус Ханс-Вальтер, Хаасбах Карина (DE)**

(74) Представитель:
**Беляева Е.Н. (BY)**

(57) Изобретение относится к новым фармацевтическим препаративным формам, предпочтительно для ингаляции, содержащим пролекарства адреномедуллина (АДМ) на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), а также к их применению для лечения и/или профилактики острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома (ОПЛ/ОРДС).

202292719 A1

202292719 A1

**Фармацевтические препаративные формы пролекарств адреномедуллина на основе полиэтиленгликоля и их применение**

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим препаратам для ингаляции, содержащим пролекарства адреномедуллина (АДМ) на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), и их применению для лечения и/или профилактики острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома (ОПЛ/ ОРДС).

Пептидный гормон АДМ, состоящий из 52 аминокислот, вырабатывается в надпочечниках, легких, почках, сердечной мышце и других органах. Уровни АДМ в плазме находятся в нижнем пикомолярном диапазоне. АДМ входит в семейство пептидов, связанных с геном кальцитонина (CGRP), и, как таковой, связывается с гетеродимерным рецептором, связанным с G-белком, который состоит из CRLR и RAMP 2 или 3 (*кальцитонин-рецептор-подобный рецептор и белок 2 или 3, модифицирующий активность рецептора*). Активация рецептора АДМ приводит к внутриклеточному повышению циклического аденозин-3', 5'-монофосфата (цАМФ) в клетках, несущих рецептор. Рецепторы АДМ присутствуют на различных типах клеток практически во всех органах, включая эндотелиальные клетки. Считается, что АДМ метаболизируется нейтральной эндопептидазой и преимущественно выводится в легких, где происходит сильная экспрессия АДМ-рецепторов [Gibbons C., et al., *Mol Endocrinol* **21**(4), 783-796 (2007)].

Экспериментальные данные из литературных источников свидетельствуют о том, что АДМ участвует в различных выполнении различных функциональных ролей, которые, помимо прочего, включают регулирование артериального давления, бронходилатацию, почечную функцию, секрецию гормонов, рост клеток, дифференцировку, нейротрансмиссию и модуляцию иммунного отклика. Более того, АДМ играет решающую роль как аутокринный фактор во время пролиферации и регенерации эндотелиальных клеток [García M.A., et al., *Expert Opin Ther Targets,* **10**(2), 303-317 (2006)].

В литературных источниках приведено множество данных, которые указывают на то, что АДМ незаменим для интактной функции эндотелиального барьера и что введение АДМ до сверхфизиологических уровней оказывает сильное

противоотечное и противовоспалительное действие при различных воспалительных процессах при экспериментах на животных, включая сепсис, острое повреждение легких и воспаление кишечника [Temmesfeld-Wollbrück B., et al., *Thromb Haemost*; **98**, 944-951 (2007)].

Клинические испытания АДМ до сих пор проводились при показаниях сердечно-сосудистых заболеваний с измеримой гемодинамической конечной точкой, таких как легочная гипертензия, гипертензия, сердечная недостаточность и острый инфаркт миокарда. АДМ продемонстрировал гемодинамические эффекты в рамках нескольких исследований у пациентов, страдающих от вышеупомянутых заболеваний. Однако при этом эффект был кратковременным и сразу же прекращался после окончания приема. Эти результаты хорошо сочетаются с известным фармакокинетическим профилем АДМ. Фармакодинамические эффекты, помимо прочего, включали снижение системного и легочного артериального давления и увеличение сердечного выброса [Troughton R.W., et al., *Hypertension,* **36**(4), 588-93 (2000); Nagaya N. and Kangawa K., *Peptides*, **25**(11), 2013-8 (2004); Kataoka Y., et al., *J Cardiovasc Pharmacol*, **56**(4), 413-9 (2010)].

В этом отношении, соединения, описанные в WO 2013/064508 A1 (“ПЭГ-АДМ”) действуют как пролекарства АДМ с медленным высвобождением с повышенной продолжительностью фармакологического действия по сравнению со «свободным» АДМ и на основе этого специфического механизма действия в естественных условиях оказывают устойчивое противовоспалительное и гемодинамическое воздействие, включая стабилизацию функции эндотелиального барьера и, соответственно, снижение артериального давления.

Соединения согласно WO 2013/064508 A1 могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить соответствующим образом, например, в виде фармацевтического аэрозоля, предназначенного для ингаляции с использованием соответствующего ингалятора.

Дыхательные пути напрямую доступны снаружи и в связи с этим представляют собой привлекательный путь для целенаправленного введения лекарственных препаратов. Основополагающий принцип ингаляций используется для лечения многочисленных респираторных заболеваний благодаря преимуществам этого подхода, таким как быстрое быстрое начало действия лекарства, его высокая локальная концентрация, превосходная терапевтическая

селективность и снижение побочных эффектов [Rau J.L., *Respir Care*, **50**(3), 367-82 (2005)]. Доступ к легким можно получить путем ингаляционного осаждения различных видов фармацевтических аэрозолей. Как правило, эти препаративные формы состоят из частиц или капель (в настоящем описании совместно именуемых как «частицы») диаметром несколько микрон с содержанием активного ингредиента. (Hofmann W., *J Aerosol Sci*, **42**(10), 693-724 (2011)]. Принимая во внимание значительное влияние физико-химических свойств аэрозолей на осаждение в легких и, следовательно, терапевтическую эффективность доставляемых препаратов, разработка препаративной формы и конструкции устройств в настоящее время направлена на производство оптимизированных аэрозолей [Dolovich M. and Dhand R., *Lancet* **377**(9770), 1032-45 (2011)].

ПЭГ-АДМ разрабатывается как лекарственный препарат для ингаляции. В растворе в жидком состоянии ПЭГ-АДМ обладает недостаточной стабильностью для длительного хранения, поскольку молекула может расщепляться различными путями, такими как агрегация, разделение линкера или дисульфидное окисление. Помимо этого, даже если будет найден достаточно стабильная препаративная форма, необходимо отметить, что она также должна быть пригоден для распыления. Кроме того, также важно, чтобы в конечном итоге пациент получил эффективную лекарственную концентрацию.

Лиофилизация представляет собой сложный процесс, требующий тщательного подбора сочетания продукта, оборудования и методов обработки (смотрите International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences. 3(4). 2013). Помимо различных преимуществ, лиофилизация также имеет и множество недостатков, таких как длительное время обработки, асептическая обработка, ограничения по размеру и объему заполнения подходящих контейнеров и связанные с этим затраты (Pikal MJ 2002. Freeze Drying. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology:1299-1326). Поскольку лиофилизация является сложным процессом, необходим определенный опыт и знания в части критической температуры препаративной формы/температуры разрушения и параметров лиофильной сушки (Carpenter JF, Chang BS, Garzon-Rodriguez W, Randolph TW 2002. Rational design of stable lyophilized protein formulations: theory and practice. Pharm Biotechnol 13:109-133). На структуру сгустков лиофилизата и твердое

состояние активных и неактивных ингредиентов влияние оказывает как состав, так и параметры обработки.

Согласно имеющимся знаниям в области фармацевтических препаративных форм, лиофилизация, также известная как сушка при температуре замерзания, представляет собой метод переработки жидкого продукта в сухой твердый продукт. В целом под лиофилизацией понимается процесс стабилизации, при котором продукт замораживается с последующим удалением содержащейся в нем воды путем испарения твёрдых веществ. Полученный лиофилизированный продукт должен иметь приемлемую структуру сгустков и быть достаточно стабильным («срок хранения»), характеризоваться коротким временем регидратации/восстановления и достаточной стабильностью в процессе использования при необходимой температуре (Wang W 2000. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. Int J Pharm 203(1-2):1-60).

Для формирования стабильного лиофилизата решающее значение имеют как сочетание вспомогательных веществ, их соответствующая концентрация в растворе перед сушкой при температуре замерзания, так и параметры процесса лиофилизации. При проработке процесса необходимо учитывать склонность растворенных веществ к кристаллизации в процессе замораживания или термической обработки, учитывать необходимость того, чтобы температура продукта не превышала критическую рецептуру во время первичной сушки, чтобы компенсировать повышение температуры продукта исходя из изменений параметра сопротивления продукта, и вторичные условия сушки для обеспечения подходящего уровня остаточной влажности, совместимого с хранением в течение длительного периода времени (Costantino HR, Pikal MJ, American Association of Pharmaceutical Scientists. 2004. Lyophilization of biopharmaceuticals. Arlington, VA: AAPS Press).

После восстановления полученный раствор должен быть совместим с предполагаемым режимом применения. Эта задача может оказаться довольно сложной, например, в случае высокой вязкости восстановленного раствора, особенно если раствор необходимо вводить через узкую канюлю, или если раствор распыляется для ингаляции. Согласно имеющимся данным, изменения вязкости оказывают влияние на свойства распыления, особенно это касается аэрозольных аппаратов с вибрационной сеткой (Chan JGY, Traini D, Chan HK, Young PM, Kwok

PCL. Delivery of High Solubility Polyols by Vibrating Mesh Nebulizer to Enhance Mucociliary Clearance. J Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2012, 297–305). Кроме того, на этапе нанесения необходимо сохранить целостность терапевтической молекулы.

Целью настоящего изобретения является создание стабильной фармацевтической препаративной формы, содержащей пролекарства АДМ на основе ПЭГ (ПЭГ-АДМ), которые доставляются в дыхательные пути посредством ингаляции.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в создании стабильных фармацевтических препаративных форм, содержащих пролекарства АДМ на основе ПЭГ (ПЭГ-АДМ) для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС, которые доставляются в дыхательные пути посредством ингаляции.

Помимо этого, целью настоящего изобретения было сделать возможным распыление препаративных форм ПЭГ-АДМ в необходимых терапевтических концентрациях. Цель настоящего изобретения заключается в создании подходящих фармацевтических препаративных форм, содержащих пролекарства АДМ на основе ПЭГ (ПЭГ-АДМ) для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС, которые доставляются в дыхательные пути посредством ингаляции. Помимо этого, целью настоящего изобретения было сделать возможным распыление препаративных форм ПЭГ-АДМ в необходимых терапевтических концентрациях с использованием аэрозольных аппаратов с вибрационной сеткой.

Общее описание аэрозольных аппаратов с вибрационной сеткой приведено, например, в US 6,467,476 B1, US 8,398,001 B2 или US 7,331,339 B2. Аэрозольные аппараты с вибрационной сеткой состоят из тонкой пластины, обычно изготовленной из металла, так называемой сетки. Сетка имеет переднюю и заднюю поверхности. Сетка имеет множество отверстий, проходящих между передней и задней поверхностями. В некоторых вариантах осуществления отверстия сужаются от задней к передней поверхности. Распыляемая жидкость обычно находится в резервуаре, сообщающемся по текучей среде с задней поверхностью сетки.

Эффективность распыления препаративной формы (т.е. размер образующихся аэрозольных частиц и скорость выпуска, при этом скорость выхода определяется как масса аэрозоля, доставляемого распылителем за раз), с одной

стороны, зависит от поперечного сечения отверстия вибрационной сетки используемого аэрозольного аппарата. С другой стороны, физико-химические свойства используемого состава также оказывают существенное влияние на доставку аэрозольных частиц из распылителя. В ряде исследований изучалось взаимодействие параметров препаративной формы с режимом вибрационной сетки [Beck-Broichsitter M. and Oesterheld N., *Eur J Pharm Biopharm*, **119**, 11-6 (2017)], чтобы привести производительность в соответствие с требованиями конкретной области применения.

Размеры отверстия в микронном масштабе необходимы для образования мелкодисперсных аэрозолей лекарственных препаратов, подходящих для вдыхания глубоко в легкие. При этом изготовление отверстий, необходимых для формирования мельчайших частиц, представляется довольно сложной задачей [Kohno M. and Matsuoka Y., *JSME Int J,* Ser B **47**(3), 497-500 (2004); Shen et al., *Sens. Actuators A*, **144**(1), 135-43 (2008)]. Кроме того, несмотря на наличие сложных методов изготовления отверстий в сетках с размерами менее 5 мкм, различия в размерах между отверстиями в одной сетке по-прежнему весьма значительны из-за в целом небольших габаритных размеров. Это напрямую приведет к существенным различиям в эффективности распыления препаративной формы от одного аэрозольного аппарата с вибрационной сеткой к другому для одной и той же фармацевтической препаративной формы.

Одним из таких примеров являются водные препаративные формы ПЭГ-АДМ (т.е. ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа, конъюгированный с АДМ; сравните соединение согласно формуле (Ia) ниже) при распылении с применением аппарата Aerogen® Solo. ПЭГ-АДМ (см. WO 2013/064508 A1) описывается как соединение, которое действует как АДМ-пролекарство с медленным высвобождением и повышенной продолжительностью фармакологического действия, которое предназначено для применения у пациентов с самостоятельным дыханием и вентиляцией легких. Аппарат Aerogen® Solo хорошо известно специалистам в данной области. [El Hansy M., et al., *Pulm Pharmacol Ther*, **45**(XX), 159-63 (2017); Dugernier J., et al., *Ann Intensive Care*, **6**, 73 (2016); Ari A., et al., *Respir Care* **55**(7), 837-44 (2010)].

Неожиданно было продемонстрировано, что фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению обладает следующими неожиданными техническими эффектами

- фармацевтическая препаративная форма является стабильной;
- фармацевтическая препаративная форма может быть представлена в виде стерильной лекарственной формы;
- фармацевтическая препаративная форма может быть легко получена в виде лиофилизата, восстановлена и распылена;
- фармацевтическая препаративная форма может быть легко получена в виде лиофилизата, восстановлена и распылена по меньшей мере три раза без существенных изменений характеристик распыления используемого аэрозольного аппарата;
- фармацевтическая препаративная форма может быть представлена в виде стерильной лекарственной формы с повышенной стабильностью при более высокой температуре;
- фармацевтическая препаративная форма является стабильной и обладает хорошими свойствами распыления;
- фармацевтическая препаративная форма является стабильной даже после лиофилизации и восстановления в растворителе;
- фармацевтическая препаративная форма после лиофильной сушки и восстановления по-прежнему демонстрирует хорошую стабильность и свойства распыления; и
- лиофилизат и/или восстановленный лиофилизат согласно составу изобретению демонстрирует постоянный размер капель после многократного распыления. Это несет в себе преимущества, поскольку один и тот же аэрозольный аппарат можно использовать несколько раз.

Настоящее изобретение предусматривает:

(1) Фармацевтическую препаративную форму, содержащую ПЭГ-АДМ. регулятор pH и трегалозу;

(2) Лиофилизат, содержащий ПЭГ-АДМ. регулятор pH и трегалозу;

(3) Жидкую фармацевтическую препаративную форму, содержащую ПЭГ-АДМ, регулятор pH, трегалозу и, при необходимости, регулятор осмолярности, причем фармацевтическая препаративная форма имеет pH в диапазоне 3 - 5 и осмолярную концентрацию 150 мОсмоль/л - 450 мОсмоль/л;

(4) Фармацевтическую препаративную форму, содержащую лиофилизат по пункту (2) и растворитель (восстановленный лиофилизат);

(5) Лиофилизат, получаемый путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы по пункту (3);

(6) Лиофилизат по пункту (2), получаемый путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы по пункту (3);

(7) Жидкую фармацевтическую препаративную форму по пункту (3) или (5), получаемую путем смешивания лиофилизата по пункту (2) или (4) с растворителем;

(8) Фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (7) для ингаляции;

(9) Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (7);

(10) Комбинированную лекарственную дозированную форму, содержащую фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (7);

(11) Комбинированный набор, содержащий фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (7);

(12) Фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (11) для применения при лечении и/или профилактике заболеваний;

(13) Применение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов (1) - (12) для лечения и/или профилактики заболевания и/или нарушения;

(14) Фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов (1) - (12) для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания и/или нарушения;

(15) Способ лечения и/или профилактики нарушения и/или заболевания, включающий введение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов (1) - (12); и

(16) Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов (1) - (12).

## I. <u>Фармацевтические препаративные формы</u>

Описание в данном разделе, т.е. в

- **разделе I.i.** ПЭГ-АДМ (компонент a);
- **разделе I.ii.** Расворитель (компонент b);
- **разделе I.iii.** Регулятор PH (компонент c);
- **разделе I.ix.** Регулятор осмолярности (компонент d); и/или
- **разделе I.v.** Трегалоза (компонент e)

относится к вариантам осуществления компонентов от *a* до *e* и может применяться к любому из вариантов осуществления изобретения, раскрытых в **разделе II** (фармацевтическая препаративная форма), и/или в **разделе III** (жидкая фармацевтическая препаративная форма) и/или в **разделе IV** (восстановленный лиофилизат) ниже.

Информация, представленная в

- **разделе V.** Вспомогательные вещества;
- **разделе VI.** Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма;
- **разделе VII.** Комбинированный набор;
- **разделе VIII.** Показания к применению; и/или
- **разделе IX.** Формула изобретения, описывающая изделие способом его производства,

может применяться к любому из вариантов осуществления изобретения, раскрытых в **разделе II** (фармацевтическая препаративная форма), и/или в **разделе III** (жидкая фармацевтическая препаративная форма) и/или в **разделе IV** (восстановленный лиофилизат) ниже.

Концентрации компонентов a, c, d, e, указанные в «мас.%» («проценты по массе» или «массовые проценты»), основаны на общей сухой массе фармацевтической препаративной формы. Массовая доля вещества в смеси представляет собой отношение $\mathbf{w_i}$ массы $\mathbf{m_i}$ этого вещества к общей массе $\mathbf{m_{tot}}$ смеси. Если использовать формулу, то массовая доля равна:

$$w_i = \frac{m_i}{m_{tot}}.$$

Поскольку массы отдельных компонентов смеси в сумме равны $\mathbf{m_{tot}}$, их массовые доли в сумме равны единице:

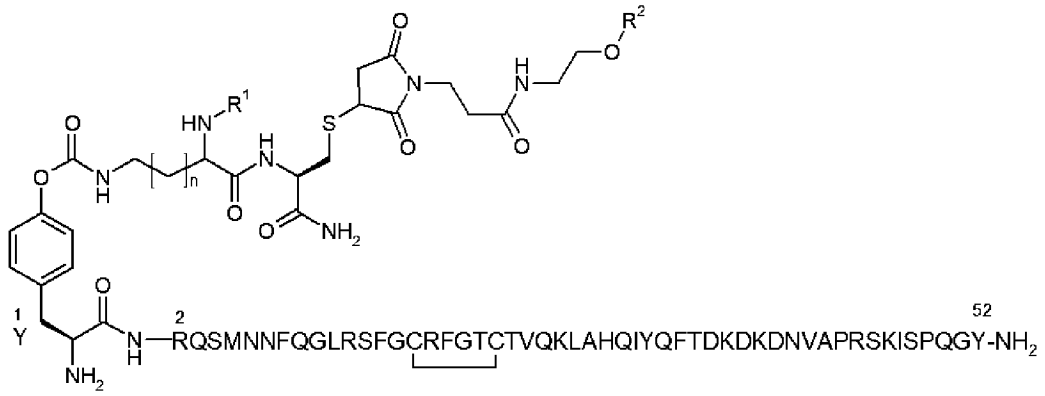
$$\sum_{i=1}^{n} w_i = 1.$$

Массовая доля также может быть выражена со знаменателем 100 в процентах по массе (в промышленном контексте зачастую это называют весовым процентом, сокращенно мас.%). Это один из способов выражения состава смеси в безразмерной величине.

Концентрации компонентов a, c, d, e, указанные в «мг/мл» («миллиграмм на миллилитр»), основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

i. <u>ПЭГ-АДМ (компонент a)</u>

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит ПЭГ-АДМ. Термин “соединение формулы (I)” или “соединение согласно общей формуле (I)” или “ПЭГ-АДМ” или “пролекарства ADM на основе PEG” или “компонент a” используются как синонимы и относятся к соединению согласно общей формуле (I)




(I),

в которой

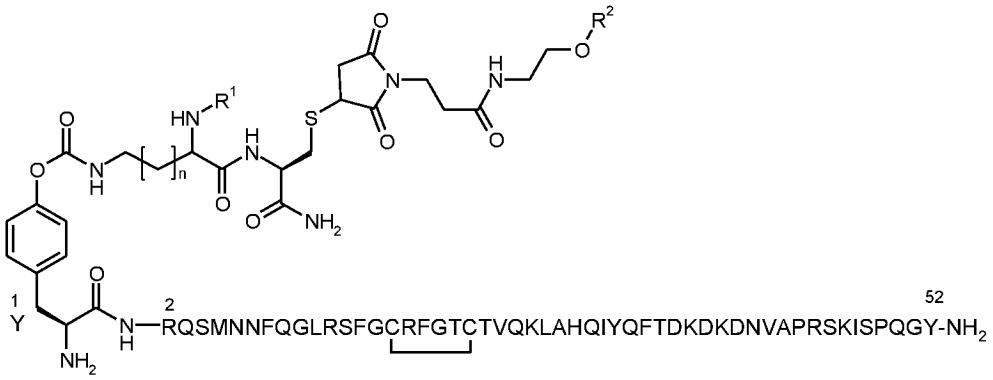
n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой.

Термин «ПЭГ-АДМ», также его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. Таким образом, «ПЭГ-АДМ» является синонимом соединений по формуле (I), соединений по формуле (Ia), его гидрата, его сольвата, его соли, его фармацевтически приемлемой соли, или сольватов его соли. Синтез ПЭГ-АДМ описан в WO 2013/064508 A1. ПЭГ-АДМ действует, как пролекарство. В организме из ПЭГ-АДМ высвобождается адреномедуллин (АДМ). Это подробно описано в WO 2013/064508 A1.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

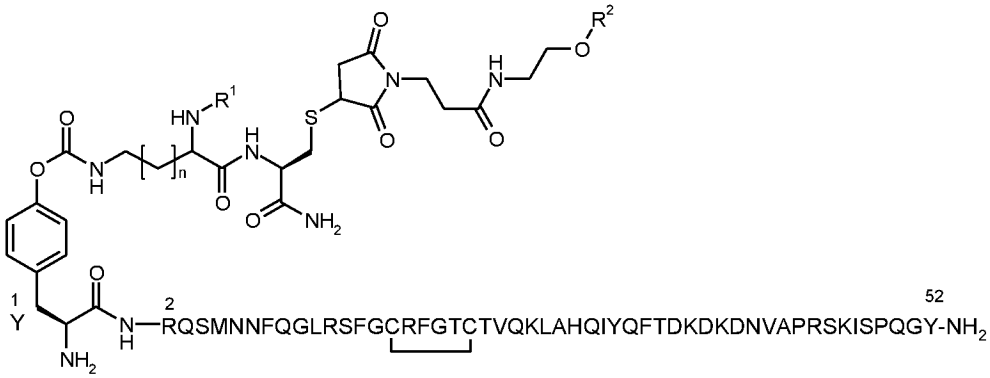
В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма ПЭГ-АДМ выбрана из соединений формулы (I) в которой

n представляет собой число 1 или 2,

$R^1$ представляет собой водород или метил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма ПЭГ-АДМ выбрана из соединений формулы (I),




(I),

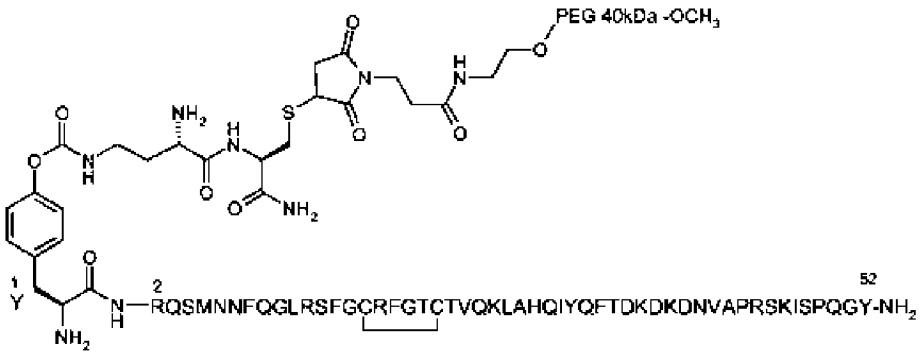
в которой

n представляет собой число 1 или 2,

$R^1$ представляет собой водород,

$R^2$ представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia)




(Ia)

Соединение согласно формуле (Ia) подробно описано в WO 2013/064508 A1. Его номер CAS – 1432735-93-7.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В зависимости от их структуры, соединения согласно изобретению могут существовать в стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Таким образом, изобретение относится к энантиомерам или диастереомерам, а также к их соответствующим смесям. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров известным способом могут быть изолированы стереоизомерно однородные составляющие компоненты.

Когда соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

В контексте настоящего изобретения предпочтительными солями являются физиологически приемлемые соли соединения согласно изобретению.

«Физиологически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемые соли» соединений согласно изобретению включают кислотно-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфокислот, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, этанасульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислот, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

«Физиологически приемлемые соли» или «фармацевтически приемлемые соли» соединений согласно изобретению также включают соли обычных оснований, например, и предпочтительно соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и аммониевые соли, полученные из аммиака или органических аминов, содержащих 1 - 16 атомов углерода, например, и предпочтительно этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин,

триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, *N*-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин и *N*-метилпиперидин. Подходящие фармацевтически приемлемые соли, которые можно использовать в составе согласно изобретению, хорошо известны специалистам в данной области и включают соли неорганических кислот, органических кислот, неорганических оснований, катионов щелочных металлов, катионов щелочноземельных металлов и органических оснований. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль может быть выбрана из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфокислоты, трифторметансульфокислоты, бензолсульфокислоты, п-толуолсульфокислоты, 1-нафталинсульфокислоты, 2-нафталинсульфокислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, фенилуксусной кислоты, ацетата, бензоата, безилата, бромида, камзилата, карбоната, цитрата, эдисилата, эстолата, фумарата, глюкептата, глюконата, глюкуроната, гиппурата, йодида, изетионата, лактата, лактобионата, малата, малеата, мезилата, метилсульфата, напсилата, нитрата, оксалата, памоата, фосфата, стеарата, сукцината, сульфата, тартрата, битартрата, тозилата миндальной кислоты, кальция, диоламина, лития, лизина, магния, меглумина, N-метилглюкамина, оламина, калия, трометамина, трис(гидроксиметил)аминометана, бензолсульфоната, этансульфоната и цинка.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль может быть выбрана из гидрохлорида, сульфата, мезилата, тозилата, тартрата, цитрата, бензолсульфоната, этансульфоната, малеата и фосфата

В контексте настоящего изобретения сольваты относятся к тем формам соединения согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии образуют соединение посредством координационной связи с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координационная связь устанавливается с участием воды. Гидраты являются предпочтительными сольватами в контексте настоящего изобретения.

ii. Растворитель (компонент b)

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит растворитель. Термин “растворитель” используется в обычном значении в данной области техники. Термины “растворитель” и “соединение b” являются синонимами. Термин растворитель относится к чистым растворителям и/или к смесям различных растворителей.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель выбран из группы, включающей воду, раствор хлорида натрия, лимонную кислоту, соляную кислоту, раствор гидроксида натрия, раствор цитрата натрия и/или их смеси.

Термин «лимонная кислота», при использовании в данном документе, также включает любую соль, фармацевтически приемлемую соль, их производное или смесь. Среди дополнительных примеров соли, фармацевтически приемлемой соли, производное лимонной кислоты включают безводную лимонную кислоту, цитрат натрия и моногидрат лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит воду. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из воды.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит смесь воды и хлорида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из смеси воды и хлорида натрия.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит смесь воды и лимонной кислоты. В альтернативном варианте этого варианта осуществления лимонная кислота может быть выбрана из лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из смеси воды и лимонной кислоты. В альтернативном варианте этого варианта осуществления лимонная кислота может быть выбрана из лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит смесь воды и цитрата натрия. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из смесь воды и цитрата натрия.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит смесь воды и соляной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из смесь воды и соляной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит смесь воды и гидроксида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из смесь воды и гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления, растворитель содержит буфер. Примеры буферов, которые могут быть использованы в данном варианте осуществления, подробно описаны в разделе “Регулятор pH” ниже. В одном варианте осуществления растворитель состоит из буфер. Примеры буферов, которые могут быть использованы в данном варианте осуществления, подробно описаны в разделе “Регулятор pH” ниже.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой восстановительную среду. «Восстановительная среда» представляет собой растворитель, используемый для растворения, разбавления или диспергирования фармацевтической препаративной формы, жидкой фармацевтической препаративной формы и/или лиофилизата вышеупомянутых препаративных форм. В одном варианте осуществления лиофилизат в соответствии с любым из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, растворяют или диспергируют путем смешивания указанного лиофилизата с растворителем. Здесь указанный лиофилизат «восстанавливается» в растворителе.

В одном варианте осуществления, растворитель представляет собой или содержит воду. В одном варианте осуществления, растворитель представляет собой раствор хлорида натрия. В качестве примеров растворов хлорида натрия можно привести гипотонические, изотонические и гипертонические растворы натрия. Например, а 0,9%-ный раствор NaCl (0,9 г в 100 мл воды) является

изотоническим. «Гипотонический раствор» имеет концентрацию менее 0,9%. «Гипертонический раствор» имеет концентрацию более 0,9%. Иногда «раствор хлорида натрия» используется как синоним понятия «физиологический раствор».

iii. Регулятор pH (компонент c)

Фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит регулятор pH. Термин “регулятор pH” и “компонент c” являются синонимами. Термин “регулятор pH” содержит вещества, которые регулируют pH. Термин “регулятор pH” также относится к множеству регуляторов pH. Термин “регулятор pH” относится к одному регулятору pH или двум или более регуляторов pH. Таким образом, термин “регулятор pH” также охватывает смеси, содержащие или состоящие из различных регуляторов pH.

Один пример регулятора pH представляет собой буферную систему. “Буфер” состоит из смеси слабой кислоты и ее сопряженного основания или наоборот. Его pH меняется очень незначительно, когда к нему добавляют небольшое количество сильной кислоты или основания. Буферные растворы используют как средство поддержания pH на почти постоянном уровне в широком спектре химических применений. Один пример представляет собой систему на основе лимонной кислоты / лимонную кислоту. Цитрат является солью лимонной кислоты, например, солью натрия, солью калия или солью кальция лимонной кислоты. Дополнительные примеры солей, фармацевтически приемлемых солей, производных лимонной кислоты включают безводную лимонную кислоту, цитрат натрия и моногидрат лимонной кислоты. Варианты осуществления буферов, которые могут быть использованы в препаративных формах согласно изобретению представляют собой цитратный буфер (pH 3-6.2; pKa 3,3/4.8/6.4), цитратно-фосфатный буфер (pH 2,2-8.0, pKa = 7.2/6.4/2,2), фосфатный буфер (pH 2-12; pKa 2,2/6.9/12,3), натрий-ацетатный буфер (pH 3.6–5.6, pKa 4.76), глицин-HCl (pH 2,2-3.6, pKa 2,35), лейциновый буфер (pH 2-4; pKa 2,3), буфер аспарагиновой кислоты (pH 3-5; pKa 2.0/3.9), буфер глутаминовой кислоты (pH 3-6; pKa 2,2/4.3). Даже если прямо не указано в данном документе, любой буфер, подходящий для регулирования pH до 3 - 5, может быть использован в фармацевтической препаративной форме согласно изобретению.

В одном варианте осуществления регулятор pH содержит лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси.

В одном варианте осуществления регулятор pH содержит соляную кислоту, лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси.

В одном варианте осуществления, регулятор pH содержит соляную кислоту.

В одном варианте осуществления, регулятор pH содержит смесь, содержащую соляную кислоту и гидроксид натрия. В одном варианте осуществления, регулятор pH содержит смесь, содержащую соляную кислоту, гидроксид натрия и лимонную кислоту. В одном варианте осуществления, регулятор pH содержит смесь, содержащую гидроксид натрия и лимонную кислоту. В одном варианте осуществления, регулятор pH содержит смесь, содержащую цитрат натрия и соляную кислоту. В альтернативном варианте перечисленных ранее вариантов осуществления, лимонная кислота представляет собой соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси, предпочтительно безводную лимонную кислоту, цитрат натрия и моногидрат лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из соляной кислоты. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смеси, содержащей соляную кислоту и гидроксид натрия. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смесь, содержащую соляную кислоту, гидроксид натрия и лимонную кислоту. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смесь, содержащую гидроксид натрия и лимонную кислоту. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смеси, содержащей цитрат натрия и соляную кислоту. В альтернативном варианте перечисленных ранее вариантов осуществления, лимонная кислота представляет собой соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси, предпочтительно безводную лимонную кислоту, цитрат натрия и моногидрат лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит, по меньшей мере, один регулятор pH. В одном варианте

осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит два или более регуляторов pH. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит три или более регуляторов pH. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит смеси регуляторов pH.

Когда используется несколько регуляторов pH, сумма концентраций этих регуляторов pH составляет общую концентрацию регулятора pH. Например, если используется концентрация 1 мг/мл лимонной кислоты и 1 мг/мл гидроксида натрия, то общая концентрация составляет 2 мг/мл регулятора pH. Например, если используется концентрация 1 мас.% лимонной кислоты и 1 мас.% гидроксида натрия, то общая концентрация составляет 2 мас.% регулятора pH.

iv. Регулятор осмолярности (компонент d)

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит регулятор осмолярности. Термин “регулятор осмолярности” и “компонент d” являются синонимами. Термин “регулятор осмолярности” относится к одному регулятору осмолярности, а также к смесям одного, двух или более соединений для регулирования осмолярности. Осмотическую концентрацию определяли посредством понижения точки замерзания [Osmomat 030, Gonotec, Model 030-D3P].

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению регулятор осмолярности представляет собой хлорид натрия, лимонную кислоту, соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты и/или их смеси.

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению регулятор осмолярности предмтавляет собой лимонную кислоту, соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению регулятор осмолярности представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты, выбранное из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению регулятор осмолярности представляет собой хлорид натрия.

Когда используется множество регуляторов осмолярности, сумма концентраций этих регуляторов осмолярности составляет общую концентрацию регулятора pH. Например, если используется концентрация 1 мг/мл хлорида натрия и 1 мг/мл лимонной кислоты, то общая концентрация составляет 2 мг/мл регуляторов осмолярности. Например, если используется концентрация 1 мас.% лимонной кислоты и 1 мас.% гидроксида натрия, то общая концентрация составляет 2 мас.% регуляторов осмолярности.

v. Трегалоза (компонент e)

Фармацевтическая препаративная форма содержит трегалозу. Термины “трегалоза” или “компонент e” используют как синонимы. “Трегалоза” также относится к любому ее производному, ее растворителям, его гидратам и/или их смесям.

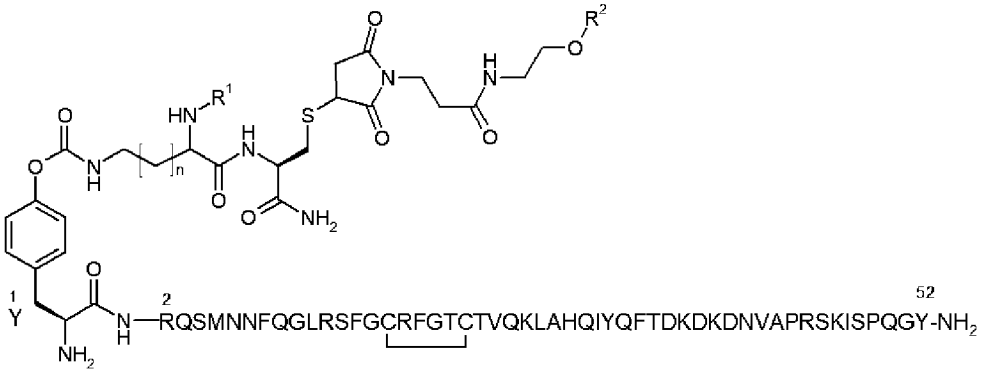
В одном варианте осуществления трегалоза выбрана из группы дигидрата трегалозы, ангидрата трегалозы и/или их смесей.

## II. Фармацевтическая препаративная форма (мас.%)

Настоящим изобретением предложена:

Фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

- ПЭГ-АДМ (компонент a), причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

- регулятор pH (компонент c); и

- трегалозу или ее гидрат, ее сольват, ее соль, ее фармацевтически приемлемую соль, или сольваты ее солей;

причем концентрации компонентов основаны на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению предназначена для ингаляции и/или ингаляционного применения. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

Фармацевтическая препаративная форма содержит, по меньшей мере, ПЭГ-АДМ (компонент a), регулятор pH (компонент c), и трегалозу (компонент e).

Эти компоненты подробно описаны **в разделе I (разделы I.i – I.v.)** выше и демонстрируют варианты осуществления, которые можно использовать в жидкой фармацевтической препаративной форме, описанной в этом **разделе II**. Варианты реализации концентраций соответствующих компонентов, содержащихся в фармацевтической препаративной форме, подробно описаны в **разделе II (разделы II.vi. – II.x)** ниже. Способ приготовления жидкой фармацевтической препаративной формы описан в **разделе II.x.** ниже.

Соответственно, даже если это конкретно не указано в вариантах осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, следующие свойства применимы ко всем вариантам осуществления фармацевтической препаративной формы, которые описаны в настоящем разделе III.:

- при обращении к термину «ПЭГ-АДМ» также подразумевается соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты его солей; и

- концентрации компонентов a, c и d указаны из расчета на общий вес фармацевтической препаративной формы.

Мас.% рассчитаны на сухую препаративную форму (0% остаточной влаги от воды).

Концентрации компонентов a, c, d, e, указанные в «мас.%» («массовые проценты» или «массовые проценты»), основаны на общей сухой массе фармацевтической препаративной формы. Массовая доля вещества в смеси представляет собой отношение $\mathbf{w_i}$ массы $\mathbf{m_i}$ этого вещества к общей массе $\mathbf{m_{tot}}$ смеси. Если использовать формулу, то массовая доля равна:

$$w_i = \frac{m_i}{m_{tot}}.$$

Поскольку массы отдельных компонентов смеси в сумме равны $\mathbf{m_{tot}}$, их массовые доли в сумме равны единице:

$$\sum_{i=1}^{n} w_i = 1.$$

Массовая доля также может быть выражена со знаменателем 100 в процентах по массе (в промышленном контексте зачастую это называют весовым процентом, сокращенно мас.%). Это один из способов выражения состава смеси в безразмерной величине.

Концентрации компонентов a, c, d, e, указанные в «мг/мл» («миллиграмм на миллилитр»), основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

Утверждение о перекрывающейся функциональности компонентов c и d согласно описанию в разделе III, в равной степени применимо и данном случае. Компоненты c, входящие в состав фармацевтической препаративной формы, могут также действовать как регулятор осмолярности (компонент d.). Это означает, что они могут иметь перекрывающуюся функциональность.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше. В одном варианте осуществления регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше. В одном варианте осуществления регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в

разделе I.iv. выше. В одном варианте осуществления трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

i. <u>ПЭГ-АДМ (компонент a) – концентрации (мас.%)</u>

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 3 мас.% - 10 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мас.% - 8 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 5.5 мас.% - 7 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 5.5 мас.% - 6.8 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 5.5 мас.% - 6.5 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 6 мас.% - 6.5 мас.% ПЭГ-АДМ, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы. В одном альтернативном варианте фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

ii. Регулятор pH (компонент c) – концентрации (мас.%)

В одном варианте осуществления регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мас.% - 25 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мас.% - 15 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 3 мас.% - 12 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на

общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мас.% - 10 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 7 мас.% - 10 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 8.5 мас.% - 10 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 8.5 мас.% - 9.5 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 8.8 мас.% - 9.5 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 9 мас.% - 9.5 мас.% регулятора pH, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Гидроксид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |

| | |
|---|---|
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 1 мас.% - 15 мас.% | Лимонная кислота |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Гидроксид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 8.5 мас.% - 10 мас.% | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В еще одном альтернативном по отношению ко всем остальным варианте осуществления, который описан в настоящем разделе II.ii, фармацевтическое средство может быть представлено лиофилизатом.

iii. Регулятор осмолярности (компонент d) – концентрации (мас.%)

В одном варианте осуществления препаративная форма может содержать регулятор осмолярности. В одном варианте осуществления регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше. В еще одном альтернативном по отношению ко всем остальным варианте осуществления, который описан в настоящем разделе II.iii, фармацевтическое средство может быть представлено лиофилизатом.

iv. Трегалоза – компонент (e) – концентрации (мас.%)

В одном варианте осуществления трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше. Масс.% трегалозы рассчитывается на основе сухой трегалозы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 60 мас.% - 98 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 65 мас.% - 95 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 70 мас.% - 92 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 70 мас.% - 85 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 70 мас.% - 80 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 75 мас.% - 80 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 75 мас.% - 79 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 75 мас.% - 78 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 76 мас.% - 78 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 76.5 мас.% - 78 мас.% трегалозы, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.В еще одном альтернативном по отношению ко всем остальным варианте осуществления, который описан в настоящем разделе II.iv, фармацевтическое средство может быть представлено лиофилизатом.

## v. Дополнительные варианты осуществления

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 1 мас.% - 15 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 1 мас.% - 15 мас.% | Безводная лимонная кислота |
| 60 мас.% - 98 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 7 мас.% - 10 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 70 мас.% - 80 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 10 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 70 мас.% - 80 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 9.5 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 70 мас.% - 80 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 10 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 75 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 9.5 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 75 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 6 мас.% - 6.5 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.8 мас.% - 9.5 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 75 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 6 мас.% - 6.5 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.8 мас.% - 9.5 мас.% % | Безводная лимонная кислота |
| 76 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 1 мас.% - 15 мас.% | Безводная лимонная кислота |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Гидроксид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 8.5 мас.% - 10 мас.% % | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 1 мас.% - 15 мас.% | Лимонная кислота |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Гидроксид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,01 мас.% - 5 мас.% | Соляная кислота |
| 60 мас.% - 98 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 10 мас.% % | Лимонная кислота |

| | |
|---|---|
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |
| 75 мас.% - 85 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 10 мас.% % | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |
| 70 мас.% - 80 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 5.5 мас.% - 7 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.5 мас.% - 9.5 мас.% % | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |
| 70 мас.% - 80 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 6 мас.% - 6.5 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.8 мас.% - 9.5 мас.% % | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |
| 75 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит

| | |
|---|---|
| 6 мас.% - 6.5 мас.% | ПЭГ-АДМ |
| 8.8 мас.% - 9.5 мас.% % | Лимонная кислота |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Гидроксид натрия |
| 3 мас.% - 4 мас.% | Хлорид натрия |
| 0,5 мас.% - 1 мас.% | Соляная кислота |
| 76 мас.% - 78 мас.% | Трегалоза |

причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

В еще одном альтернативном по отношению ко всем остальным варианте осуществления, который описан в настоящем разделе II.v, фармацевтическое средство может быть представлено лиофилизатом.

vi. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы

Изобретение дополнительно предусматривает способ приготовления препаративной формы, раскрытой в **разделе II, II.i – II.v** выше.

Способ приготовления фармацевтической препаративной формы, включающий следующие этапы:

этап 1. Предоставление, по меньешей мере, компонентов a, c и e; и

этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

этап 3: Сушка вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1 и/или 2,

причем получают следующую фармацевтическую препаративную форму, как описано в любом из вариантов осуществления, описанных в **разделе II, II.i - II.v**.

В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает этап 4 и/или этап 5:

этап 4. Регулирование pH фармацевтической препаративной формы до pH 3 - 5; и/или

этап 5. Регулирование осмолярности фармацевтической препаративной формы до осмотической концентрации в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л;

причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 5; и/или причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 4.

В одном варианте осуществления, способ включает следующие этапы

предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 - 4.5,

при необходимости с последующей концентрацией водной препаративной формы ПЭГ-АДМ,

сушка вымораживанием препаративной формы и

последующее восстановление/разбавление концентрированного продукта путем добавления раствора лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, одного регулятора pH и регулятора осмолярности и воды, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

В одном варианте осуществления, способ включает следующие этапы

предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 - 4.5,

предоставление лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH и регулятор осмолярности и

смешивание предоставленных растворов, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает этап 6

Этап 6 сушка вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1, 2, 3, 4 и/или 5; причем этап 6 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2, 3, 4 и/или этапа 5, посредством чего получают лиофилизат.

В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает этап 7

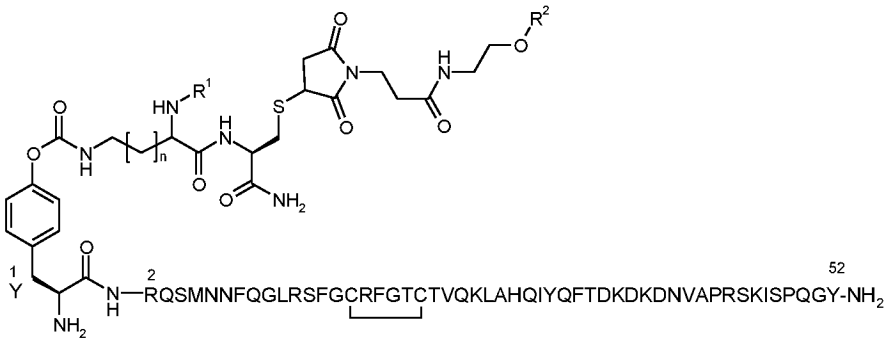
Этап 7 восстановление лиофилизата по любому из вариантов осуществления, как описано в любом из вариантов осуществления, описанных в разделе **II, II.i - II.v**, полученного после любого из этапов 1, 2, 3, 4, 5 и/или 6.

Изобретение также предусматривает фармацевтическую препаративную форму, как описано в любом из вариантов осуществления в разделе II, получаемую способом согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе **II.vi.**

## III. Жидкая фармацевтическая препаративная форма

Настоящее изобретение предусматривает: Жидкую фармацевтическую препаративную форму, содержащую:

a. 0,04 мг/мЛ - 145 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

b. растворитель;

c. регулятор pH;

d. регулятор осмолярности; и

e. трегалоза;

причем присутствие регулятора осмолярности (компонент d) является необязательным;

причем жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5; и

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению предназначена для ингаляции и/или ингаляционного применения.

Жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит, по меньшей мере, ПЭГ-АДМ (компонент a), растворитель (компонент b), регулятор pH (компонент c), трегалозу (компонент e) и, при необходимости, регулятор осмолярности (компонент d).

Эти компоненты подробно описаны **в разделе I (разделы I.i – I.v.)** выше и демонстрируют варианты осуществления, которые можно использовать в жидкой фармацевтической препаративной форме, описанной в этом **разделе III**. Варианты реализации концентраций соответствующих компонентов, содержащихся в жидкой фармацевтической препаративной форме, подробно описаны в **разделе III (разделы III.i. – III.ix)** ниже. Способ приготовления жидкой фармацевтической препаративной формы описан в **разделе III.x.** ниже.

Концентрации компонентов приняты с учетом общего объема жидкой фармацевтической препаративной формы. Жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 150 - 450 мОсмоль/л. Жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5.

Соответственно, даже если это конкретно не указано в вариантах осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, следующие свойства применимы ко всем вариантам осуществления жидкой фармацевтической препаративной формы, которые описаны в настоящем разделе III:

- при обращении к термину «ПЭГ-АДМ» также подразумевается соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты его солей;
- концентрации компонентов a, b, c и d указаны из расчета на общий объем жидкой фармацевтической препаративной формы, и
- жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5,
- жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 150 - 450 мОсмоль/л.

Некоторые концентрации указаны в «мг/мл». Массовая концентрация раствора выражается в «мг/мл», что обозначает «миллиграмм на миллилитр». Здесь твердое соединение растворено в жидкости. Например, если для получения общего объема в 100 мл использовали 100 мг хлорида натрия, то получен раствор хлорида натрия с концентрацией 1 мг/мл. Концентрации компонентов приняты с учетом общего объема жидкой фармацевтической препаративной формы.

Более того, компоненты, входящие в состав жидкой фармацевтической препаративной формы, могут также выступать в качестве регулятора осмолярности

(компоненты d.). Это означает, что они могут иметь перекрывающуюся функциональность. Например, согласно более подробному описанию ниже, буферная система из лимонной кислоты, цитрата натрия и/или соляной кислоты и гидроксида натрия также будет действовать как регулятор осмолярности благодаря ионам, которые содержатся в растворе. В этом случае компоненты c. и d. присутствуют в виде одного и того же компонента(-ов). d. Тем не менее, у компонентов c и d имеется перекрывающаяся функциональность. Тем не менее эти перекрывающиеся концентрации не учитываются при расчете концентраций регулятора pH или, соответственно, регулятора осмолярности. В качестве регуляторов осмолярности выступают нейтральные соли, например, хлорид натрия (NaCl). Регулятор pH может содержать соли или вещества, повышающие осмолярность (например, буфер, включающий лимонную кислоту, цитрат натрия и соляная кислота содержат в растворе ионы натрия и ионы хлора). Концентрация этих повышающих осмолярность солей не включается в концентрацию регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой раствор. Термин “раствор” используется в обычном значении в данной области техники. Он относится к однородной жидкой препаративной форме, содержащей одно или несколько веществ, растворенных, т.е. молекулярно диспергированных, в подходящем растворителе и/или в смеси взаимно смешивающихся растворителей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой водный раствор. Водный раствор в качестве растворителя b в значительной степени содержит воду или состоит из воды. «В существенной степени» здесь означает больше или равно 80 мас.%, 90 мас.%, 95 мас.%, 99 мас.% или 99,9 мас.%, в любом случае из расчета на общий вес от всего веса жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фаза жидкой фармацевтической препаративной формы согласно изобретению по существу содержит или состоит из воды. "По существу" здесь означает больше или равно 80 мас.%, 90 мас.%, 95 мас.%, 96 мас.%, 97 мас.%, 98 мас.%, 99 мас.% или 99.9 мас.%, в каждом случае из расчета на общую массу жидкой фазы. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет

собой дисперсию. “Дисперсии” и/или “дисперсные системы”, в принципе, известны специалисту в данной области техники (ср. “Pharmazeutische Technologie”, Voigt, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000, стр. 81 и послед.). Дисперсные фазы могут быть классифицированы в соответствии с их размером частиц следующим образом: молекулярно-дисперсный раствор, имеющий размер частиц <1 нм (например, реальный раствор / жидкие фазы); коллоидно диспергированный растворенный, имеющий размер частиц больше и/или равный от 1 нм до 1 мкм; и крупнодисперсный, имеющий размер частиц более 1 мкм. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма в соответствии с настоящим изобретением представляет собой водную дисперсию. Термин “водная” определен выше и относится к жидкой фазе дисперсии.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше. В одном варианте осуществления растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше. В одном варианте осуществления регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше. В одном варианте осуществления регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше. В одном варианте осуществления трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

i. <u>ПЭГ-АДМ (компонент a) – концентрации (мг/мЛ )</u>

Жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,04 мг/мЛ - 145 мг/мЛ ПЭГ-АДМ. Концентрация компонента основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

Как разъясняется выше, ПЭГ-АДМ действует как пролекарство и высвобождается из ПЭГ-АДМ (см. WO 2013/064508 A1). В терапии важным аспектом является количество АДМ, содержащегося в лекарственном средстве, и/или АДМ, высвобождаемого из пролекарства ПЭГ-АДМ в организме. Более того, соответствующая концентрация или количество АДМ, содержащегося в определенном количестве ПЭГ-АДМ, может широко отличаться в зависимости от длины цепочки ПЭГ. Длина цепочки ПЭГ влияет на массу ПЭГ-АДМ и, соответственно, на количество его, необходимое для обеспечения определенной концентрации АДМ. Например, для ПЭГ-АДМ по формуле (I), где R2 содержит 20 кДа ПЭГ, кэпированного метоксигруппой, приблизительно 1 мг АДМ содержится в приблизительно 4,4 мг ПЭГ-АДМ. Например, для ПЭГ-АДМ по формуле (I), где R2 представляет собой 40 кДа неразветвленного ПЭГ , кэпированного метоксигруппой (ср. соединение по формуле (Ia)), приблизительно 1 мг АДМ содержится в приблизительно 7,7 мг ПЭГ-АДМ. Например, для ПЭГ-АДМ по формуле (I), где R2 содержит 80 кДа ПЭГ, кэпированного метоксигруппой, приблизительно 1 мг АДМ содержится в приблизительно 14,35 мг ПЭГ-АДМ.

Таким образом, концентрации, указанные в отношении ПЭГ-АДМ в данном документе, являются приблизительными.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,77 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,385 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.85 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в

данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7.7 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,31 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.85 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7.7 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,385 мг/мЛ - 38.5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,77 мг/мЛ - 38.5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,77 мг/мЛ - 21,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта

осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,31 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как

определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 6.16 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 4.62 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 00,37 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,31 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,044 мг/мЛ - 44 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,22 мг/мЛ - 22 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват,

его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,44 мг/мЛ - 13,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,44 мг/мЛ - 4.4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,3 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,14 мг/мЛ - 144 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном

документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,7 мг/мЛ - 71,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,4 мг/мЛ - 43 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,4 мг/мЛ - 14.3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 4.3 мг/мЛ - 7.2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых для ПЭГ-АДМ в данном документе, его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном из вариантов этого варианта осуществления, соединение представляет собой соединение по формуле (I), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем R2 представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,464 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его

гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 10,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 10,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 3,7мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его

гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 2,464 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,4 мг/мЛ - 0,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,6 мг/мЛ - 10,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,6 мг/мЛ - 7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,6 мг/мЛ - 3,7мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,6 мг/мЛ - 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,6 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,

причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 0,4 мг/мЛ, 0,6 мг/мЛ, 2,464 мг/мЛ, 2,5 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 3,7 мг/мЛ, 7 мг/мЛ, и 10,5 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 0,4 мг/мЛ, 0,6 мг/мЛ, 2,464 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 7 мг/мЛ, и 10,5 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит а ПЭГ-АДМ согласно формуле (I) или формуле (Ia), причем концентрация АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ, выбрана из 0,0779 мг/мЛ, 0,48 мг/мЛ и 1,363 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит а ПЭГ-АДМ согласно формуле (I) или формуле (Ia), причем концентрация АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ, выбрана из 0,077 мг/мЛ, 0,48 мг/мЛ и 1,36 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит а ПЭГ-АДМ согласно формуле (I) или формуле (Ia), причем концентрация АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ выбрана из 0,078 мг/мЛ, 0,48 мг/мЛ и 1,36 мг/мЛ.

i. <u>Растворитель (компонент b) в жидкой фармацевтической препаративной форме</u>

Жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит растворитель. Термин “растворитель” используется в обычном значении в данной области техники. Термины “растворитель” и “компонент b” являются синонимами. Термин растворитель относится к чистым растворителям и/или к

смесям различных растворителей.

В одном варианте осуществления жидкой фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель содержит воду. В одном варианте осуществления жидкой фармацевтической препаративной формы согласно изобретению, растворитель состоит из воды. В одном варианте осуществления растворитель может быть изотонический, гипертонический или гипотонический раствор хлорида натрия.

ii. Регулятор pH (компонент c) – концентрации (мг/мЛ )

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,9 мг/мЛ - 90 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 2,5 мг/мЛ - 46 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 7.8 мг/мЛ - 29 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 12,5 мг/мЛ - 19 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 50 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 25 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,8 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 9 мг/мЛ регулятора pH.

Концентрация компонента c. основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси. В альтернативном варианте перечисленных ранее вариантов осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5

мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты. В одном альтернативном варианте этих вариантов осуществления, соляная кислота представляет собой или содержит соляную кислоту 10% (м/об).

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве компонента с следующую смесь регуляторов pH

- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве компонента b следующую смесь регуляторов pH

- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве компонента b следующую смесь регуляторов pH

- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве компонента b следующую смесь регуляторов pH

- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве компонента b следующую смесь регуляторов pH

- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из

вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации

- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты;

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или

сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации

- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты;

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты;

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации

- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или

состоит из 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из причем регулятор pH содержит или состоит из 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

В одном варианте осуществления причем регулятор pH содержит или состоит из 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об).

В одном варианте осуществления причем жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит два или более регуляторов pH.

В одном варианте осуществления причем жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит три или более регуляторов pH.

В одном варианте осуществления причем регулятор осмолярности выбран из группы, состоящей из хлорида натрия, лимонной кислоты, соли, фармацевтически приемлемой соли, производного лимонной кислоты и/или их смесей.

В одном варианте осуществления причем лимонная кислота представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты выбран из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

iii. Регулятор осмолярности (компонент d) – концентрации (мг/мЛ )

Концентрация компонента d. основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,9 мг/мЛ - 90 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 2,5 мг/мЛ - 46 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 7.8 мг/мЛ - 29 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 12,5 мг/мЛ - 19 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 50 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 25 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 0,8 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 9 мг/мЛ регулятора pH.

iv. Трегалоза (компонент e) – концентрации (мг/мЛ )

Концентрация “компонента e” или “трегалозы” основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая

препаративная форма содержит 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 30 мг/мЛ - 70 мг/мЛ трегалозы. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы.

v. pH жидкой фармацевтической препаративной формы

Жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3 - 5. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3,5 - 4.5. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3 - 4. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3 - 3,5. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3,25 - 3,75. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3,5 - 4. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 3,5. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 4. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 4. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет pH 5.

vi. Осмолярная концентрация жидкой фармацевтической препаративной формы

В жидкой фармацевтической препаративной форме согласно изобретению, осмолярная концентрация составляет 150 - 450 мОсмоль/л. Осмолярность выражена как осмотическая концентрация “мОсмоль/л” или “миллиосмолей на литр”. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 200 - 400 мОсмоль/л. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 270 - 330 мОсмоль/л. В одном варианте

осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 250 - 310 мОсмоль/л. В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 300 мОсмоль/л.

vii. Вязкость жидкой фармацевтической препаративной формы

Жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению может также быть охарактеризована ее вязкостью. Единицей вязкости является “миллипаскаль-секунда” или “мПа·с”. Вязкость определяли методом автоматического вискозиметра с катящимся шариком в соответствии с Ph.Eur. 2,2,49 (2018), с использованием Автоматического Микровискозиметра Anton Paar AMVn.

В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет 0,9 - 2,2 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1 - 2 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1.05 - 2 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1.05 - 1,9 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,1 - 2 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1.05 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,1 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,2 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,3 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,4 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,5 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 1,9 мПа·с. В одном варианте осуществления вязкость препаративной формы согласно изобретению составляет приблизительно 2 мПа·с.

viii. Дополнительные варианты осуществления жидкой фармацевтической препаративной формы

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ хлорида натрия.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ хлорида натрия.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное

лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ хлорида натрия.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты;
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ хлорида натрия.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное

лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация относится к адреномедуллину, содержащемуся в ПЭГ-АДМ в концентрации
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты;
- 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ хлорида натрия.

В альтернативном варианте этого варианта осуществления, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/их смеси выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,01 мг/мЛ - 10 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (I) или (Ia);
- растворитель;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически

приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты; причем, при необходимости, соляная кислота представляет собой соляную кислоту 10% (м/об); причем, при необходимости, растворитель представляет собой или содержит воду.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,01 мг/мЛ - 10 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,05 мг/мЛ - 5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (I) или (Ia);
- растворитель;
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты; и
- 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма

имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH - 4; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты; причем, при необходимости, соляная кислота представляет собой соляную кислоту 10% (м/об); причем, при необходимости, растворитель представляет собой или содержит воду.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,05 мг/мЛ - 5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,1 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (I) или (Ia);
- растворитель;
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты и
- 0,5 мг/мЛ - 15 хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы;
причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты; причем, при необходимости, соляная кислота представляет собой соляную кислоту 10% (м/об); причем, при необходимости, растворитель представляет собой или содержит воду.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,1 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 0,5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,1 мг/мЛ - 1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (I) или (Ia);
  растворитель;
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты,

- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляная кислота и
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты; причем, при необходимости, соляная кислота представляет собой соляную кислоту 10% (м/об); причем, при необходимости, растворитель представляет собой или содержит воду.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,1 мг/мЛ - 1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,3 мг/мЛ - 0,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (I) или (Ia);

растворитель;

- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты и
- 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты; причем, при необходимости, соляная кислота представляет собой соляную кислоту 10% (м/об); причем, при необходимости, растворитель представляет собой или содержит воду.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,3 мг/мЛ - 0,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты,
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5; причем, при необходимости, лимонная кислота, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемая соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,48 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 5.38 мг/мЛ безводной лимонной кислоты,
- 2,24 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 8.07 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 6.54 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia);
- воду;
- 5.4 мг/мЛ безводной лимонной кислоты,
- 2,2 мг/мЛ гидроксида натрия,
- 8.1 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об); и
- 6.54 мг/мЛ хлорида натрия,

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы; причем водная препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5, предпочтительно pH 3 - 4, более предпочтительно pH 4.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 0,4 мг/мЛ, 0,6 мг/мЛ, 2,464 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 3,7 мг/мЛ, 7 мг/мЛ, и 10,5 мг/мЛ; и
- трегалозу в концентрации, выбранной из 13,1 мг/мЛ, 19.65 мг/мЛ, 20,33 мг/мЛ, 30,5 мг/мЛ, 33. 33 мг/мЛ, 49.33 мг/мЛ, 50 мг/мЛ, 70,6 мг/мЛ, 74 мг/мЛ, и 106 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 2,464 мг/мЛ; и
- трегалозу в концентрации, выбранной из 13,1 мг/мЛ, 20,33 мг/мЛ, 33,33 мг/мЛ, 49.33 мг/мЛ, и 70,6 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 3.696 мг/мЛ; и
- трегалозу в концентрации, выбранной из 19.65 мг/мЛ, 30,5 мг/мЛ, 50 мг/мЛ, 74 мг/мЛ, и 106 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 0,4 мг/мЛ, 2,464 мг/мЛ, и 7 мг/мЛ; и
- трегалозу в концентрации, выбранной из 33,33 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей, причем концентрация ПЭГ-АДМ выбрана из 0,6 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, и 10,5 мг/мЛ; и
- трегалозу в концентрации, выбранной из 50 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0,4 мг/мЛ - 10,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей; и
- 13,1 мг/мЛ - 106 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 2,464 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей; и
- 13,1 мг/мЛ - 70,6 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей; и
- 19.65 мг/мЛ - 106 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0,4 - 7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты солей; и
- 33,33 мг/мЛ трегалозы.

Варианты осуществления, раскрытые в данном разделе “Дополнительные варианты осуществления” могут также иметь pH, осмолярную концентрацию и/или вязкость, как раскрыто в разделах “pH жидкой фармацевтической препаративной формы”, “вязкость жидкой фармацевтической препаративной формы” или “осмолярная концентрация жидкой фармацевтической препаративной формы”,

соответственно.

ix. Способ приготовления жидкой фармацевтической препаративной формы

Одним предметом изобретения является приготовление жидкой фармацевтической препаративной формы согласно изобретению.

Способ включает, по меньшей мере, следующие этапы

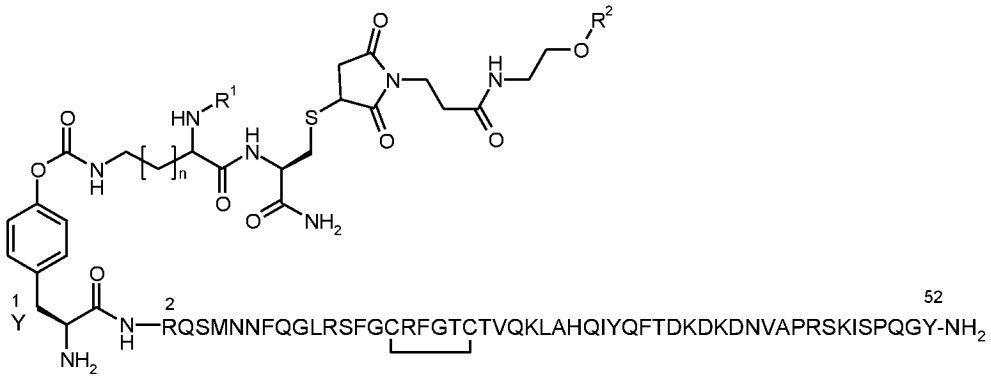
этап 1. Предоставление компонентов a, b, c и d; и

этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

причем получают следующую жидкую фармацевтическую препаративную форму:

жидкая фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

a. 0,04 мг/мЛ - 145 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

b. a растворитель;

c. регулятор pH; и

d. регулятор осмолярности;

причем жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5; и причем

осмолярная концентрация составляет 150 - 450 мОсмоль/л, и причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

Этапы 1 и/или 2 можно выполнять по отдельности и/или одновременно и/или последовательно.

В одном из вариантов осуществления ПЭГ-АДМ (или компонент a) представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе «ПЭГ-АДМ (компонент a)» выше. В одном варианте осуществления способа, ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia). В одном варианте осуществления способа компонент b представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе «растворитель (компонент b)» выше. В одном варианте осуществления способа компонент *c* представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе «регулятор pH (компонент c)» выше. В одном варианте осуществления способа компонент d представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе «регулятор осмолярности (компонент d)» выше. В одном варианте осуществления способа полученная жидкая фармацевтическая препаративная форма выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе «Другие варианты реализации жидкой фармацевтической препаративной формы».

В одном варианте осуществления способа, способ дополнительно включает **этап 3**

<u>этап 3.</u> регулирование pH жидкой фармацевтической препаративной формы до pH 3 - 5,

причем этап 3 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 4.

В одном варианте осуществления pH может быть отрегулирован до любого pH, раскрытого в разделе “pH жидкой фармацевтической препаративной формы”. Этапы 1 и/или 2 и/или 3 могут быть осуществлены отдельно и/или одновременно, и/или друг за другом. Steps 1 и/или 2 и/или 3 и/или 4 могут быть осуществлены отдельно и/или одновременно, и/или друг за другом.

В одном варианте осуществления способа, способ дополнительно включает

**этап 4**

этап 4. Регулирование осмолярности жидкой фармацевтической препаративной формы до осмотической концентрации 150 - 450 мОсмоль/л;

причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 3.

Этапы 1 и/или 2 и/или 3 и/или 4 могут быть осуществлены отдельно и/или одновременно, и/или друг за другом.

В одном варианте осуществления способа, способ включает этапы 1 - 4 и жидкую фармацевтическую препаративную форму получают следующим образом

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 и 4,5,
- с последующей концентрацией водной препаративной формы ПЭГ-АДМ и
- последующее восстановление/разбавление концентрированного продукта путем добавления раствора лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, одного регулятора pH и регулятор осмолярности и воду, и

причем жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

В одном варианте осуществления способа, способ включает этапы 1 - 4, и жидкую фармацевтическую препаративную форму получают следующим образом

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 и 4.5,
- предоставление лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH и регулятор осмолярности и
- смешивание предоставленных растворов, и

причем жидкая фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной

водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

Способ согласно изобретению или его варианты осуществления могут дополнительно включать этап 5:

Этап 5, по меньшей мере, частичная сушка вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1, 2, 3 и/или 4.

Этапы 1 и/или 2, и/или 3, и/или 4, и/или 5 могут быть осуществлены отдельно и/или одновременно, и/или друг за другом.

Изобретение также предоставляет жидкую фармацевтическую препаративную форму, получаемую способом, описанным в разделе **III.x.**

## IV. Фармацевтическая препаративная форма - восстановленный лиофилизат

Изобретение также предусматривает фармацевтическую препаративную форму, содержащую лиофилизат, как раскрыто в разделе **II** и растворитель, как описано в любом из **разделов I, II и/или III**. Фармацевтическая препаративная форма, содержащая лиофилизат, как раскрыто в разделе **II,** и растворитель, как описано в любом из **разделов I, II и/или III**, принято называть «восстановленным лиофилизатом». Лиофилизат восстанавливают в растворителе (компонент b) или в «восстановительной среде». В настоящем разделе IV термины «растворитель» и «восстановительная среда для восстановления» являются синонимами.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой восстановительную среду. «Восстановительная среда» представляет собой растворитель, используемый для растворения, разбавления или диспергирования фармацевтической препаративной формы, жидкой фармацевтической препаративной формы и/или лиофилизата вышеупомянутых препаративных форм. В одном варианте осуществления лиофилизат по любому из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, растворяют или диспергируют путем смешивания указанного лиофилизата с растворителем. Здесь указанный лиофилизат «восстанавливается» в растворителе.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой воду. В

одном варианте осуществления растворитель содержит воду. В одном варианте осуществления восстановленный лиофилизат представляет собой водный раствор.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой раствор хлорида натрия. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой изотонический раствор хлорида натрия. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой гипотонический раствор хлорида натрия. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой гипертонический раствор хлорида натрия. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой буфер. Варианты буферов, которые можно использовать в препаративных формах по изобретению, представляют собой цитратный буфер (pH 3-6,2; КД 3,3/4,8/6,4), фосфатно-цитратный буфер (pH 2,2-8,0, КД = 7,2/6,4/2,2), фосфатный буфер (pH 2-12; КД 2,2/6,9/12,3), натрий-ацетатный буфер (pH 3,6-5,6, КД 4,76), глицин-HCl (pH 2,2-3,6, КД 2,35), лейциновый буфер (pH 2-4; КД 2,3), буфер аспарагиновой кислоты (pH 3-5; КД 2,0/3,9), буфер глутаминовой кислоты (pH 3-6; RL 2,2/4,3). Любой буфер, который способен довести pH до 3–5, может быть использован в фармацевтической препаративной форме согласно изобретению, даже если это прямо не указано в данном документе.

В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь вышеуказанного раствора хлорида натрия и буфера. В одном из вариантов этого варианта осуществления, раствор хлорида натрия представляет собой изотонический раствор хлорида натрия. В одном из вариантов этого варианта осуществления, растворитель представляет собой гипотонический раствор хлорида натрия. В одном из вариантов этого варианта осуществления, растворитель представляет собой гипертонический раствор хлорида натрия. В одном из вариантов этого варианта осуществления, буфер представляет собой цитратный буфер. В одном из вариантов этого варианта осуществления, буфер выбран из группы, состоящей из цитратного буфера (pH 3-6.2; pKa 3,3/4.8/6.4), цитратно-фосфатного буфера (pH 2,2-8.0, pKa = 7.2/6.4/2,2), фосфатного буфера (pH 2-12; pKa 2,2/6.9/12,3), натрий-ацетатного буфера (pH 3.6–5.6, pKa 4.76), глицин-HCl (pH 2,2-3.6, pKa 2,35), лейцинового буфера (pH 2-4; pKa 2,3), буфера аспарагиновой кислоты (pH 3-5; pKa 2.0/3.9), буфера глутаминовой кислоты (pH 3-6; pKa 2,2/4.3) и/или их смеси.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент а) выбран из

вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше. В одном варианте осуществления растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше. В одном варианте осуществления регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше. В одном варианте осуществления регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше. В одном варианте осуществления трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и/или трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления ПЭГ-АДМ (компонент a) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.i. выше, растворитель (компонент b) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.ii. выше, регулятор pH (компонент c) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iii. выше, регулятор осмолярности (компонент d) выбран из вариантов осуществления, раскрытых в разделе I.iv. выше, и трегалоза (компонент e) выбрана из вариантов

осуществления, раскрытых в разделе I.v. выше.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит лиофилизат, как раскрыто в любом из вариантов осуществления в разделе II выше.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат представляет собой любой из вариантов осуществления жидкой фармацевтической препаративной формы, как раскрыто в разделе III выше.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит ПЭГ-АДМ в концентрации согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе II.i.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит ПЭГ-АДМ в концентрации согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе III.i, причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит

0,077 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,1 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 30 мг/мЛ - 70 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ регулятора pH.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ регулятора pH.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ регулятора pH.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, восстановленный лиофилизат содержит 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты.

## V. Вспомогательные вещества

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению или любой вариант осуществления, раскрытый в данном документе, может дополнительно включать, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество. В контексте настоящего изобретения вспомогательные вещества представляют собой вещества, которые в фармацевтической препаративной форме служат, например, для микробиологической, химической и физической стабилизации препарата или для улучшения вкуса или внешнего вида. Термин «вспомогательные вещества» также включает инертное нетоксичное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Примерами вспомогательных веществ в контексте настоящего изобретения являются антиоксиданты, стабилизаторы, консерванты, вещества для регулирования тонуса, ароматизаторы, отдушки или красители.

## VI. Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма

Изобретение также предусматривает комбинированную фармацевтическую лекарственную форму, которая содержит фармацевтическую препаративную форму согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - V**.

В одном варианте осуществления согласно изобретению комбинация представляет собой комбинированную фармацевтическую лекарственную форму. «Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма» используется для объединения двух или более лекарственных форм в один термин для описания лекарственного средства, которое состоит из двух или более произведенных единиц, предназначенных для комбинирования с целью получения одного фармацевтического продукта для введения пациенту. Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма не используется для объединения фармацевтических лекарственных форм, которые упакованы вместе, но вводятся отдельно, а не объединяются для получения одного фармацевтического продукта (вместо этого см. комбинированные наборы)». «Фармацевтическая лекарственная форма» и «лекарственная форма» являются синонимами. «Фармацевтическая лекарственная форма» или «лекарственная форма» представляет собой физическую реализацию продукта, который включает или содержит активный

ингредиент и/или неактивные ингредиенты (например, носитель, вспомогательные вещества), которые предназначены для доставки пациенту. Термин «лекарственная форма» используется в Европейской фармакопее. «Лекарственная форма» ранее использовалась в Стандартных терминах, но при этом термин «фармацевтическая лекарственная форма» сейчас используется для согласования с терминологией, применяемой в рамках проекта «Идентификация лекарственных средств» (см. https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_introduction_and_guidance_for_use.pdf). Среди обычных лекарственных форм следует упомянуть пилюли, таблетки, капсулы, сиропы, аэрозоли, жидкости для инъекций, порошки или твердые кристаллы и т.д. Дополнительные фармацевтические препаративные формы или лекарственные формы описаны ниже. Путь введения для доставки лекарственного средства зависит от лекарственной формы активного ингредиента.

## VII. Комбинированные наборы

Изобретение также предусматривает комбинированный набор, содержащий фармацевтическую препаративную форму согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе **I - VI.**

Одним аспектом настоящего изобретения является комбинированный набор. В «комбинированном наборе» компоненты включены в отдельные лекарственные формы, продаваемые в одной упаковке. Комбинация отличается от комбинированной фармацевтической лекарственной формы. В одном варианте осуществления, комбинированный набор включает любой из вариантов осуществления фармацевтической препаративной формы, раскрытой в данном документе, в сочетании с аэрозольным аппаратом. В одном варианте осуществления в качестве аэрозольного аппарата используется аэрозольный аппарат с сеткой или аэрозольный аппарат с вибрационной сеткой. В одном варианте осуществления в качестве аэрозольного аппарата используется аэрозольный аппарат, который при необходимости применяется совместно с USB-контроллером Aerogen® Pro-X или Aerogen®.

## VIII. Показания к применению

Изобретение также предоставляет:

Фармацевтическая препаративная форма согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - VII** для применения при лечении и/или профилактике заболеваний.

Применение фармацевтической препаративной формы согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - VII** для лечения и/или профилактики заболевания и/или нарушения.

Фармацевтическая препаративная форма согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - VII** для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания и/или нарушения.

Способ лечения и/или профилактики нарушения и/или заболевания, включающий введение фармацевтической препаративной формы согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - VII.**

В этом разделе VIII, “фармацевтическая препаративная форма” или “препаративная форма” или “жидкая фармацевтическая препаративная форма” относится к любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделах **I - VII.**

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики легочных заболеваний, таких как легочная гипертензия; вторичная легочная гипертензия; легочная гипертензия после легочной эмболии с острым легочным сердцем и без него; первичная легочная гипертензия; хроническое обструктивное заболевание легких; астма; острый отек легких; хронический отек легких; аллергический альвеолит; пневмонит вследствие вдыхания органической пыли; пневмонит вследствие вдыхания частиц грибкового, актиномицетического или другого происхождения; острый химический бронхит; острый химический отек легких и/или хронический химический отек легких (например, после вдыхания фосгена, оксида азота); нейрогенный отек легких; острые легочные проявления вследствие облучения; хронические легочные проявления вследствие облучения; острые и/или хронические интерстициальные заболевания легких (такие как, помимо прочего, индуцированные лекарственными средствами интерстициальные заболевания легких, например, вторичные по отношению к лечению блеомицином); острое повреждение легких (ОПЛ); острое повреждение легких (ОПЛ) у взрослых или детей, включая новорожденных;

острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у взрослых или детей, включая новорожденных; ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к пневмонии и сепсису, аспирационная пневмония и ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к аспирации (например, помимо прочего, аспирационная пневмония из-за обратного потока содержимого желудка); ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к вдыханию дымовых газов; синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких (ТРАЛИ), ОПЛ/ОРДС или острая легочная недостаточность после хирургического вмешательства; травмы или ожоги, повреждение легких, вызванное вентилятором (ИВЛ); повреждение легких после аспирации мекония; легочный фиброз; и горная болезнь.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС, вторичной по отношению к пневмонии, вызванной бактериальной инфекцией легких, такой как, помимо прочего, бактериальная пневмония, вызванная пневмококками, гемофильной палочкой, микоплазмой пневмонии, хламидиями, энтерококками, бета- гемолитическими стрептококками, стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, синегнойными палочками, клебсиеллами, акинетобактериями, легионеллами и микобактериями.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной вирусными инфекциями, такими как, помимо прочего, вирусы гриппа (например, вызванные штаммами серотипов H1N1, H5N1, H7N9), коронавирусы (например, SARS-CoV, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), и SARS-CoV-2 возбудитель пандемии COVID-19), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ).

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) также подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной грибковыми инфекциями, такой как, помимо прочего, грибковая пневмония, вызванная пневмосцитными грибами-аскомицетами.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от характера ее происхождения, например, для внебольничной пневмонии (ВП), а также для госпитальной пневмонии (ГП), в частности, для ГП, приобретенной в результате искусственной вентиляции (ИВЛ).

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от различных патологоанатомических проявлений пневмоний, таких как, помимо прочего, крупозная (т.е. поражающая всю долю легкого), лобулярная (т.е. поражающая более мелкие доли легкого), интерстициальная (т.е. диффузное поражение легочной ткани).

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной и/или вирусной инфекции.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной суперинфекции первичного поражения легких вирусами.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) подходят для профилактики и/или лечения легочной дисфункции после трансплантации легких.

По своим фармакологическим свойствам фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) согласно изобретению могут использоваться для предотвращения и/или облегчения развития сепсиса на фоне бактериальной пневмонии (так называемый пневмогенный сепсис).

Еще один вариант осуществления представляет собой соединение согласно формуле (I) или соединение согласно формуле (Ia) для применения при лечении

и/или профилактике нарушений и/или заболеваний, перечисленных в настоящем разделе «Показания к применению». Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению и соединения согласно формуле (I) или (Ia) особенно подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС у пациентов с ослабленным иммунитетом, страдающих пневмонией, например, в контексте синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), химиотерапии и трансплантации костного мозга.

## IX. Формула изобретения, описывающая изделие способом его производства

Изобретение также предоставляет:

Лиофилизат согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе II, получаемый путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе III.

Жидкая фармацевтическая препаративная форма согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе III, получаемая путем смешивания лиофилизата согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе II, с растворителем.

Изобретение также предоставляет фармацевтическую препаративную форму, как описано в любом из вариантов осуществления в разделе II, получаемую способом согласно любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе **II.vi.**

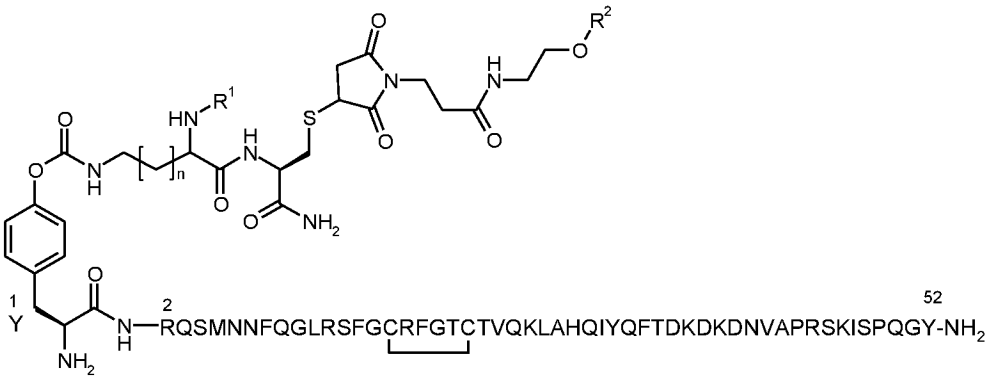
Изобретение также предоставляет жидкая фармацевтическая препаративная форма, получаемая способом, описанным в разделе **III.x.**

**Пункты**

Следующие пункты раскрывают дальнейшие варианты осуществленияs согласно изобретению:

1. Фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

- регулятор pH; и
- трегалозу или ее гидрат, ее сольват, ее соль, ее фармацевтически приемлемую соль, или сольваты ее солей;

причем концентрации компонентов основаны на общей массе фармацевтической препаративной формы.

2. Фармацевтическая препаративная форма по пункту 1, отличающаяся тем, что содержит

- 1 мас.% - 15 мас.% ПЭГ-АДМ или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;
- 0,01 мас.% - 25 мас.% регулятора pH; и
- 60 мас.% - 98 мас.% трегалозы или ее гидрата, ее сольвата, ее соли, ее фармацевтически приемлемой соли, или сольватов ее солей;

причем концентрации компонентов основаны на общей массе фармацевтической препаративной формы.

3. Фармацевтическая препаративная форма по любому из

предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

4. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лиофилизат содержит 3 мас.% - 10 мас.% ПЭГ-АДМ, как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

5. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH представляет собой буфер.

6. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH выбран из группы, состоящей из цитрата, лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты, и/или их смесей.

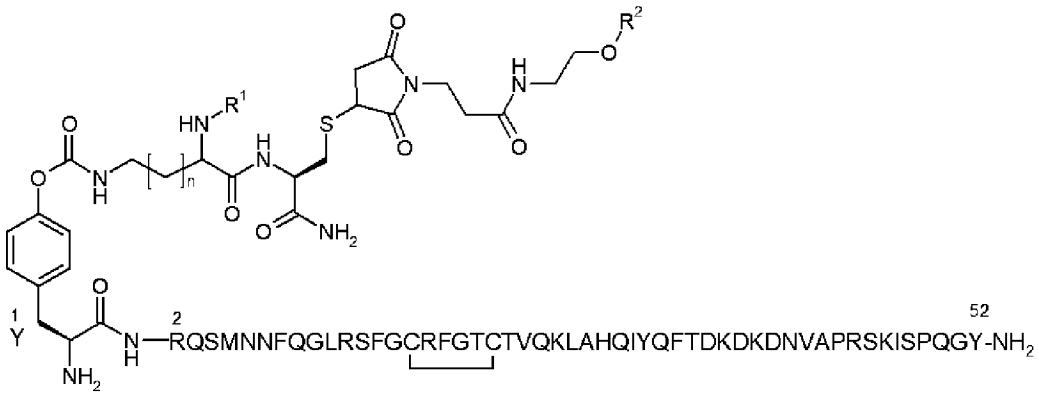
7. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лиофилизат содержит 3 мас.% - 12 мас.% регулятора pH, как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

8. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем трегалоза выбрана из группы дигидрата трегалозы, ангидрата трегалозы и/или их смесей.

9. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лиофилизат содержит 70 мас.% - 85 мас.% трегалозы, как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, причем концентрация основана на общей массе фармацевтической препаративной формы.

10. Жидкая фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

a. 0,04 мг/мЛ - 145 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

b. растворитель;

c. регулятор pH;

d. регулятор осмолярности; и

e. трегалозу;

причем присутствие регулятора осмолярности (компонент d) является необязательным;

причем фармацевтическая препаративная форма имеет pH в диапазоне 3 - 5; и

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

11. Фармацевтическая препаративная форма по пункту 3, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой раствор, водный раствор или дисперсию.

12. Фармацевтическая препаративная форма по любому из

предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой растворитель, выбранный из воды, раствора хлорида натрия, буферного раствора и их смеси.

13. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель содержит воду.

14. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой воду.

15. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель содержит раствор хлорида натрия.

16. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой раствор хлорида натрия.

17. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой изотонический раствор хлорида натрия.

18. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель содержит буфер.

19. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой буфер.

20. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем буфер выбран из цитратного буфера (pH 3-6.2; pKa 3,3/4.8/6.4), цитратно-фосфатного буфера (pH 2,2-8.0, pKa = 7.2/6.4/2,2), фосфатного буфера (pH 2-12; pKa 2,2/6.9/12,3), натрий-ацетатного буфера (pH 3.6–5.6, pKa 4.76), глицин-HCl (pH 2,2-3.6, pKa 2,35), лейциновый буфер (pH 2-4; pKa 2,3), буфер аспарагиновой кислоты (pH 3-5; pKa 2.0/3.9), буфер глутаминовой кислоты (pH 3-6; pKa 2,2/4.3).

21. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель выбран из группы воды, раствора хлорида натрия, раствора лимонной кислоты, раствора безводной лимонной кислоты, раствора моногидрата лимонной кислоты, соляной кислоты, раствора гидроксида натрия, раствора цитрата натрия, и/или смесей.

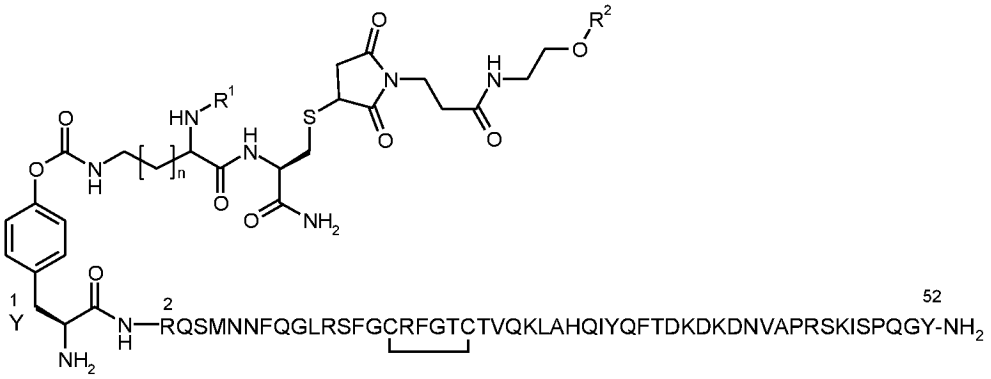
22. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель представляет собой воду; или содержит смесь воды и хлорида натрия; или содержит смесь воды и цитрата натрия.

23. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I) и $R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 20кДа, эндкепированный метокси-группой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

24. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I) и $R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 40 кДа, эндкепированный метокси-группой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

25. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I) и $R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ 80кДа, эндкепированный метокси-группой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как раскрыто в любом из предшествующих пунктов, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

26. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I),




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

27. Фармацевтическая препаративная формas по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений формулы (I) в которой

n представляет собой число 1 или 2,

$R^1$ представляет собой водород или метил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

28. Фармацевтические препаративные формы по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений формулы (I) в которой

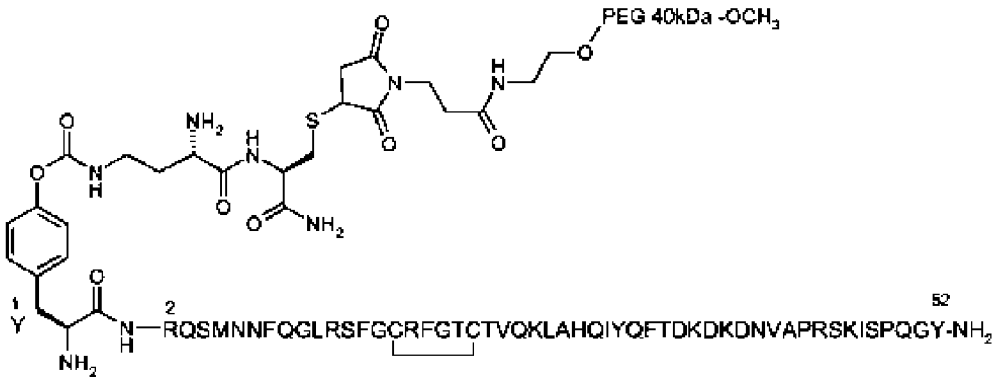
n представляет собой число 1 или 2,

$R^1$ представляет собой водород,

$R^2$ представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

29. Фармацевтическая препаративная форма по любому из

предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia)




30. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

31. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2,31 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

32. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.85 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

33. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 7.7 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

34. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 38.5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

35. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 38.5 мг/мЛ PEGADM.

36. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ PEGADM.

37. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

38. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2,31 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

39. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

40. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.08 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

41. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.08 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

42. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

43. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 6.16 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

44. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 4.6 г/мЛ ПЭГ-АДМ.

45. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

46. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

47. Фармацевтическая препаративная форма по любому из

предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2,31 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

48. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,044 мг/мЛ - 44 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

49. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,22 мг/мЛ - 22 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

50. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,44 мг/мЛ - 13,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

51. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,44 мг/мЛ - 4.4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

52. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,3 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

53. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,14 мг/мЛ - 144 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

54. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0,7 мг/мЛ - 71,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

55. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,4 мг/мЛ - 43 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

56. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1,4 мг/мЛ - 14.3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

57. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма

содержит приблизительно 4.3 мг/мЛ - 7.2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

58. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем стабилизатор трегалоза выбран из группы дигидрата трегалозы, ангидрата трегалозы и/или смесей.

59. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы.

60. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы.

61. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы.

62. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 30 мг/мЛ - 70 мг/мЛ трегалозы.

63. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы.

64. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH.

65. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH.

66. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH.

67. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,9 мг/мЛ - 90 мг/мЛ регулятора pH.

68. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2,5 мг/мЛ - 46 мг/мЛ регулятора pH.

69. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 7.8 мг/мЛ - 29 мг/мЛ регулятора pH.

70. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 12,5 мг/мЛ - 19 мг/мЛ регулятора pH.

71. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH.

72. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 50 мг/мЛ регулятора pH.

73. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 25 мг/мЛ регулятора pH.

74. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,8 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH.

75. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 9 мг/мЛ регулятора pH.

76. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси.

77. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит соляную кислоту, лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль

лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси.

78. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит соляную кислоту.

79. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит смесь, содержащую соляную кислоту и гидроксид натрия.

80. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит смесь, содержащую соляную кислоту, гидроксид натрия и лимонную кислоту.

81. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит смесь, содержащую гидроксид натрия и лимонную кислоту.

82. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит смесь, содержащую цитрат натрия и соляную кислоту.

83. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из соляной кислоты.

84. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смеси, содержащей соляную кислоту и гидроксид натрия.

85. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смесь, содержащую соляную кислоту, гидроксид натрия и лимонную кислоту.

86. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смесь, содержащую гидроксид натрия и лимонную кислоту.

87. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смеси, содержащей цитрат натрия и соляную кислоту.

88. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лимонная кислота представляет собой соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси.

89. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты, и/или их смеси выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

90. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из соляной кислоты, предпочтительно соляная кислота.

91. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты.

92. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты.

93. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты.

94. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты.

95. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты.

96. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия.

97. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия.

98. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия.

99. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия.

100. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

101. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

102. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

103. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты 10% (м/об).

104. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит два или более регуляторов pH.

105. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит три или более регуляторов pH.

106. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор осмолярности выбран из группы, состоящей из хлорида натрия, лимонной кислоты, соли, фармацевтически приемлемой соли, производного лимонной кислоты и/или их смесей.

107. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лимонная кислота представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты, выбранное из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

108. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор осмолярности представляет собой хлорид натрия.

109. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ регулятора осмолярности.

110. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ регулятора осмолярности.

111. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора осмолярности.

112. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,5 мг/мЛ - 5 мг/мЛ регулятора осмолярности.

113. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,7 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ регулятора осмолярности.

114. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 мОсмоль/л - 450 мОсмоль/л или 200 - 400 мОсмоль/л.

115. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 270 - 330 мОсмоль/л.

116. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 250 - мОсмоль/л.

117. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 300 мОсмоль/л.

118. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.5.

119. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 3 - 4.

120. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 3 - 3,5.

121. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 3,5 - 4.

122. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 3,5.

123. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет pH 4.

124. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет вязкость 0,9 - 2,2 мПа·с, 1 - 2 мПа·с, 1.05 - 2 мПа·с, 1,1 - 2 мПа·с или 1.05 - 1,9 мПа·с.

125. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора pH

- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

126. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора pH

- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;

- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

127. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора pH

- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

128. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора pH

- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты.

129. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

130. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

131. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,

- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

132. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты.

133. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты.

134. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ хлорида натрия.

135. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ хлорида натрия.

136. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,3 мг/мЛ - 15 мг/мЛ хлорида натрия.

137. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 5 мг/мЛ хлорида натрия.

138. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ хлорида натрия.

139. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты;
- 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы.

140. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты;
- 5 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы.

141. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты;
- 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы.

142. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 5 мг/мЛ трегалозы.

143. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия; и
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты;
- 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы.

144. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,077 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты;
- 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы
- 0,01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ хлорида натрия.

145. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 0,5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты;
- 5 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы
- 0,1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ хлорида натрия.

146. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 23,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты;
- 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы
- 0,3 мг/мЛ - 15 мг/мЛ хлорида натрия.

147. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,77 мг/мЛ - 7.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 0,8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия;

- 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты;
- 30 мг/мЛ - 70 мг/мЛ трегалозы
- 0,5 мг/мЛ - 5 мг/мЛ хлорида натрия.

148. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит

- 2,31 мг/мЛ - 3.85 мг/мЛ ПЭГ-АДМ,
- 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты;
- 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия;
- 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты;
- 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы
- 0,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ хлорида натрия.

149. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лимонная кислота представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты выбран из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

150. Фармацевтическая препаративная форма, содержащая лиофилизат и растворитель, причем лиофилизат представляет собой лиофилизат по любому из пунктов.

151. Фармацевтическая препаративная форма по пункту 150, причем фармацевтическая препаративная форма определена в соответствии с любым из пунктов.

152. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит ПЭГ-АДМ в концентрации по любому из пунктов, причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

153. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой восстановленный лиофилизат.

154. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

155. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

156. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

157. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

158. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

159. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

160. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

161. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

162. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

163. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

164. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

165. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

166. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

167. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

168. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

169. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

170. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

171. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

172. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

173. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

174. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

175. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

176. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

177. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

178. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

179. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

180. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

181. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

182. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

183. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

184. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

185. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

186. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

187. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

188. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

189. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

190. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

191. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

192. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

193. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,077 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

194. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

195. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

196. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

197. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

198. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

199. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

200. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

201. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

202. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

203. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

204. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

205. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

206. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

207. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

208. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

209. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

210. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

211. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

212. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

213. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

214. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

215. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

216. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

217. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

218. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

219. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

220. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

221. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

222. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

223. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

224. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

225. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

226. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

227. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

228. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

229. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

230. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

231. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

232. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

233. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,385 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

234. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

235. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

236. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

237. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

238. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

239. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

240. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

241. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

242. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

243. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

244. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

245. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

246. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

247. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

248. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

249. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

250. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

251. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

252. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

253. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

254. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

255. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

256. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

257. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

258. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

259. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

260. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

261. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

262. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

263. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

264. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

265. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

266. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

267. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

268. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

269. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

270. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

271. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

272. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

273. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,77 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

274. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

275. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

276. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

277. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

278. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

279. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

280. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

281. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

282. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

283. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

284. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

285. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

286. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

287. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

288. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

289. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

290. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

291. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

292. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

293. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

294. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

295. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3.6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

296. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

297. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

298. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

299. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

300. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

301. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

302. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

303. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,8 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

304. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

305. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,6 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

306. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

307. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

308. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

309. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

310. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2,1 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

311. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

312. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

313. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1,5 мг/мЛ - 1,9 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

314. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 300 мг/мЛ трегалозы.

315. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 200 мг/мЛ трегалозы.

316. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы.

317. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 30 мг/мЛ - 70 мг/мЛ трегалозы.

318. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 40 мг/мЛ - 60 мг/мЛ трегалозы.

319. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ регулятора pH.

320. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH.

321. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ регулятора pH.

322. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ регулятора pH.

323. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 0,1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты.

324. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 0,3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты.

325. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты.

326. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ лимонной кислоты.

327. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма содержит 4 мг/мЛ - 7 мг/мЛ лимонной кислоты.

328. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов 1 - 327 для ингаляции.

329. Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 327, или лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 327, в сочетании с инертным нетоксичным фармацевтически подходящим наполнителем, при необходимости, в комбинации с дополнительным активным ингредиентом.

330. Комбинированная лекарственная дозированная форма, содержащая компоненты (1) и (2), причем

компонент (1) содержит фармацевтическую препаративную форму по любому из предшествующих пунктов; и

компонент (2) содержит растворитель.

331. Комбинированная лекарственная дозированная форма по пункту 330, причем компонент (1) представляет собой раствор, водную препаративную форму, дисперсию, восстановленный лиофилизат или лиофилизат по любому из пунктов 1 - 327.

332. Комбинированная лекарственная дозированная форма по любому из пунктов, причем компонент (1) представляет собой раствор, дисперсию,

водорастворимый порошок, лиофилизат, таблетку или гранулят, который содержит, по меньшей мере, один из компонентов a, c и/или компонент d, и компонент (2) содержит компонент b для растворения или диспергирования компонента (1).

333. Комбинированный набор, содержащий компонент (1) и (2), причем

компонент (1) содержит фармацевтическую препаративную форму, лекарственное средство или комбинированную лекарственную дозированную форму по любому из пунктов 1 - 332; и

компонент (2) содержит распылитель, предпочтительно аэрозольный аппарат с сеткой.

334. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 327, лекарственное средство по пункту 328, комбинированная лекарственная дозированная форма по любому из пунктов 329 - 332, или комбинированный набор по пункту 333 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний.

335. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 327, лекарственное средство по пункту 328, комбинированная лекарственная дозированная форма по любому из пунктов 329 - 332, или комбинированный набор по пункту 333, соединение формулы (I), соединение согласно формуле (Ia) для применения при лечении и/или профилактике заболеваний и/или нарушений, причем заболевание и/или нарушение выбраны из

- легочных заболеваний, таких как легочная гипертензия; вторичная легочная гипертензия; легочная гипертензия после легочной эмболии с острым легочным сердцем и без него; первичная легочная гипертензия; хроническое обструктивное заболевание легких; астма; острый отек легких; хронический отек легких; аллергический альвеолит; пневмонит вследствие вдыхания органической пыли; пневмонит вследствие вдыхания частиц грибкового, актиномицетического или другого происхождения; острый химический бронхит; острый химический отек легких и/или хронический химический отек легких (например, после вдыхания фосгена, оксида азота); нейрогенный отек легких; острые легочные проявления вследствие облучения; хронические легочные проявления вследствие облучения; острые и/или хронические интерстициальные заболевания легких (такие как, помимо прочего, индуцированные лекарственными средствами интерстициальные

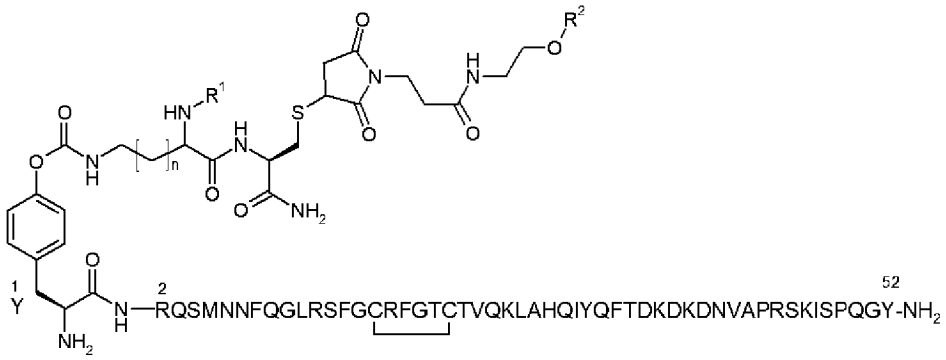
заболевания легких, например, вторичные по отношению к лечению блеомицином); острое повреждение легких (ОПЛ); острое повреждение легких (ОПЛ) у взрослых или детей, включая новорожденных; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у взрослых или детей, включая новорожденных; ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к пневмонии и сепсису, аспирационная пневмония и ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к аспирации (например, помимо прочего, аспирационная пневмония из-за обратного потока содержимого желудка); ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к вдыханию дымовых газов; синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких (ТРАЛИ), ОПЛ/ОРДС или острая легочная недостаточность после хирургического вмешательства; травмы или ожоги, повреждение легких, вызванное вентилятором (ИВЛ); повреждение легких после аспирации мекония; легочный фиброз; и горная болезнь;

- ОПЛ/ОРДС, вторичной по отношению к пневмонии, вызванной бактериальной инфекцией легких, такой как, помимо прочего, бактериальная пневмония, вызванная пневмококками, гемофильной палочкой, микоплазмой пневмонии, хламидиями, энтерококками, бета- гемолитическими стрептококками, стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, синегнойными палочками, клебсиеллами, акинетобактериями, легионеллами и микобактериями;
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной вирусными инфекциями, такими как, помимо прочего, вирусы гриппа (например, вызванные штаммами серотипов H1N1, H5N1, H7N9), коронавирусы (например, SARS-CoV, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), и SARS-CoV-2 возбудитель пандемии COVID-19), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ);
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной грибковыми инфекциями, такой как, помимо прочего, грибковая пневмония, вызванная пневмосцитными грибами-аскомицетами;
- подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от характера ее происхождения, например, для внебольничной

пневмонии (ВП), а также для госпитальной пневмонии (ГП), в частности, для ГП, приобретенной в результате искусственной вентиляции (ИВЛ);

- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от различных патологоанатомических проявлений пневмоний, таких как, помимо прочего, крупозная (т.е. поражающая всю долю легкого), лобулярная (т.е. поражающая более мелкие доли легкого), интерстициальная (т.е. диффузное поражение легочной ткани);
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной и/или вирусной инфекции;
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной суперинфекции первичного поражения легких вирусами; и
- профилактики и/или лечения легочной дисфункции после трансплантации легких.

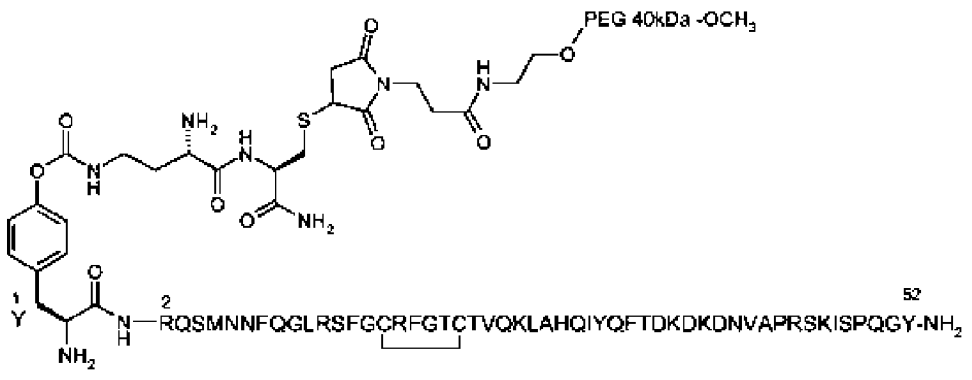
336. Соединение формулы (I)




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, $R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил; $R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой; или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей; как определено в любом из пунктов 1 - 124, или соединение согласно формуле (Ia)




(Ia)

согласно определению в любом из пунктов 1 - 124 для применения в лечении и/или профилактике ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной бактериальной инфекцией легких, такой как, помимо прочего, бактериальная пневмония, вызванная пневмококками, гемофильной палочкой, микоплазмой пневмонии, хламидиями, энтерококками, бета- гемолитическими стрептококками, стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, синегнойными палочками, клебсиеллами, акинетобактериями, легионеллами и микобактериями; ОЛИ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной вирусными инфекциями, такими как, помимо прочего, вирусы гриппа (например, вызванной вирусными инфекциями, такими как, помимо прочего, вирусы гриппа (например, вызванные штаммами серотипов H1N1, H5N1, H7N9), коронавирусы (например, SARS-CoV , возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), и SARS-CoV-2 возбудитель пандемии COVID-19), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ); ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной грибковыми инфекциями, такими как, помимо прочего, грибковая пневмония, вызванная пневмосцитными грибами-аскомицетами; ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от контекста происхождения пневмонии, например, при внебольничной пневмонии (ВП), а также при госпитальной пневмонии (ГП), в частности при ГП, приобретенной в связи с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ); ОЛИ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от различных патологоанатомических проявлений пневмоний, таких как, помимо прочего, крупозная (т.е. поражающая всю долю легкого), лобулярная (т.е. поражающая более мелкие доли легкого), интерстициальная (т.е. диффузное поражение легочной ткани); и ОЛИ/ОРДС на фоне пневмонии,

возникающей вследствие бактериальной суперинфекции первичного поражения легких вирусами.

337. Применение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 327, лекарственного средства по пункту 328, комбинированной лекарственной дозированной формы по любому из пунктов 329 - 332, или комбинированного набора по пункту 333, соединения формулы (I) или соединения согласно формуле (Ia) для лечения и/или профилактики заболевания или нарушения, предпочтительно выбранных из заболеваний, перечисленных в пунктах 404 и/или 405.

338. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 327 для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания или нарушения, предпочтительно выбранных из заболеваний, перечисленных в пунктах 335 и/или 336.

339. Способ лечения и/или профилактики нарушения и/или заболевания, предпочтительно выбранных из заболеваний, перечисленных в пунктах 335 и/или 336, включающий введение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 327, лекарственного средства по пункту 328, комбинированной лекарственной дозированной формы по любому из пунктов 329 - 332, или комбинированного набора по пункту 333, соединения формулы (I) или соединения согласно формуле (Ia).

340. Лиофилизат по любому из предшествующих пунктов 1 - 9, получаемый путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы, как раскрыто в любом из предшествующих пунктов 10 - 218.

341. Жидкая фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 10 - 327, получаемая путем смешивания лиофилизата по любому из пунктов 1 - 78 с растворителем.

342. Жидкая фармацевтическая препаративная форма по пункту 341, причем растворитель выбран из воды, раствора натрия, лимонной кислоты, буфер и их смесей.

343. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по

любому из пунктов 1 - 327, включающий следующие этапы:

этап 1. Предоставление, по меньешей мере, компонентов a, c и e; и

этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

этап 3: сушка вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1 и/или 2,

причем получают следующую фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 327.

344. Способ по пункту 412, причем способ дополнительно включает этап 4 и/или этап 5:

этап 4. Регулирование pH фармацевтической препаративной формы до pH 3 - 5; и/или

этап 5. Регулирование осмолярности фармацевтической препаративной формы до осмотической концентрации в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л;

причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 5; и/или причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 4.

345. Способ по любому из пунктов 343 - 344, причем способ включает следующие этапы

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 - 4.5,
- при необходимости, с последующей концентрацией водной препаративной формы ПЭГ-АДМ,
- сушка вымораживанием препаративной формы и
- последующее восстановление/разбавление концентрированного продукта путем добавления раствора лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, одного регулятора pH и регулятора осмолярности и воды, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

346. Способ по любому из пунктов 343 - 345, причем способ включает следующие этапы

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 - 4.5,
- предоставление лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH и регулятор осмолярности и
- смешивание предоставленных растворов, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

347. Способ по любому из пунктов 343 - 346, причем способ дополнительно включает этап 6

Этап 6 сушка вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1, 2, 3, 4 и/или 5; причем этап 6 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2, 3, 4 и/или этапа 5, посредством чего получают лиофилизат по любому из предшествующих пунктов.

348. Способ по любому из пунктов 343 - 347, причем способ дополнительно включает этап 7

Этап 7 восстановление лиофилизата по любому из предшествующих пунктов, полученной после любого из этапов 1, 2, 3, 4, 5 и/или 6

349. Препаративная форма по любому из пунктов 1 - 327, получаемая способом по любому из пунктов 412 - 417.

350. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 327, включающий следующие этапы:

этап 1. Предоставление компонентов a, b, c и d; и

этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

причем получают следующую фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 397.

351. Способ по пункту 350, причем способ дополнительно включает этап 3 и/или этап 4: и/или этап 5

этап 3. Регулирование pH фармацевтической препаративной формы до pH 3 - 5; и/или

этап 4. Регулирование осмолярности фармацевтической препаративной формы до осмотической концентрации в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л;

причем этап 3 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этапа 4; и/или причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2 и/или этап 3.

352. Способ по любому из пунктов 350 - 351, причем способ включает следующие этапы

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 и 4.5,
- с последующей концентрацией водной препаративной формы ПЭГ-АДМ и
- последующее восстановление/разбавление концентрированного продукта путем добавления раствора лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, одного регулятора pH и регулятора осмолярности и воды, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

353. Способ по любому из пунктов 350 -352, причем способ включает следующие этапы

- предоставление водной препаративной формы ПЭГ-АДМ, которая содержит лимонную кислоту и, при необходимости, по меньшей мере, один регулятор pH для регулирования pH до 3,5 и 4.5,
- предоставление лимонной кислоты и/или цитрата натрия, при необходимости, по меньшей мере, одного регулятора pH и регулятора осмолярности и
- смешивание предоставленных растворов, и

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 150 - 450 мОсмоль/л; и причем pH полученной водной препаративной формы составляет 3,5 - 4.5.

354. Способ по любому из пунктов 350 - 353, причем способ дополнительно включает этап 5

Этап 5, по меньшей мере, частичная сушка вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1, 2,3 и/или 4; причем этап 4 может осуществляться перед, во время и/или после этапа 1, 2, 3 и/или этапа 4.

355. Препаративная форма по любому из пунктов 1 - 327, получаемая способом по любому из пунктов 350 - 354.

## X. Описание Фигур

Фигуры 1a, 1b На Фигуре 1a и Фигуре 1b, показано оставшееся содержание анализа ПЭГ-АДМ в отношении Примеров 1 - 6 (метод «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-2).

Фигура 2 На Фигуре 2, ПЭГ-АДМ показано оставшееся содержание анализа в отношении Примеров 1 и 7 (метод «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-2). Примеры 1 и 7 хранились при температуре 25°С в течение 12 месяцев при относительной влажности воздуха 60% при хранении в климатической камере.

Фигура 3 На Фигуре 3, показаны родственные соединения и разложение Примеров 1 и 7 (способ согласно описанию в разделе С-1 «ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть»). Примеры 1 и 7 хранились при температуре 25°С в течение 12 месяцев при относительной влажности воздуха 60% при хранении в климатической камере.

Фигура 4 Фигура 4 изображает распыление изотонического солевого раствора 1 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 5 Фигура 5 изображает распыление Примера 8 – отбор 1 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 6 Фигура 6 изображает распыление изотонического солевого раствора 2 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 7 Фигура 7 изображает распыление изотонического солевого раствора 3 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 8 Фигура 8 изображает распыление Примера 8 – отбор 2(см. способ в разделе С-3).

Фигура 9 Фигура 9 изображает распыление изотонического солевого раствора 4 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 10 Фигура 10 изображает распыление Примера 8 – отбор 3 (см. способ в

разделе С-3).

Фигура 11 Фигура 11 изображает распыление изотонического солевого раствора 1 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 12 Фигура 12 изображает распыление Примера 9 – отбор 1 (см. способ в разделе С-3).

Фигура 13 Фигура 13 изображает распыление изотонического солевого раствора 2.

Фигура 14 Фигура 14 изображает распыление Примера 9 – отбор 2.

Фигура 15 Фигура 15 изображает распыление изотонического солевого раствора 3.

Фигура 16 Фигура 16 изображает распыление Примера 9 – отбор 3.

Фигура 17 Фигуры 17 изображает распыление Восстановленного Примера 10 ((a) отбор 1; (b) отбор 2; (c) отбор 3).

Фигура 18 Фигура 18 изображает распыление Восстановленного Примера 12 ((a) отбор 1; (b) отбор 2; (c) отбор 3).

Фигура 19 Фигура 19 изображает распыление Восстановленного Примера 14 ((a) отбор 1; (b) отбор 2; (c) отбор 3).

Фигура 20 Фигура 20 изображает распыление Восстановленного Примера 15 ((a) отбор 1; (b) отбор 2; (c) отбор 3).

## XI. Примеры

Изобретение поясняется с помощью следующих практических примеров. Настоящее изобретение не ограничивается данными примерами. В приведенных ниже тестах и примерах, если не указано иное, процентные соотношения приведены в соотношении по массе; доли также даны по массе. Отношения для растворителей, степень разбавления и данные по концентрации, указанные для жидкостно-жидкостных растворов, основаны на объемном соотношении. Для всех описанных ниже примеров использовали 40 кДа ПЭГ-АДМ (сравните соединение формулы (Ia)). Приблизительно. 7,7 мг этого 40 кДа ПЭГ-АДМ равны 1 мг АДМ.

### А. Сокращения

| | |
|---|---|
| ADM | АДМ (адреномедуллин) (человек) |
| DSC | дифференциальную сканирующую калориметрию |
| FPF | Тонкоизмельченная фракция |

| | |
|---|---|
| GSD | геометрическое стандартное отклонение |
| PEG | полиэтиленгликоль |
| p.a. | чистый для анализа |
| q.s. | с.п. (сколько потребуется) |
| VMD | объемный средний диаметр |

Номенклатура последовательностей аминокислот и согласно: International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry: Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides (Recommendations 1983). В: Pure & Appl. Chem. 56, том. 5, 1984, стр. 595–624

| Тривиальное название | Символ | Однобуквенный символ |
|---|---|---|
| Аланин | Ala | A |
| Аргинин | Arg | R |
| Аспарагин | Asn | N |
| Аспарагиновая кислота | Asp | D |
| Цистеин | Cys | C |
| Глутаминовая кислота | Glu | E |
| Глутамин | Gln | Q |
| Глицин | Gly | G |
| Гистидин | His | H |
| Изолейцин | Ile | I |
| Лейцин | Leu | L |
| Лизин | Lys | K |
| Метионин | Met | M |
| Фенилаланин | Phe | F |
| Пролин | Pro | P |
| Серин | Ser | S |
| Треонин | Thr | T |
| Триптофан | Trp | W |
| Тирозин | Tyr | Y |
| Валин | Val | V |

**В Приготовление растворов ПЭГ-АДМ с добавлением лимонной кислоты и цитрата натрия**

**В-1 Приготовление фармацевтической препаративной формы (лиофилизат; Примеры 1 - 7)**

Были приготовлены различные фармацевтические препаративные формы (Примеры 1 - 7). Для всех описанных ниже примеров использовали 40 кДа ПЭГ-

АДМ (соединение согласно формуле (Ia)). Приблизительно 7,7 мг этого 40 кДа ПЭГ-АДМ (соединение согласно формуле (Ia)) равно 1 мг АДМ. Состав фармацевтической лекарственной формы и конечные концентрации ПЭГ-АДМ [АДМ], содержащиеся в готовых фармацевтических препаративных формах, перечислены в **Таблице 1-1** ниже:

В **Таблице 1-1** показан состав Примеров 1 - 7. Концентрация АДМ в составе ПЭГ-АДМ указана в квадратных скобках. При упоминании в тексте ПЭГ-АДМ речь идет о соединении формулы (Ia). В использованной партии ПЭГ-АДМ приблизительно 7,7 мг ПЭГ-АДМ включало приблизительно 1 мг АДМ. Цитратный буфер с показателем pH 4, используемый для Примеров 1-6, имел следующий состав: 5,38 мг/мл безводной лимонной кислоты, 2,242 мг/мл гидроксида натрия, около 8 мг/мл 10% соляной кислоты в воде для инъекций. Цитратный буфер с показателем pH 4, использованный в Примере 7, имел следующий состав: 7,35 мг/мл цитрата натрия, 45 мг/мл 10% соляной кислоты в воде для инъекций.

| **Пример** | **Препаративная форма** |
|---|---|
| 1 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>50 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>1,78 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| 2 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>50 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>цитратный буфер pH 4 |
| 3 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>45 мг/мЛ маннитола,<br>2,2 мг/мЛ L-Метионинаа,<br>1,35 мг/мЛ эдетата натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| 4 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>50 мг/мЛ сахарозы,<br>цитратный буфер pH4 |
| 5 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>50 мг/мЛ сахарозы,<br>1,5 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| 6 | 3.696 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>цитратный буфер pH 4 |

| | |
|---|---|
| 7 | 2,5 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,32 мг/мЛ ADM],<br>45 мг/мЛ маннитола,<br>1,49 мг/мЛ L-Метионина,<br>1.00 мг/мЛ эдетата натрия и кальция,<br>цитратный буфер pH 4 |

Плотность (г/мл), осмолярность (мОсмоль/л) и остаточная влажность (%) Примеров 1 - 6 приведены в Таблице 2 ниже. Плотность определяли прибором Anton Paar DMA 48. Осмолярную концентрацию определяли с помощью криоскопического оосмометра, способного измерять снижение температуры замерзания. Использовались приборы Gonotec 030-D3P или Fiske Associates 210. Остаточное содержание влаги определяли методом титрования по Карлу Фишеру с использованием прибора Metrohm 851 Titrando с программным обеспечением Tiamo и выражали в виде % воды в сухом лиофилизате.

**Таблица 1 - 2:** плотность (г/мл), осмолярность (мОсмоль/л) и остаточная влажность (%) Примеров 1 - 6. Плотность определяли прибором Anton Paar DMA 48. Образец заливали в высушенную на воздухе U-образную трубку без пузырьков. Измерение выполнялось по вибрации U-образной трубки. Осмолярную концентрацию определяли с помощью криоскопического оосмометра, способного измерять снижение температуры замерзания. Использовались приборы Gonotec 030-D3P или Fiske Associates 210. Калибровка проводилась по стандарту 300 мОсмоль/кг и 850 мОсмоль/кг. Остаточное содержание влаги определяли методом титрования по Карлу Фишеру с использованием прибора Metrohm 851 Titrando с программным обеспечением Tiamo и выражали в виде % воды в сухом лиофилизате.

| **Пример** | **Плотность [г/мЛ]** | **Осмолярность (мОсмоль/л)** | **Остаточная влажность (%)** |
|---|---|---|---|
| **1** | 1.0 | 300 | 0,5 |
| **2** | 1,0209 | 245 | 0,705 |
| **3** | 1,0203 | 355 | 0,680 |
| **4** | 1,0224 | 249 | 0,987 |
| **5** | 1,0235 | 280 | 1,273 |
| **6** | 1,0033 | 93 | 1,441 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **7** | 1.06 | приблиз. 300 | 1.0 |

Примеры 1 и 2 представляют собой фармацевтические препаративные формы по изобретению, содержащие ПЭГ-АДМ и трегалозу.

Примеры 3-5 представляют собой препаративные формы ПЭГ-АДМ, содержащие отличный от трегалозы стабилизатор, т.е. маннит, сахарозу.

Пример 6 представляет собой препаративную форму, содержащую только ПЭГ-АДМ.

Пример 7 представляет собой препаративную форму, содержащую маннит, антиоксидант и хелатирующий агент.

Препаративная формы были приготовлены путем растворения вспомогательных веществ в очищенной воде (буфер для препаративной формы), доведения pH до 4 и смешивания этого буфера для препаративной формы с базовым раствором, содержащим приблизительно 7,7 мг/мл ПЭГ-АДМ. Растворы стерильно отфильтровали и заливали в стеклянные флаконы типа 1, наполовину закупоривая их 20-миллиметровыми пробками для лиофилизации. Изделия по примерам 2 – 6 подвергали сублимационной сушке в лиофилизаторе «Lyostar 3» с тремя полками с регулируемой температурой. Продукты согласно Примеру 1 и Примеру 7 подвергали сублимационной сушке в пилотной сублимационной сушилке HOF с площадью полок 1,2 $м^2$. Применяемый процесс сублимационной сушки отличался в зависимости от характеристик препаративной формы.

Для препаративных форм согласно Примеру 1 стадию замораживания начинали посредством снижения температуры полки до 5°C, чтобы уравновесить температуру продукта в течение 15 минут. Впоследствии температуру полки снижали со скоростью 1°C/мин до -45°C и выдерживали в течение 2,5 часов до полного затвердевания раствора. Первичную стадию сушки выполняли при температуре полки -18°C, а давлении в камере оставляли на уровне 90 микробар в течение 42 часов. Вторичную стадию сушки выполняли при температуре полки 30°C, а давлении в камере оставляли на уровне 50 микробар в течение 4 часов.

Для препаративных форм согласно Примерам 2, 4 и 6 стадию замораживания начинали посредством снижения температуры полки до 5°C, чтобы

уравновесить температуру продукта в течение 15 минут. Впоследствии температуру полки снижали со скоростью 1°C/мин до -45°C и выдерживали в течение 2,5 часов до полного затвердевания раствора. Первичную стадию сушки выполняли при температуре полки -23°C, а давлении в камере оставляли на уровне 50 микробар в течение 52 часов. Вторичную стадию сушки выполняли при температуре полки 30°C, а давлении в камере оставляли на уровне 50 микробар в течение 4 часов.

Препаративная форму согласно Примеру 5 обрабатывали так же, как описано выше для Примеров 2, 4 и 6, за исключением того, что температура первичной сушильной полки составляла -28°C, а давление в камере поддерживалось на уровне 65 микробар.

Для препаративной формы согласно Примеру 3, который содержит способный к кристаллизации растворенный маннит, процесс замораживания выполняли посредством охлаждения раствора до -45°C, но после этого включали стадию отжига при -20°C в течение 4 часов для обеспечения количественной кристаллизации маннита и чтобы предотвратить разбитие флакона или видоизменение во время хранения. Первичную стадию сушки проводили при температуре полки 5°C и давлении в камере 90 микробар в течение 20 часов. Стадию вторичной сушки проводили при температуре полки 30°C и давлении в камере 90 микробар в течение 4 часов.

Для препаративной формы согласно Примеру 7, который содержит способный к кристаллизации растворенный маннит, процесс замораживания выполняли посредством охлаждения раствора до -45°C, но после этого включали стадию отжига при -20°C в течение 2 часов для обеспечения количественной кристаллизации маннита и чтобы предотвратить разбитие флакона или видоизменение во время хранения. Первичную стадию сушки проводили при температуре полки 10°C и давлении в камере 100 микробар в течение 10 часов. Стадию вторичной сушки проводили при температуре полки 40°C и давлении в камере 100 микробар в течение 8 часов.

**В-2 Приготовление фармацевтической препаративной формы (лиофилизат; Примеры 10–15)**

Были приготовлены дополнительные фармацевтические препаративные

формы (Примеры 10-15). Для всех описанных ниже примеров использовали 40 кДа ПЭГ-АДМ (соединение формулы (Ia)). Приблизительно. 7,7 мг этого 40 кДа ПЭГ-АДМ (соединение формулы (Ia)) равны 1 мг АДМ. Состав фармацевтической лекарственной формы и конечные концентрации ПЭГ-АДМ [АДМ], содержащиеся в готовых фармацевтических препаративных формах, перечислены в **Таблице 2-1** ниже:

В **Таблице 2-1** показан состав Примеров с 10 по 15. Концентрация АДМ в составе ПЭГ-АДМ указана в квадратных скобках. При упоминании в тексте ПЭГ-АДМ речь идет о соединении формулы (Ia). В использованной партии ПЭГ-АДМ приблизительно 7,7 мг ПЭГ-АДМ включало приблизительно 1 мг АДМ.

| **КОМПОЗИЦИЯ** | **ПРИМЕРЫ** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** | **15** |
| Действующее вещество | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ |
| ПЭГ-АДМ *[концентрация АДМ]* | 0,60 *[0,0779]* | 10,50 *[1,3636]* | 3.696 *[0,48]* | 3.696 *[0,48]* | 3.696 *[0,48]* | 3.696 *[0,48]* |
| Вспомогательные вещества | | | | | | |
| Безводная лимонная кислота | 5.38 | 5.38 | 5.38 | 5.38 | 5.38 | 5.38 |
| Гидроксид натрия | 2,242 | 2,242 | 2,242 | 2,242 | 2,242 | 2,242 |
| Хлорид натрия | 1,78 | 1,78 | 1,78 | 1,78 | 1,78 | 1,78 |
| Дигидрат трегалозы | 50 | 50 | 19.65 | 30,5 | 74 | 106 |
| Соляная кислота 10%: сп | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. |
| очищенная вода (растворитель) | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. | с.п. |

Препаративная формы по Примерам 10, а также 12–15 были приготовлены путем растворения вспомогательных веществ в очищенной воде, доведения pH до 4 и смешивания этого буфера для препаративной формы с базовым раствором, содержащим приблизительно 7,7 мг/мл ПЭГ-АДМ. В Примере 11 использовали базовый раствор более высокой концентрации с 2,847 мг/мл ПЭГ-АДМ (соединение (Ia)). Растворы стерильно отфильтровали и заливали в стеклянные флаконы типа 1, наполовину закупоривая их 20-миллиметровыми пробками для лиофилизации. Изделия по примерам 10–15 подвергали сублимационной сушке в лиофилизаторе «Lyostar 3» с тремя полками с регулируемой температурой.

Стадию замораживания начинали посредством снижения температуры полки до 5°C, чтобы уравновесить температуру продукта в течение 20 минут. Впоследствии температуру полки снижали со скоростью 0,7°C/мин до -45°C и выдерживали в течение 3 часов до полного затвердевания раствора. Первичную стадию сушки выполняли при температуре полки -25°C, а давлении в камере оставляли на уровне 60 микробар в течение 55 часов. Вторичную стадию сушки выполняли при температуре полки 35°C, а давлении в камере оставляли на уровне 60 микробар в течение 5 часов.

Примеры 10-15 восстанавливали в 2,2 мл очищенной воды. Плотность, осмолярность и остаточную влажность измеряли в соответствии с описанием выше. Плотность (г/мл), осмолярность (мОсмоль/л) и остаточная влажность (%) Примеров от 10 до 15 приведены в **Таблице 2-2** ниже. Плотность определяли прибором Anton Paar DMA 48. Осмолярную концентрацию определяли с помощью криоскопического оосмометра, способного измерять снижение температуры замерзания. Использовались приборы Gonotec 030-D3P или Fiske Associates 210. Остаточное содержание влаги определяли методом титрования по Карлу Фишеру с использованием прибора Metrohm 851 Titrando с программным обеспечением Tiamo и выражали в виде % воды в сухом лиофилизате.

**Таблица 2-2:** плотность (г/мл), осмолярность (мОсмоль/л) и остаточная влажность (%) Примеров от 10 до 15.

| **Пример** | **Плотность (г/мл)** | **Осмолярность (мОсмоль/л)** | **Остаточная влага (%)** | **Вязкость (мПа*с)** |
|---|---|---|---|---|
| **10** | 1.02154 | 294 | 2.091 | 1.0938 |
| **11** | 1.02353 | 310 | 0,141 | 1,6775 |
| **12** | 1.01177 | 206 | 1,482 | 1,1978 |
| **13** | 1.01553 | 238 | 0,919 | 1,2229 |
| **14** | 1.03032 | 365 | 1,170 | 1,3145 |
| **15** | 1.04071 | 477 | 1.081 | 1,3746 |

Таким образом, лиофилизаты согласно Примерами 10-15, содержащие ПЭГ-АДМ и трегалозу, также можно восстановить.

## C Анализ: Методы

### C-1 Метод ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть

ЭХ-ВЭЖХ, эксклюзионная хроматография (ЭХ-ВЭЖХ) с УФ-детектированием при 280 нм, анализ методом 100% сравнения площадей пиков. Разделение и количественный анализ ПЭГ-АДМ (мономерная часть), а также димера и агрегатов ВММ (агрегаты с высокой молекулярной массой) проводят с применением ЭХ-ВЭЖХ на колонке для ЭХ, в ходе которой используется метод 100% площади. (Европейская фармакопея, 2,2.29 (2015), патент США (2011)).

Подвижную фазу готовят из моногидрата $NaH_2PO_4$, NaCl чистого для анализа, воды для хроматографии, этанола чистоты, необходимой для ВЭЖХ, и 25 ммоль цитратного буфера с показателем pH 4,0.

В качестве стационарной фазы можно использовать, например, колонку Wyatt SEC Protein Column WTC-030S5 длиной 300 мм с внутренним диаметром 7,8 мм. Применяют изократическое элюирование с потоком 0,5 мл/мин при температуре 22°C и времени анализа 30 мин при объеме вводимого образца 50 мкл.

### C-2 Метод: ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ

Разделение, количественный анализ и идентификацию ПЭГ-АДМ, а также родственных соединений и продуктов разложения выполняют методом ОФ-ВЭЖХ на колонке с обращенной фазой и УФ-детектированием при 280 нм с применением метода внешнего стандарта или методом 100% площади с УФ-детектированием, соответственно, при 210 нм. (Европейская фармакопея, 2,2.29 (2015), патент США (2011)).

Подвижную фазу готовят из трифторуксусной кислоты > 99,0 %, ацетонитрила для хроматографии, воды для хроматографии и 25 ммоль цитратного буфера. Используют градиент между 0,1% ТФУ в воде для хроматографии и 0,1% ТФУ в ацетонитриле для хроматографии. В качестве стационарной фазы можно использовать, например, YMC-Triart Bio C4 длиной 150 мм с внутренним диаметром 3,0 мм. Температура колонки принималась на уровне 40°C, время анализа 30 минут, объем вводимого образца 50 мкл.

### C-3 Метод: Определение характеристик аэрозольного распыления

Эксперименты по аэрозольному распылению проводили с помощью

аэрозольного аппарата с вибрационной сеткой Aerogen® Solo (Aerogen, Ирландия) с использованием изотонического солевого раствора и водных препаративных форм ПЭГ-АДМ. Перед использованием образцы фильтровались. Устройство использовалось с контроллером Aerogen® ProX или с Aerogen® USB. Сгенерированные параметры распределения частиц по размерам (объемный медианный диаметр (VMD), геометрическое стандартное отклонение (GSD) и фракция тонкодисперсных частиц (FPF)) для каждого аэрозольного аппарата характеризовали с помощью лазерной дифракции (HELOS BR, Sympatec, Германия). Заполненный аэрозольный аппарат закрепляли на штативе, а выход из него располагали на расстоянии ~50 мм от поверхности линзы Фурье и ~30–60 мм от оси лазерного луча. Затем растворы распыляли через лазерный луч. Аэрозоль за лазерным лучом извлекался всасыванием, чтобы предотвратить повторное попадание капель аэрозоля в зону лазерного зондирования. Для расчета показателей VMD и FPF использовался метод Ми. Скорость выхода определяли гравиметрически в сочетании с измерением продолжительности аэрозольного распыления. GSD рассчитывали по следующему уравнению

$$GSD = \text{в€ль}\frac{x_{84}}{x_{16}}$$

Все измерения с помощью лазерной дифракции выполнялись как минимум три раза, а значения представлены как среднее усредненное всех измерений каждые 30 с в течение 2 с.

**<u>С-4 Определение плотности (г/мл), осмолярности (мОсмоль/л) и остаточной влажности (%)</u>**

Плотность определяли прибором Anton Paar DMA 48. Образец заливали в высушенную на воздухе U-образную трубку без пузырьков. Измерение выполнялось по вибрации U-образной трубки. Осмолярную концентрацию определяли с помощью криоскопического оосмометра, способного измерять снижение температуры замерзания. Использовались приборы Gonotec 030-D3P или Fiske Associates 210. Калибровка проводилась по стандарту 300 мОсмоль/кг и 850 мОсмоль/кг. Остаточное содержание влаги определяли методом титрования по Карлу Фишеру с использованием прибора Metrohm 851 Titrando с программным обеспечением Tiamo и выражали в виде % воды в сухом лиофилизате.

**D Результаты**

**D-1 Стабильность в результатах**

**Стабильность Примеров 2 – 6:**

Была проанализирована стабильность по Примерам 1 - 6 (лиофилизаты) в течение 22 месяцев. Анализ проводили в соответствии с методами, описанными в разделах С-1 и С-2. Примеры 1-6 хранились в течение 22 месяцев при температуре 40°С и относительной степени 75%. Результаты представлены на фигурах 1a и 1b.

На Фигурах 1a и 1b показано оставшееся содержание анализа ПЭГ-АДМ в отношении Примеров 1 - 6 (метод «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-2). По фигурам 1a и 1b в течение периода времени 22 месяца при температуре 40°С и относительной влажности 75%:

Примеры 1 и 2 демонстрируют содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 80%. Таким образом, за 22 месяца в стрессовых условиях 40°С и при относительной влажности 75% образовалось менее 20% родственных примесей и продуктов разложения.

Пример 3 показывает содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 70%. Таким образом, за 22 месяца в стрессовых условиях 40°С и при относительной влажности 75% образовалось менее 30% родственных примесей и продуктов разложения.

Пример 4 показывает содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 30%. Таким образом, за 22 месяца в стрессовых условиях 40°С и при относительной влажности 75% образовалось менее 70% родственных примесей и продуктов разложения.

Пример 5 показывает содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 45%. Таким образом, за 22 месяца в стрессовых условиях 40°С и при относительной влажности 75% образовалось менее 20% родственных примесей и продуктов разложения.

Пример 6 показывает содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 75%. Таким образом, за 22 месяца в стрессовых условиях 40°С и при относительной влажности 75% образовалось менее 25% родственных примесей и продуктов разложения.

Таким образом, отсюда видно, что препаративная форма на основе трегалозы согласно Примеру 2 демонстрирует превосходную стабильность в условиях хранения при 40°С и относительной влажности 75%, что подтверждается

как эксклюзионной хроматографией, так и ОФ-ВЭЖХ. В то время как препаративные формы на основе сахарозы демонстрируют относительно хорошую стабильность при применении метода ЭХ, самые худшие характеристики они показывают при применении метода ОФ-ВЭЖХ. Это связано с образованием продукта разложения, связанного с сахарозой, который формируется при низком значении pH в препаративной форме, в связи с чем сахароза не подходит в качестве стабилизатора. Препаративные формы, содержащие маннит, а также ПЭГ-АДМ без стабилизаторов, демонстрируют однозначно меньшую стабильность, чем препаративные формы на основе трегалозы.

**Стабильность Примеров 1 и 7:**

Провели сравнение стабильности Примеров 1 и 7. Была проанализирована стабильность по Примерам 1 - 7 (лиофилизаты) в течение 22 месяцев. Анализ проводили в соответствии с методами, описанными в разделах С-1 и С-2. Примеры 1 и 7 хранились при температуре 25°С в течение 12 месяцев при относительной влажности воздуха 60% при хранении в климатической камере.

Результаты представлены на Фигурах 2 и 3.

На Фигуре 2 показано оставшееся содержание анализа ПЭГ-АДМ в отношении Примеров 1 и 7 (метод «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-2). Из фигуры 2 видно, что в течение периода времени в 12 месяцев при температуре 25°С и относительной влажности 60% Пример 1 последовательно демонстрирует нормализованное содержание ПЭГ-АДМ более чем приблизительно 96%. Таким образом, за 12 месяцев образовалось лишь небольшое количество родственных примесей и продуктов разложения. Это свидетельствует о том, что фармацевтические препаративные формы демонстрируют превосходную стабильность. В отличие от этого, Пример 7 демонстрирует нормализованное содержание ПЭГ-АДМ менее 90% после 3 месяцев и приблизительно 91% после 6 месяцев хранения, в связи с чем можно сделать вывод о том, что стабильность Примера 7 однозначно хуже, чем у Примера 1.

На Фигуре 3 показаны родственные соединения и разложение Примеров 1 и 7 (способ согласно описанию в разделе С-1 «ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть»). Фигуры 3 видно, что в течение периода времени в 12 месяцев при

температуре и относительной влажности 60% количество мономерной части ПЭГ-АДМ в Примере 1 постоянно остается выше 99%, или, иными словами, соответствующие образцы демонстрируют потерю содержания ПЭГ-АДМ всего в 1%. Таким образом, за 12-месячный период образовалось лишь очень небольшое количество агрегатов ВММ (высокомолекулярных агрегатов), а также за этот 12-месячный период образовались низкомолекулярные фрагменты. Это свидетельствует о том, что фармацевтические препаративные формы демонстрируют превосходную стабильность. В отличие от этого, Пример 7 демонстрирует нормализованное содержание ПЭГ-АДМ приблизительно 96% после 6 месяцев хранения, в связи с чем можно сделать вывод о том, что стабильность Примера 7 однозначно хуже, чем у Примера 1.

Эти результаты показывают, что препаративная форма по Примеру 1 демонстрирует превосходную стабильность при хранении при 25°C и относительной влажности 60%. Пример 7 менее стабилен.

**D-2 Результаты аэрозольного распыления**

Были исследованы следующие примеры, перечисленные в Таблице 3:

**Таблица 3** Состав Примеров, использованных в экспериментах по аэрозольному распылению.

| Пример | препаративная форма |
|---|---|
| **8** | 3.696 ПЭГ-АДМ (мг/мЛ) [содержащий 0,48мг/мЛ ADM],<br>50 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>1,78 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| **9** | 2,464 мг/мЛ ПЭГ-АДМ [содержащий 0,32 мг/мЛ ADM],<br>33,3 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>1,19 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| **Плацебо 1** | 20 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>2,24 мг/мЛ L-Метионина,<br>04.5 мг/мЛ хлорида натрия, цитратный буфер pH 4 |
| **Плацебо 2** | 20 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>4.5 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |
| **Плацебо 3** | 50 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>2,24 мг/мЛ L-Метионина,<br>1,23 мг/мЛ хлорида натрия, |

| | |
|---|---|
| | цитратный буфер pH 4 |
| **Плацебо 4** | 50 мг/мЛ дигидрата трегалозы,<br>1,78 мг/мЛ хлорида натрия,<br>цитратный буфер pH 4 |

Для Примеров 8 и 9 восстанавливали лиофилизат Примера 1, за счет чего получали концентрации, указанные в Таблице 3 выше. В качестве среды для восстановления использовалась вода. В Примере 8 использовалась та же концентрация, что и в Примере 1 перед лиофилизацией. В Примере 9 использовалась концентрация примерно 2/3 от концентрации по Примеру 1 перед лиофилизацией.

Кроме того, были проанализированы растворы плацебо (см. плацебо 1-4), которые не содержали ПЭГ-АДМ.

Эти препаративные формы распыляли аэрозольным способом и измеряли.

Для каждого распыляемого образца раствор переносили в резервуар аэрозольного аппарата Aerogen® Solo и располагали аппарат над лазерным дифрактометром. Спектры дифракции фиксировали с 30-секундным интервалом в течение всего времени распыления. Зафиксированные спектры для каждого отдельного образца показаны на соответствующей фигуре. Эти данные позволяют проиллюстрировать изменение среднего объемного диаметра в течение всего времени распыления. При каждом отдельном распылении фиксировали время, необходимое для распыления всего количества раствора, и рассчитывали расход потока раствора в минуту. Образцы нормализованного физиологического раствора распыляли до распыления первых образцов. Эта операция производилась для того, что определить собственное распределение размеров капель, формируемых аэрозольным аппаратом, а также сравнить размеры между разными образцами, чтобы оценить изменения в работе аэрозольных аппаратов.

Было выполнено три эксперимента:

1. Распыление препаративных форм плацебо
2. Распыление Примера 8
3. Распыление Примера 9

**D-2-1 Распыление препаративных форм плацебо**

Препаративные формы плацебо распыляли несколько раз с использованием

одной и той же головки аэрозольного аппарата. Эксперимент по распылению с препаративными формами плацебо проводился для изучения влияния трегалозы в фармацевтической препаративной форме на эффективность распыления аэрозольных аппаратов. Этот эксперимент использовался для оценки наличия негативного влияния трегалозы или другого вспомогательного вещества, используемого в препаративных формах, которые приводятся в Примерах 1-7, на свойства распыления идентичного аэрозольного аппарата (Aerogen® Solo). Распыление изотонического солевого раствора (0,9% раствор NaCl) выполняли до распыления препаративных форм плацебо, чтобы определить основные характеристики аэрозольного аппарата до воздействия со стороны плацебо.

Препаративные формы плацебо 1-4, а также изотонический солевой раствор распыляли и анализировали в указанном выше порядке. Результаты представлены в Таблице 4 ниже.

**Таблица 4** Свойства распыления, выраженные в виде объемного медианного диаметра (в микрометрах (мкм)), изотонического солевого раствора и Примеров плацебо 1-4. ГСО – это геометрическое стандартное отклонение. «Поток на выходе» в граммах в минуту (г/мин) указывает, сколько граммов раствора распыляется в минуту (расход). «МДФ» в процентах (%) – мелкодисперсная фракция, указывающая процентное содержание частиц/капель размером менее 5 мкм.

| **Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| **изотонический солевой раствор** | 5.5 | 2.0 | 0,43 | 52,4 |
| **Плацебо 1** | 5.5 | 1,9 | 0,46 | 51,2 |
| **Плацебо2** | 5.5 | 2.0 | 0,45 | 53,4 |
| **Плацебо 3** | 5.7 | 2.0 | 0,38 | 51,9 |
| **Плацебо 4** | 5.4 | 2.0 | 0,43 | 54.2 |

Результаты ясно демонстрируют, что распыление различных растворов плацебо, содержащих трегалозу, не приводит к каким-либо изменениям в работе аэрозольного аппарата. Размер капель, указанный в виде значения объемного медианного диаметра, остается одинаковым в пределах воспроизводимости измерений, что также подтверждается размером мелкодисперсных частиц.

Скорость выдачи раствора в минуту также сопоставима для всех протестированных препаративных форм на основе плацебо.

**D-2-2 Распыление Примера 8**

Пример 8 распыляли несколько раз с использованием одной и той же головки аэрозольного аппарата. Эксперимент по распылению с использованием Примера 8 выполняли для изучения того, приводит ли распыление препаративной формы согласно Примеру 8 к каким-либо изменениям в размере капель или расходе во время распыления, а также к изменениям характеристик аэрозольного аппарата для нескольких образцов, последовательно распыляемых подряд с использованием одинакового аэрозольного аппарата. В эксперименте использовался новый аэрозольный аппарат Aerogen® Solo, который первоначально характеризовали, как аппарат для распыления физиологического раствора. После этого образцы растворов по Примеру 8 распыляли в общей сложности три раза с распылением образцов нормального физиологического раствора между ними для оценки изменений вызванных препаративной формой в аэрозольном аппарате.

Пример 8, а также изотонические солевые растворы распыляли и анализировали в порядке, указанном в таблице 5 ниже. Результаты представлены в **Таблице 5**.

**Таблица 5** Свойства распыления, выраженные в виде объемного медианного диаметра (в микрометрах (мкм)) Примера 8 и изотонического солевого раствора. ГСО – это геометрическое стандартное отклонение. «Поток на выходе» в граммах в минуту (г/мин) указывает, сколько граммов раствора распыляется в минуту (расход). «МДФ» в процентах (%) – мелкодисперсная фракция, указывающая процентное содержание частиц/капель размером менее 5 мкм.

| **Порядок отбора проб** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор отбор 1 | 4.01 | 1,9 | 0,27 | 71,4 |
| Пример 8 – отбор 1 | 7.85 | 2,3 | 0,12 | 47.2 |
| изотонический раствор отбор 2 | 5.12 | 2,1 | 0,38 | 57.2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор отбор 3 | 4.84 | 2.0 | 0,34 | 59.8 |
| Пример 8 – отбор 2 | 7.37 | 2,1 | 0,12 | 46.4 |
| изотонический раствор отбор 4 | 5.40 | 2,2 | 0,41 | 55.4 |
| Пример 8 – отбор 3 | 6.56 | 1,9 | 0,13 | 49.6 |

Результаты представлены на Фигурах 4 - 10.

Фигура 4 изображает распыление изотонического солевого раствора 1.

Фигура 5 изображает распыление Примера 8 – отбор 1.

Фигура 6 изображает распыление изотонического солевого раствора 2.

Фигура 7 изображает распыление изотонического солевого раствора 3.

Фигура 8 изображает распыление Примера 8 – отбор 2.

Фигура 9 изображает распыление изотонического солевого раствора 4.

Фигура 10 изображает распыление Примера 8 – отбор 3.

Из Фигуры 4 видно, что аэрозольный аппарат при первоначальном использовании с физиологическим раствором создает равномерное распределение капель вокруг одного пика при объемном медианном диаметре, равном приблизительно 4 мкм, что эквивалентно МДФ 74%. Распределение капель по размерам остается постоянным в течение всего времени распыления и составляет порядка 0,3 г/мин. Этот диапазон размеров капель хорошо подходит для сравнительно большой доли образующихся капель, достигающих легких и альвеол.

На Фигуре 6 показано распыление раствора согласно примеру 8 с помощью того же аэрозольного аппарата, который использовался на Фигуре 4 непосредственно после этого. В то время как распределение капель изначально аналогично фигуре 4, в течение всего времени распыления происходит значительное изменение размера капель в сторону второго пика приблизительно 20 мкм, что соответствует уменьшению начального пика приблизительно в 4 мкм. Это соответствует резкому увеличению объемного медианного диаметра почти в два раза по диаметру и снижению расхода раствора до 0,12 г/мин, что меньше, чем расход при предыдущем эксперименте. Эти изменения в характеристиках распылителя вредны для клинического применения, поскольку более крупные капли в большей степени оседают во рту или горле и не достигают целевой области.

Кроме того, уменьшенный расход указывает на то, что распыление той же дозы занимает гораздо больше времени, что неудобно для пациента и врача.

На Фигурах 7 и 9 показано распыление физиологического раствора, распыляемого тем же аэрозольным аппаратом, непосредственно после образца, описанного выше. Для обоих образцов нормализованного физиологического раствора очевидно увеличение размера капель и снижение объемного медианного диаметра по сравнению с исходным распылением нормального физиологического раствора. На расход отрицательного влияния таким образом не оказывается. Это показывает, что мембрана в аэрозольном аппарате пострадала из-за распыления предыдущего образца, и эти необратимы посредством распылением двух образцов нормального физиологического раствора подряд.

На Фигуре 6 показан второй образец препаративной формы ПЭГ-АДМ в соответствии с Примером 8. Результаты в отношении второго большего пика, увеличивающегося в течение продолжительности распыления, уменьшенного МДФ и сниженной пропускной способности, сравнимы с первым образцом, показанным на Фигуре 6.

На Фигуре 8 показано распыление нормального физиологического раствора с наблюдениями, которые сравнимы с теми, что рассматривались для Фигур 7 и 9.

На Фигуре 10 показано распыление третьего образца препаративной формы ПЭГ-АДМ в соответствии с примером 8 со сравнимыми результатами, как указано на Фигуре 6 и Фигуре 5.

В целом результаты распыления для Примера 8 четко демонстрируют, что препаративная форма приводит к изменениям характеристик распылителя, что влечет за собой увеличение объемного медианного диаметра, уменьшение фракции мелких частиц и снижение скорости потока. Все три параметра являются проблематичными для терапевтического применения через этот аэрозольный аппарат.

**D-2-3 Распыление Примера 9**

Пример 9 распыляли несколько раз с использованием одной и той же головки аэрозольного аппарата. Пример 9 представляет собой препаративную форму согласно изобретению. Эксперимент по распылению с использованием Примера 9 выполняли для изучения того, приводит ли распыление препаративной

формы согласно Примеру 9 к каким-либо изменениям в размере капель или расходе во время распыления, а также к изменениям характеристик аэрозольного аппарата для нескольких образцов, последовательно распыляемых подряд с использованием одинакового аэрозольного аппарата. В эксперименте использовался новый аэрозольный аппарат Aerogen® Solo, который первоначально характеризовали, как аппарат для распыления физиологического раствора. После этого образцы растворов по Примеру 9 распыляли в общей сложности три раза с распылением образцов нормального физиологического раствора между ними для оценки изменений вызванных препаративной формой в аэрозольном аппарате.

Пример 9, а также изотонические солевые растворы распыляли и анализировали в порядке, указанном в таблице 6 ниже. Результаты представлены в Таблице 6.

**Таблица 6** Свойства распыления, выраженные в виде объемного медианного диаметра (в микрометрах (мкм)) Примера 9 и изотонического солевого раствора. ГСО – это геометрическое стандартное отклонение. «Поток на выходе» в граммах в минуту (г/мин) указывает, сколько граммов раствора распыляется в минуту (расход). «МДФ» в процентах (%) – мелкодисперсная фракция, указывающая процентное содержание частиц/капель размером менее 5 мкм.

| **Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 3,57 | 1,7 | 0,17 | 80,6 |
| Пример 9 – отбор 1 | 4.20 | 1,7 | 0,19 | 70,0 |
| изотонический раствор 2 | 4.42 | 1,9 | 0,28 | 65.3 |
| Пример 9 – отбор 2 | 4.38 | 1,7 | 0,23 | 67.3 |
| Пример 9 – отбор 3 | 4.78 | 1,8 | 0,30 | 61,6 |
| изотонический раствор 3 | 4.33 | 1,8 | 0,32 | 66.6 |

Результаты представлены на Фигурах 11 -16

На Фигуре 11 изображено распыление изотонического солевого раствора 1.

На Фигуре 12 изображено распыление Примера 9 – отбор 1.

На Фигуре 13 изображено распыление изотонического солевого раствора 2.

На Фигуре 14 изображено распыление Примера 9 – отбор 2.

На Фигуре 15 изображено распыление изотонического солевого раствора 3.

На Фигуре 16 изображено распыление Примера 9 – отбор 3.

Из Фигуры 11 видно, что аэрозольный аппарат при первоначальном использовании с физиологическим раствором создает равномерное распределение капель вокруг одного пика при объемном медианном диаметре, равном приблизительно 3,6 мкм, что эквивалентно МДФ 81%. Распределение капель по размерам остается постоянным в течение всего времени распыления и составляет порядка 0,2 г/мин. Этот диапазон размеров капель хорошо подходит для сравнительно большой доли образующихся капель, достигающих легких и альвеол.

На Фигуре 13 показано распыление раствора согласно примеру 9 с помощью того же аэрозольного аппарата, который использовался на Фигуре 11 непосредственно после этого. Распределение капель немного больше, чем на Фигуре 11, но остается почти постоянным на протяжении всего распыления без образования второго пика при больших размерах капель. Объемный медианный диаметр постоянно составляет 4,2 мкм, а МДФ остается на уровне 70%. Также скорость потока не снижается по сравнению со скорость потока образца нормального физиологического раствора, описанного выше. Размер капель остается на уровне, благоприятном для терапевтического применения при доставке в нижние отделы легких. Тот факт, что относительно умеренное снижение концентрации приводит к такой значительной разнице в изменениях характеристик аэрозольного аппарата, является неожиданным.

На Фигуре 15 показан образец нормального физиологического раствора, распыленный тем же аэрозольным аппаратом сразу после образца, показанного на Фигуре 13. Показатели объемного медианного диаметра и МДФ остаются сопоставимыми с предыдущим образцом, а скорость потока немного увеличивается. Отсутствуют какие-либо существенные тенденции в отношении продолжительности распыления применительно к изменению размера капель или расширению спектра распределения.

На Фигурах 11 и 14 показаны два последовательных распыления образцов препаративной формы согласно Примеру 9 с использованием того же аэрозольного аппарата, который использовался в экспериментах, описанных на Фигуре 15. Даже во время второго и третьего распыления с умеренно разбавленной препаративной формой с содержанием ПЭГ-АДМ не наблюдается никаких тенденций в отношении объемного медианного диаметра и МДФ по сравнению с первым распылением, описанным на Фигуре 13. То же самое относится и к скорости потока, которая в значительной степени сопоставима или даже выше.

На Фигуре 16 показан дополнительный образец нормального физиологического раствора, который распыляется после завершения двух распылений, показанных на Фигурах 11 и 14. Опять же, никаких вредных изменений в отношении распределения капель по размерам по сравнению с предыдущими распылениями не наблюдается.

В целом было ясно показано, что препаративную форму согласно Примеру 9 можно распылять три раза подряд с использованием одной и той же головки аэрозольного аппарата с относительно постоянным размером капель, а также скоростью выпуска и без отрицательного воздействия на объемный медианный диаметр, МДФ или скорость потока.

**D-2-4 Обзор результатов распыления - Сравнение результатов для примеров 8 и 9, а также для плацебо:**

Представленные выше результаты демонстрируют, что распыление восстановленных растворов согласно Примеру 8 приводит к серьезным изменениям характеристик распыления при распылении с использованием аппарата Aerogen® Solo. Эти изменения произошли только для образцов, содержащих ПЭГ-АДМ, а не для образцов плацебо, содержащих трегалозу и различные другие вспомогательные вещества. Неожиданно, влияние ПЭГ-АДМ на характеристики аэрозольного аппарата зависит от концентрации и почти полностью отсутствует для более разбавленного состава согласно Примеру 9.

При дальнейшем сравнении Примера 8 с Примером 9 видно, что Пример 9 превосходит Пример 8:

Пример 9 показывает постоянный размер капель после многократного распыления. Это несет в себе преимущества, поскольку один и тот же аэрозольный

аппарат можно использовать несколько раз.

В Примере 9 размер капель меньше. Это полезно, поскольку более высокая фракция этих капель может достигать нижних отделов легких.

Пример 9 демонстрирует более высокую скорость потока, хотя размер капель меньше, чем в Примере 8, даже для нескольких последовательных распылений раствора ПЭГ-АДМ. Специалисты ожидают, что меньший размер капель приведет к меньшей скорости потока. Неожиданно, Пример 9 демонстрирует более мелкие капли, а скорость потока в нем значительно выше. Это позволяет распылять больше состава (ПЭГ-АДМ), который доступен пациенту при вдыхании.

Таким образом, препаративная форма в соответствии с Примером 9 демонстрирует превосходные характеристики для клинического применения и доставки ПЭГ-АДМ в нижние отделы легких по сравнению с препаративной формой по с Примеру 8.

**D-2-5 Распыление восстановленных образцов Примеры 10-15**

Для примеров 10–15 восстанавливали лиофилизат в объеме 3,3 мл, за счет чего получали концентрации, указанные в **Таблице 7** ниже:

**Таблица 7** Композиция восстановленных Примеров 10 - 15

| **КОМПОЗИЦИЯ** | **ВОССТАНОВЛЕННЫЕ ПРИМЕРЫ** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** | **15** |
| Действующее вещество | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ | мг/мЛ |
| ПЭГ-АДМ *[концентрация АДМ]* | 0,4 *[0,052]* | 7 *[0,909]* | 2,464 *[0,32]* | 2,464 *[0,32]* | 2,464 *[0,32]* | 2,464 *[0,32]* |
| Вспомогательные вещества | | | | | | |
| Безводная лимонная кислота | 3,59 | 3,59 | 3,59 | 3,59 | 3,59 | 3,59 |
| Гидроксид натрия | 1,494 | 1,494 | 1,494 | 1,494 | 1,494 | 1,494 |
| Хлорид натрия | 1,19 | 1,19 | 1,19 | 1,19 | 1,19 | 1,19 |
| Дигидрат трегалозы | 33,33 | 33,33 | 13,1 | 20,33 | 49.33 | 70,66 |

Эти препаративные формы распыляли аэрозольным способом и измеряли.

Восстановленные Примеры 10-15 распыляли три раза, каждый раз, используя одну и ту же головку аэрозольного аппарата на один Пример. Эксперименты по распылению с использованием восстановленных Примеров 10-15 выполняли для изучения того, приводит ли распыление препаративных форм к каким-либо изменениям в размере капель или расходе во время распыления, а также к изменениям характеристик аэрозольного аппарата для нескольких образцов, последовательно распыляемых подряд с использованием одинакового аэрозольного аппарата. Использовался новый аэрозольный аппарат Aerogen® Solo, который первоначально характеризовали, как аппарат для распыления нормального физиологического раствора.

Результаты распыления для восстановленных Примеров 10-15 показаны в таблицах **с 8-1 по 8-6** ниже.

**Таблица 8-1** Результаты распыления для восстановленного Примера 10

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.52 | | 0,35 | |
| Пример 10 – отбор 1 | 4.79 | 1,7 | 0,36 | 59.9 |
| Пример 10 – отбор 2 | 4.83 | 1,7 | 0,37 | 59.2 |
| Пример 10 – отбор 3 | 4.85 | 1,7 | 0,37 | 59.0 |

**Таблица 8-2** Результаты распыления для восстановленного Примера 11

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.61 | | 0,37 | |
| Пример 11 – отбор 1 | 5.38 | 1,6 | 0,17 | 54.1 |
| Пример 11 – отбор 2 | 6.05 | 1,7 | 0,16 | 51,9 |
| Пример 11 – отбор 3 | 5.50 | 1,7 | 0,13 | 53.8 |

**Таблица 8-3** Результаты распыления для восстановленного Примера 12

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.39 | | 0,30 | |
| Пример 12 – отбор 1 | 4.79 | 1,7 | 0,27 | 62,9 |
| Пример 12 – отбор 2 | 5.05 | 1,7 | 0,31 | 59.8 |
| Пример 12 – отбор 3 | 4.82 | 1,7 | 0,30 | 62.0 |

**Таблица 8-4** Результаты распыления для восстановленного Примера 13

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.41 | | 0,33 | |
| Пример 13 – отбор 1 | 5.03 | 1,8 | 0,30 | 57.7 |
| Пример 13 – отбор 2 | 5.54 | 1,8 | 0,32 | 52,9 |
| Пример 13 – отбор 3 | 5.51 | 1,8 | 0,31 | 52,9 |

**Таблица 8-5** Результаты распыления для восстановленного Примера 14

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.47 | | 0,36 | |
| Пример 14 – отбор 1 | 4.63 | 1,7 | 0,23 | 63,1 |
| Пример 14 – отбор 2 | 4.79 | 1,7 | 0,24 | 61,3 |
| Пример 14 – отбор 3 | 4.87 | 1,7 | 0,24 | 60,4 |

**Таблица 8-6** Результаты распыления для восстановленного Примера 15

| **Восстановленный Пример** | **VMD [мкм]** | **GSD** | **Норма выработки [г/мин]** | **FPF [%]** |
|---|---|---|---|---|
| изотонический раствор 1 | 4.5 | | 0,33 | |
| Пример 15 – отбор 1 | 5.19 | 1,7 | 0,28 | 55.3 |
| Пример 15 – отбор 2 | 5.34 | 1,7 | 0,29 | 53.6 |
| Пример 15 – отбор 3 | 5.49 | 1,7 | 0,31 | 50,9 |

В целом, распыление восстановленных Примеров 10-15 с использованием

аэрозольного аппарата Aerogen Solo оказалось успешным и привело к образованию капель. Для восстановленного Примера 10 распыление выполнялось очень быстро с высокой стабильностью размера капель и фракции мелкодисперсных частиц.

Для восстановленного примера 11 скорость потока была снижена из-за более высокого содержания ПЭГ-АДМ, что также повлияло на размер капель и фракцию мелкодисперсных частиц.

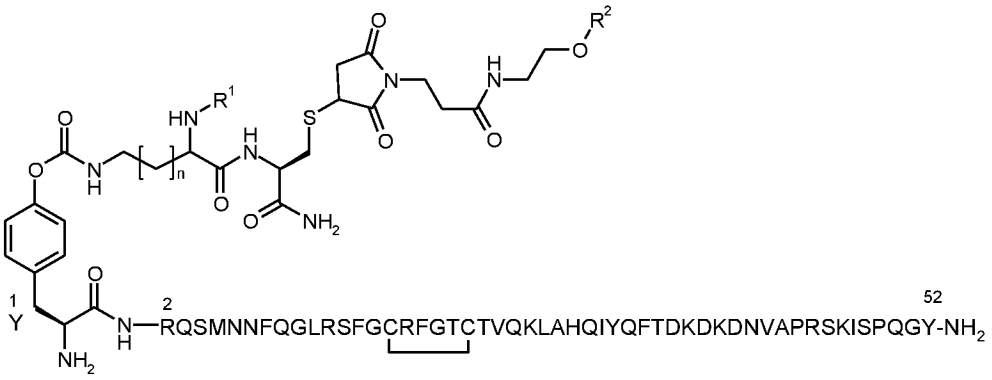
Для восстановленных Примеров 12-15 результаты по скорости потока и размеру капель относительно сопоставимы, и по трем распылениям очевидно относительно небольшое изменение.

Подводя итог, можно утверждать, что лиофилизаты согласно Примерам 10-15 могут быть восстановлены. Для восстановленных Примеров 10-15 было показано, что их можно распылять. Все примеры от 10 по 15 демонстрируют фракцию мелкодисперсных частиц (МДФ, [%]) на уровне выше 50%.

## Формула изобретения

1. Фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

- ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I)




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

- регулятор pH; и

- трегалозу или ее гидрат, ее сольват, ее соль, ее фармацевтически приемлемую соль, или сольваты ее солей.

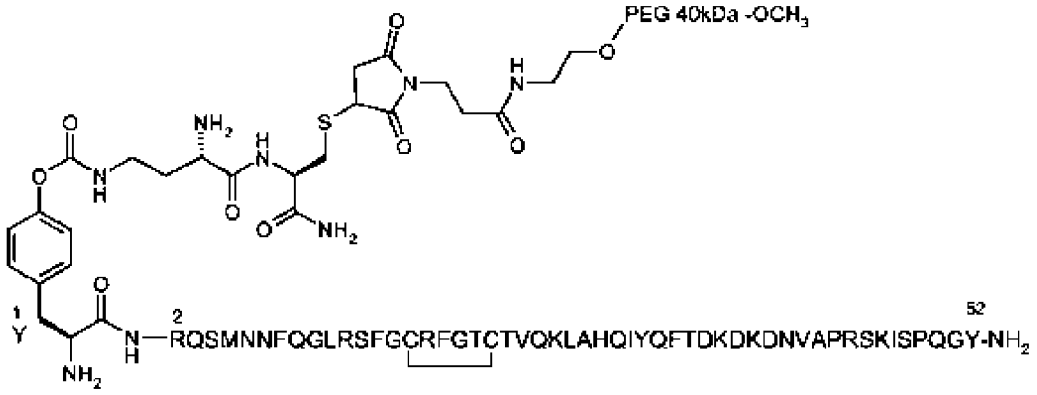
2. Фармацевтическая препаративная форма по п. 1, **отличающаяся тем,** что фармацевтическая препаративная форма содержит 60 мас.% - 98 мас.% трегалозы, причем концентрации компонентов основаны на общей массе фармацевтической препаративной формы.

3. Фармацевтическая препаративная форма по п. 1 или 2, **отличающаяся тем,** что фармацевтическая препаративная форма содержит

- 1 мас.% - 15 мас.% ПЭГ-АДМ или его гидрата, его сольвата, его соли, его фармацевтически приемлемой соли, или сольватов его солей;
- 0,01 мас.% - 25 мас.% регулятора pH; и
- 60 мас.% - 98 мас.% трегалозы или ее гидрата, ее сольвата, ее соли, ее фармацевтически приемлемой соли, или сольватов ее солей;

причем концентрации компонентов основаны на общей массе фармацевтической препаративной формы.

4. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пп. 1 - 3, **отличающаяся тем,** что ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia)

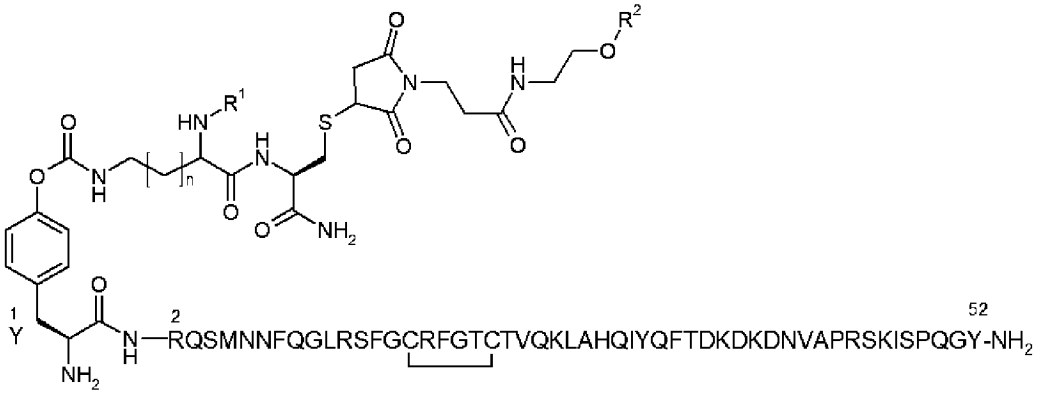



(Ia)

5. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пп. 1 - 4, **отличающаяся тем,** что фармацевтическая препаративная форма представляет собой лиофилизат.

6. Жидкая фармацевтическая препаративная форма, содержащая:

a. 0,04 мг/мЛ - 145 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I)




(I),

в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,

$R^1$ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

$R^2$ представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой,

или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей;

b. растворитель;

c. регулятор pH;

d. регулятор осмолярности; и

e. трегалозу;

причем присутствие регулятора осмолярности (компонент d) является необязательным;

причем фармацевтическая препаративная форма имеет pH в диапазоне 3 - 5; и

причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

7. Фармацевтическая препаративная форма по п. 6, **отличающаяся тем,** что жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,385 мг/мЛ - 77 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет

собой соединение согласно общей формуле (I) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей; и

- 10 мг/мЛ - 100 мг/мЛ трегалозы.

8. Фармацевтическая препаративная форма по п. 6 или 7, **отличающаяся тем,** что жидкая фармацевтическая препаративная форма содержит лиофилизат по п. 5 и растворитель.

9. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пп. 1 - 8 для ингаляции.

10. Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пп. 1 - 9, или лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пп. 1 - 9, в сочетании с инертным нетоксичным фармацевтически подходящим наполнителем, при необходимости, в комбинации с дополнительным активным ингредиентом.

11. Комбинированная лекарственная дозированная форма, содержащая компоненты (1) и (2), причем

- компонент (1) содержит фармацевтическую препаративную форму по любому из предшествующих пп. 1 - 9; и
- компонент (2) содержит растворитель.

12. Комбинированный набор, содержащий компонент (1) и (2), причем

компонент (1) содержит фармацевтическую препаративную форму, лекарственное средство или комбинированную лекарственную дозированную форму по любому из пп. 1 - 11; и

компонент (2) содержит небулайзер, предпочтительно меш-небулайзер.

13. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 9, лекарственное средство по п. 10, комбинированная лекарственная дозированная форма по п. 11 или комбинированный набор по п. 12 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний.

14. Фармацевтическая препаративная форма, комбинированная лекарственная дозированная форма или комбинированный набор по п. 13 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний, причем заболевание выбрано из

- легочных заболеваний, таких как легочная гипертензия; вторичная легочная гипертензия; легочная гипертензия после легочной эмболии с острым легочным сердцем и без него; первичная легочная гипертензия; хроническое обструктивное заболевание легких; астма; острый отек легких; хронический отек легких; аллергический альвеолит; пневмонит вследствие вдыхания органической пыли; пневмонит вследствие вдыхания частиц грибкового, актиномицетического или другого происхождения; острый химический бронхит; острый химический отек легких и/или хронический химический отек легких (например, после вдыхания фосгена, оксида азота); нейрогенный отек легких; острые легочные проявления вследствие облучения; хронические легочные проявления вследствие облучения; острые и/или хронические интерстициальные заболевания легких (такие как, помимо прочего, индуцированные лекарственными средствами интерстициальные заболевания легких, например, вторичные по отношению к лечению блеомицином); острое повреждение легких (ОПЛ); острое повреждение легких (ОПЛ) у взрослых или детей, включая новорожденных; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у взрослых или детей, включая новорожденных; ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к пневмонии и сепсису, аспирационная пневмония и ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к аспирации (например, помимо прочего, аспирационная пневмония из-за обратного потока содержимого желудка); ОПЛ/ОРДС, вторичный по отношению к вдыханию дымовых газов; синдром острого посттрансфузионного повреждения лёгких (ТРАЛИ), ОПЛ/ОРДС или острая легочная недостаточность после хирургического вмешательства; травмы или ожоги, повреждение легких, вызванное вентилятором (ИВЛ); повреждение легких после аспирации мекония; легочный фиброз; и горная болезнь;

- ОПЛ/ОРДС, вторичной по отношению к пневмонии, вызванной бактериальной инфекцией легких, такой как, помимо прочего, бактериальная пневмония, вызванная пневмококками, гемофильной палочкой, микоплазмой пневмонии, хламидиями, энтерококками, бета-гемолитическими стрептококками, стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, синегнойными палочками, клебсиеллами, акинетобактериями, легионеллами и микобактериями;
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной вирусными инфекциями, такими как, помимо прочего, вирусы гриппа (например, вызванные штаммами серотипов H1N1, H5N1, H7N9), коронавирусы (например, SARS-CoV, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), и SARS-CoV-2 возбудитель пандемии COVID-19), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ);
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной грибковыми инфекциями, такой как, помимо прочего, грибковая пневмония, вызванная пневмосцитными грибами-аскомицетами;
- подходят для лечения и/или профилактики ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от характера ее происхождения, например, для внебольничной пневмонии (ВП), а также для госпитальной пневмонии (ГП), в частности, для ГП, приобретенной в результате искусственной вентиляции (ИВЛ);
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, независимо от различных патологоанатомических проявлений пневмоний, таких как, помимо прочего, крупозная (т.е. поражающая всю долю легкого), лобулярная (т.е. поражающая более мелкие доли легкого), интерстициальная (т.е. диффузное поражение легочной ткани);
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной и/или вирусной инфекции;
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной суперинфекции первичного поражения легких вирусами; и
- профилактики и/или лечения легочной дисфункции после трансплантации легких.

15. Лиофилизат по п. 5, получаемый путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической препаративной формы, как определено в любом из пп. 6 - 8.

16. Жидкая фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 6 - 8, получаемая путем смешивания лиофилизата по п. 5 с растворителем.

17. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по п. 5, включающий следующие этапы:

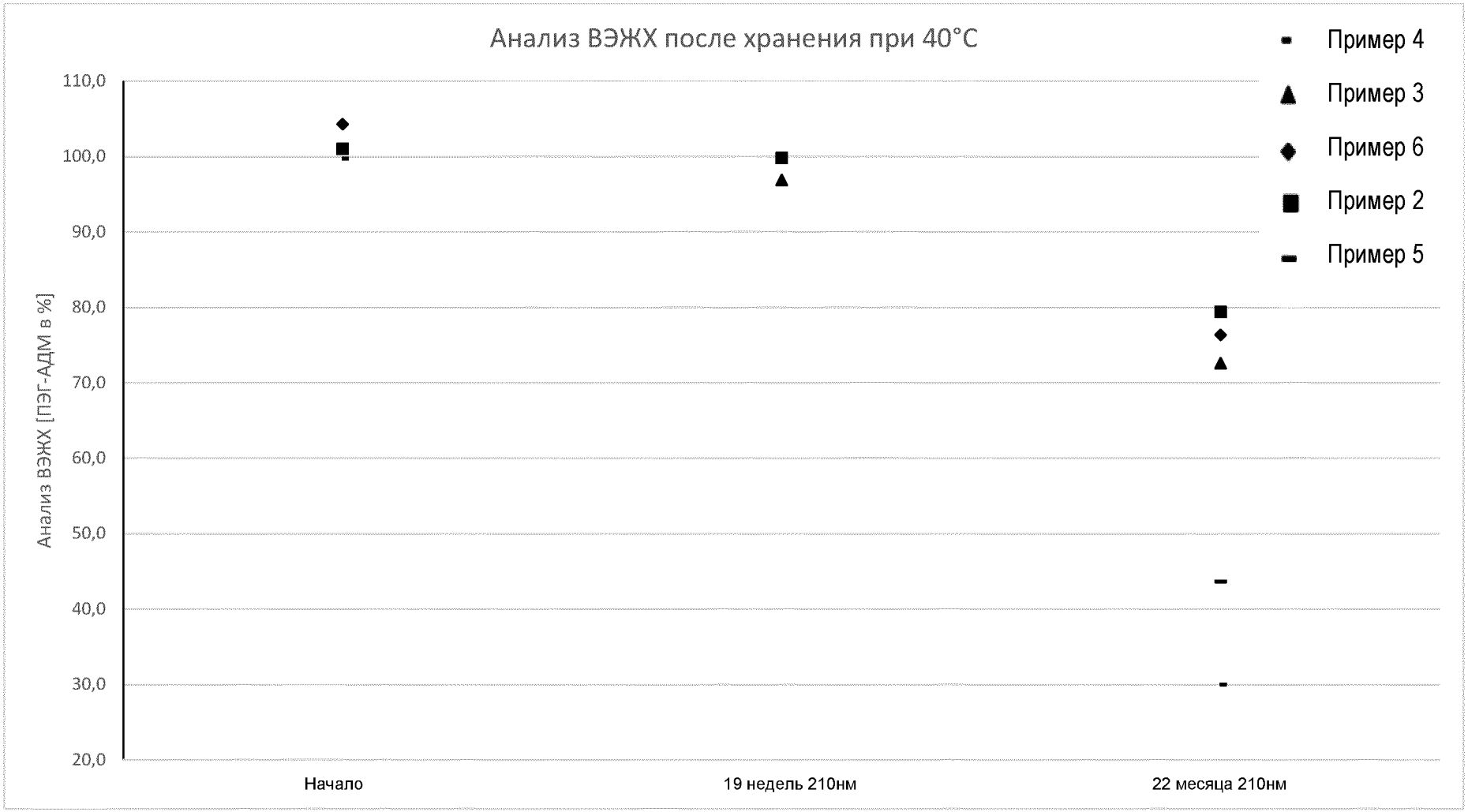
<u>этап 1.</u> Предоставление, по меньшей мере, компонентов a, c и e; и

<u>этап 2.</u> Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

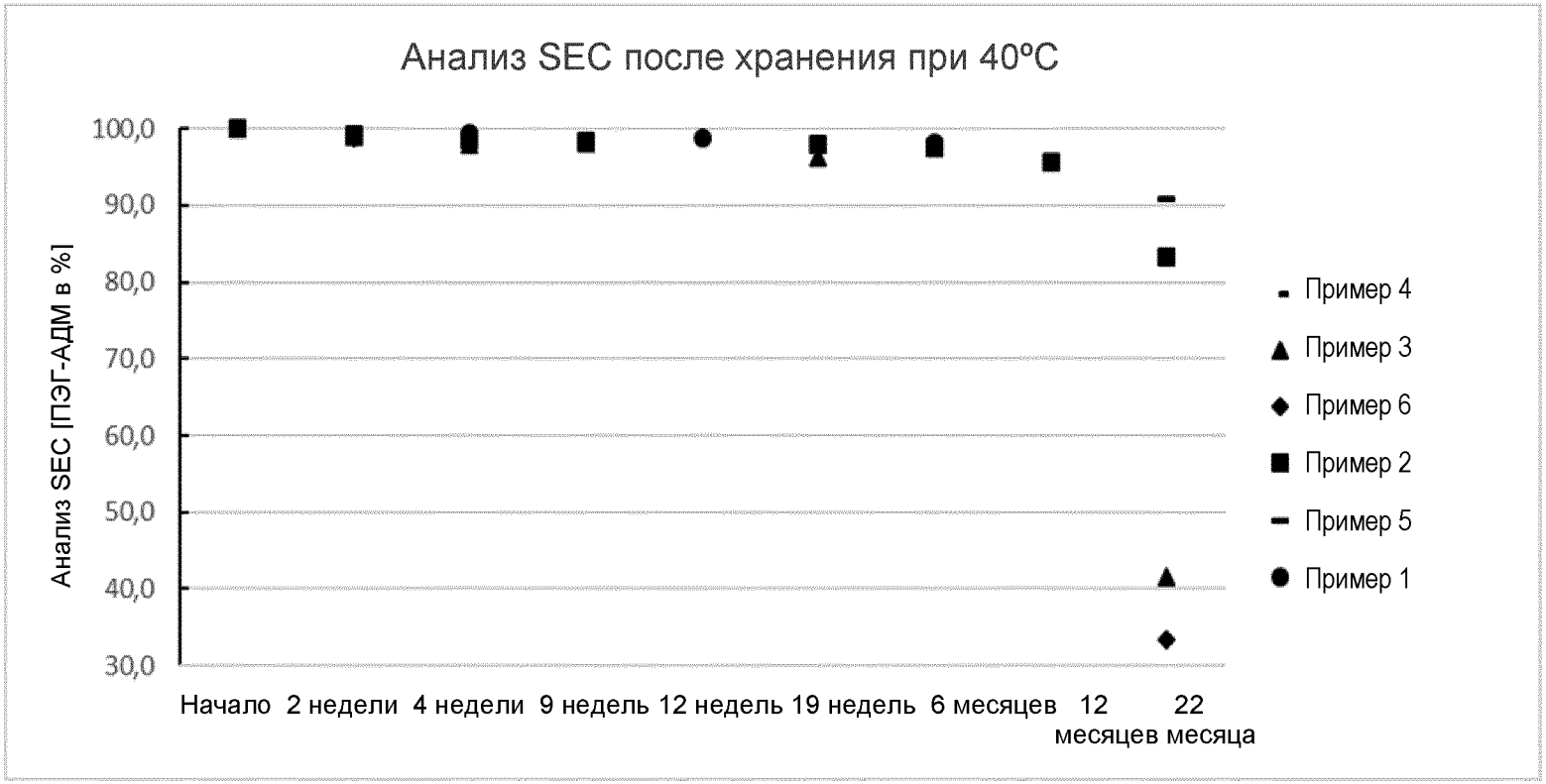
<u>этап 3:</u> сушку вымораживанием фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1 и/или 2,

причем получают фармацевтическую препаративную форму по п. 5.

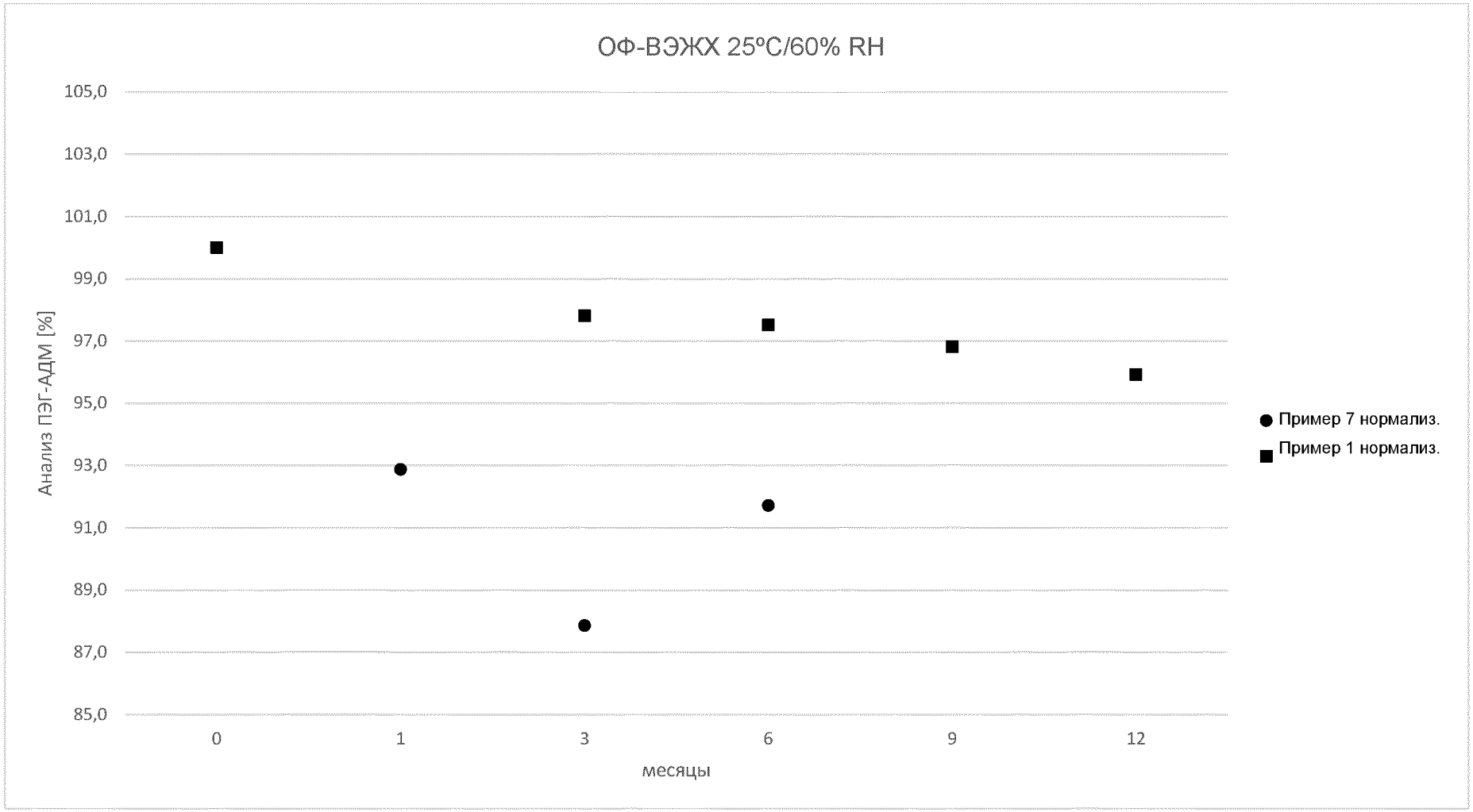
**Фиг. 1а**


Анализ ВЭЖХ после хранения при 40°C
Пример 4
Пример 3
Пример 6
Пример 2
Пример 5
Анализ ВЭЖХ [ПЭГ-АДМ в %]
110,0
100,0
90,0
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
Начало
19 недель 210нм
22 месяца 210нм

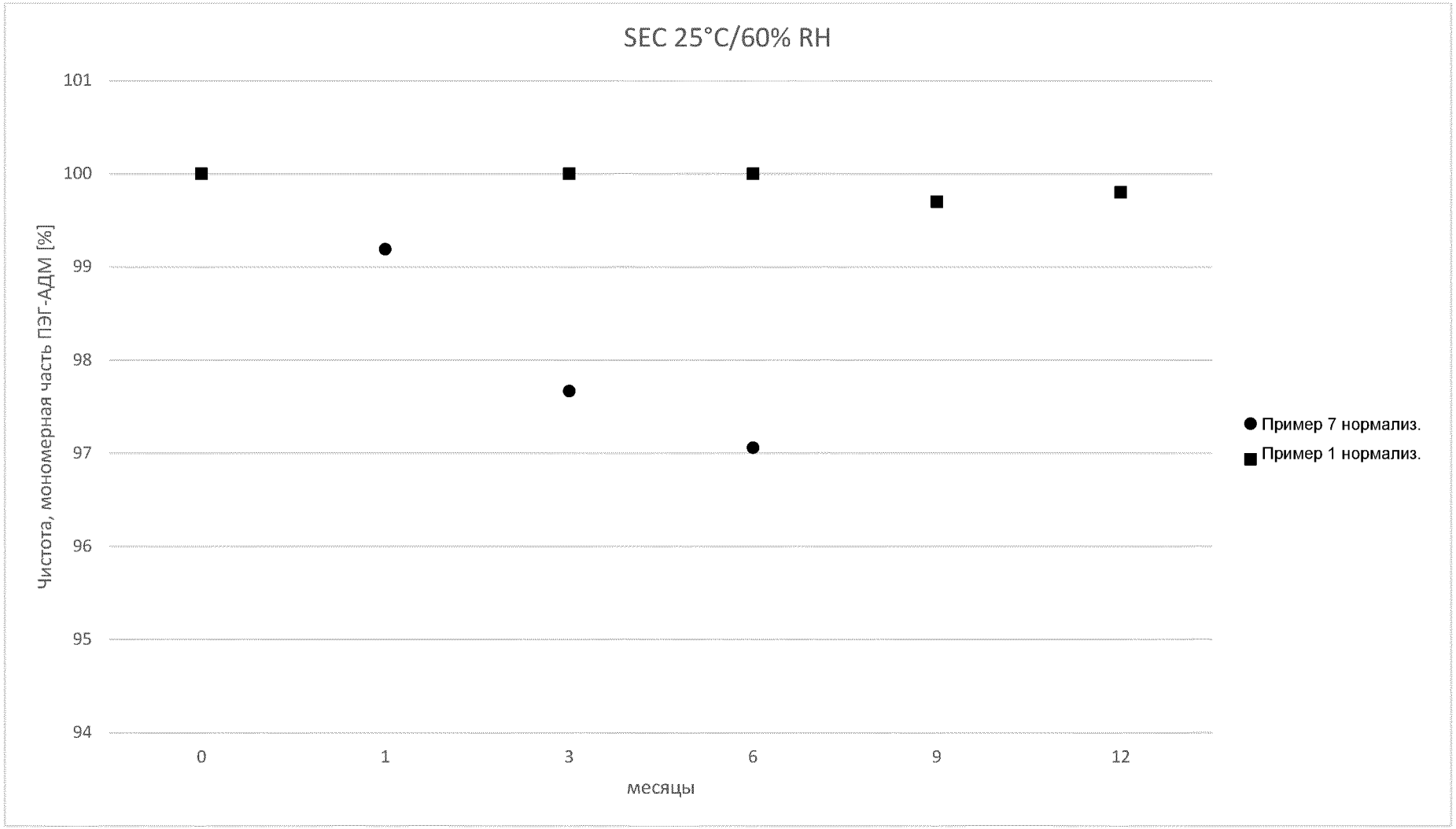
**Фиг. 1b**


Анализ SEC после хранения при 40ºC
Анализ SEC [ПЭГ-АДМ в %]
100,0
90,0
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
Начало
2 недели
4 недели
9 недель
12 недель
19 недель
6 месяцев
12 месяцев
22 месяца
Пример 4
Пример 3
Пример 6
Пример 2
Пример 5
Пример 1

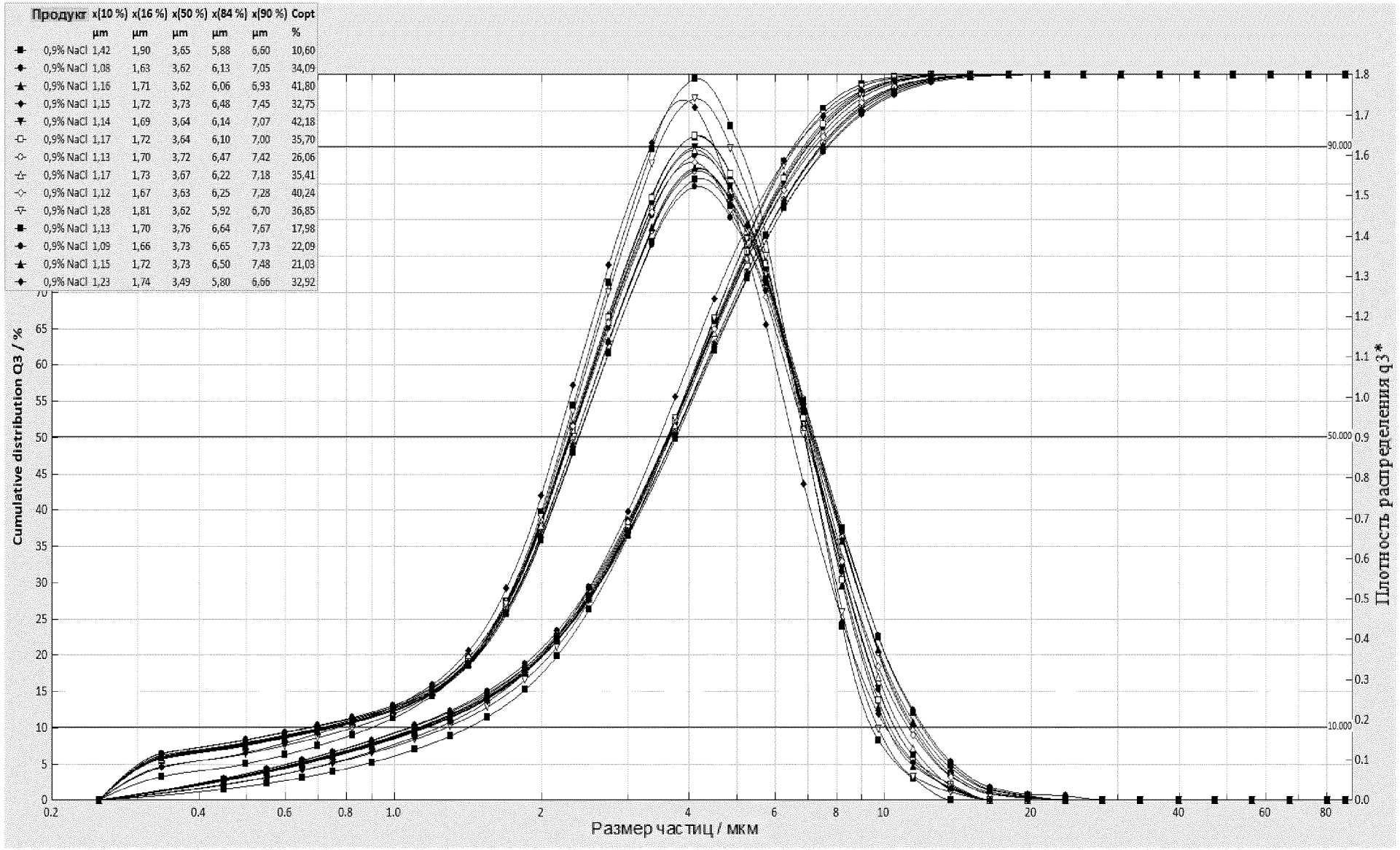
**Фиг. 2**


ОФ-ВЭЖХ 25°C/60% RH
105,0
103,0
101,0
99,0
97,0
95,0
93,0
91,0
89,0
87,0
85,0
Анализ ПЭГ-АДМ [%]
0
1
3
6
9
12
месяцы
Пример 7 нормализ.
Пример 1 нормализ.

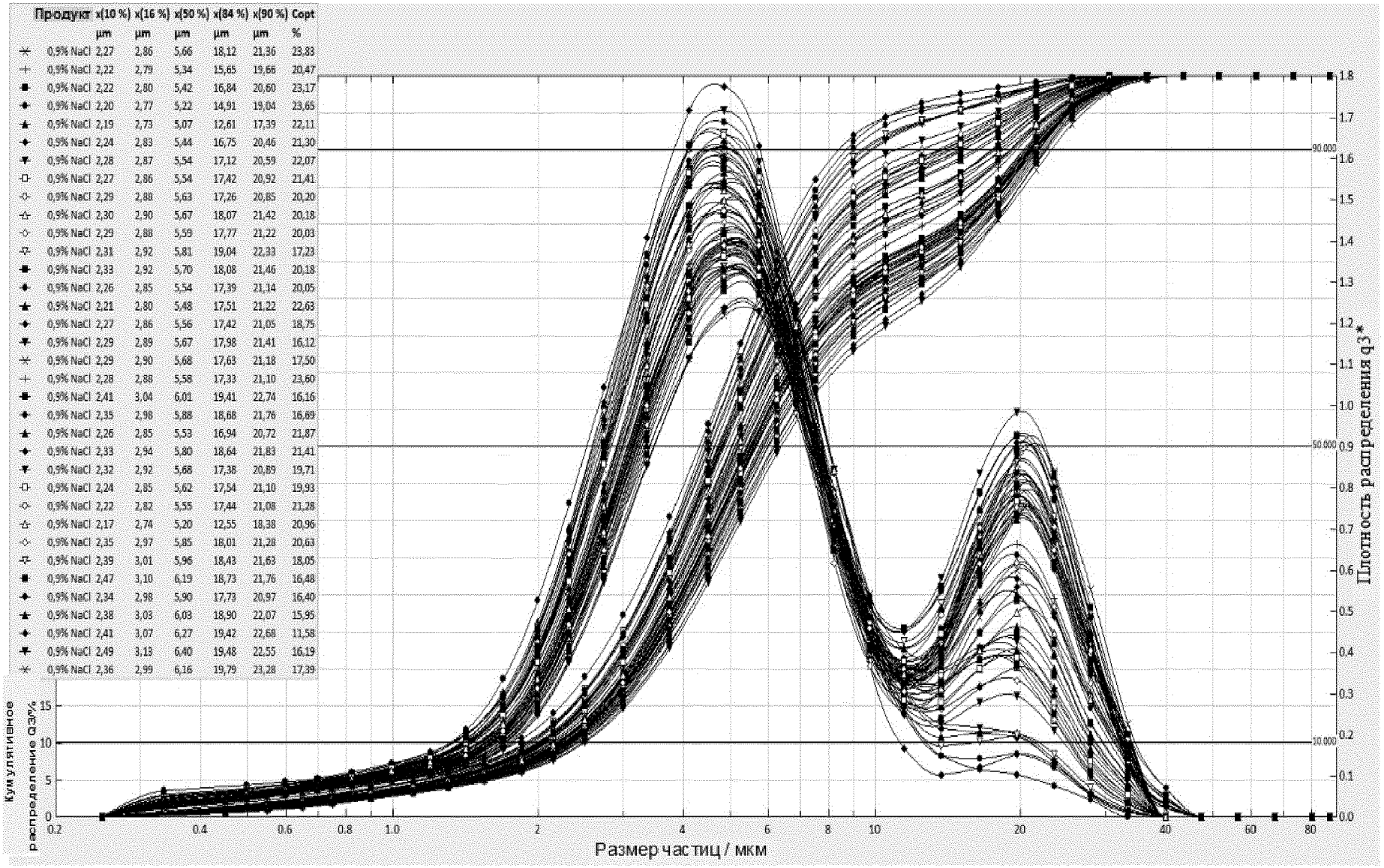
**Фиг. 3**


SEC 25°C/60% RH
101
100
99
98
97
96
95
94
Чистота, мономерная часть ПЭГ-АДМ [%]
0
1
3
6
9
12
месяцы
Пример 7 нормализ.
Пример 1 нормализ.

**Фиг. 4**

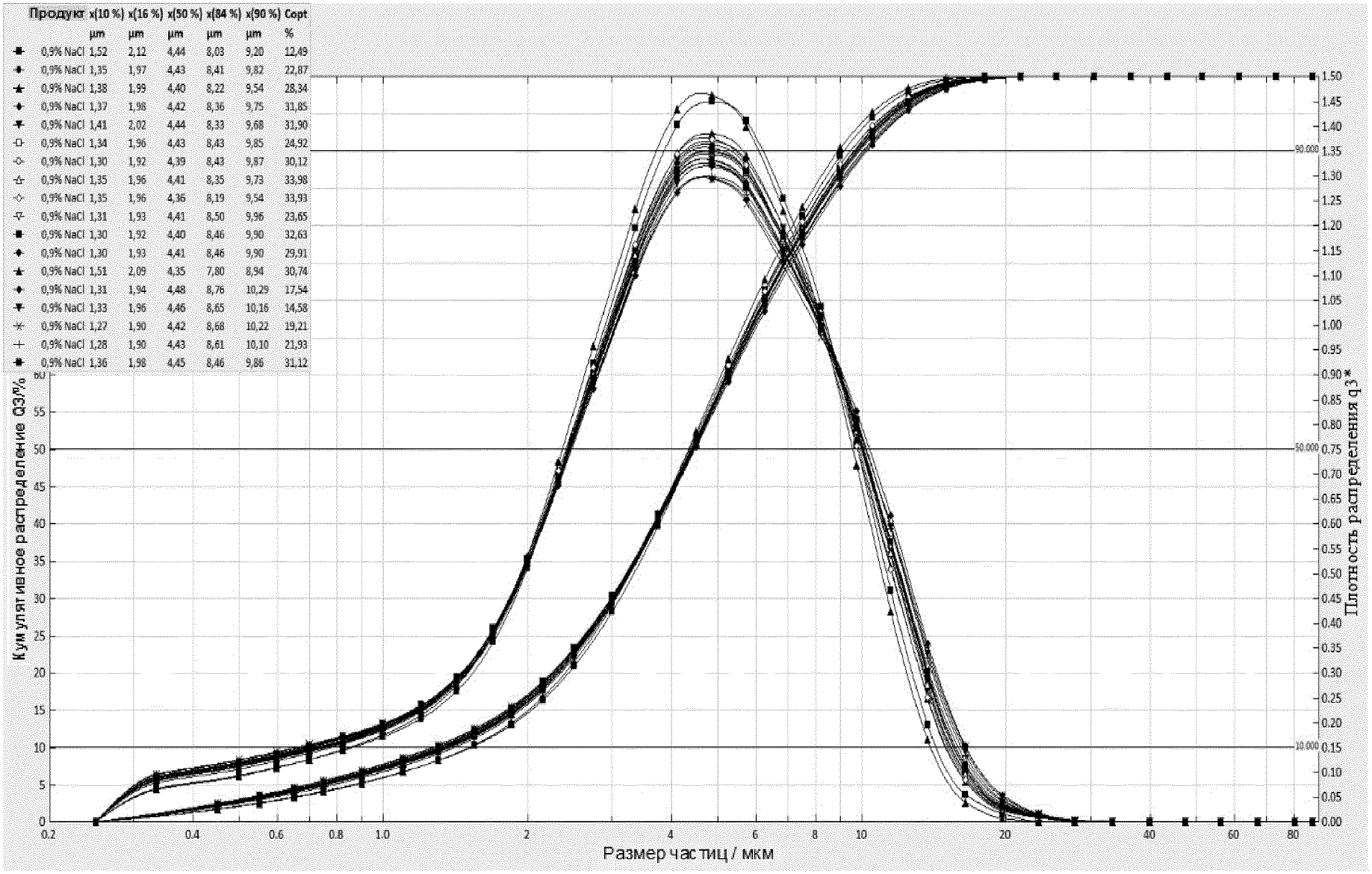

Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,42 1,90 3,65 5,88 6,60 10,60
0,9% NaCl 1,08 1,63 3,62 6,13 7,05 34,09
0,9% NaCl 1,16 1,71 3,62 6,06 6,93 41,80
0,9% NaCl 1,15 1,72 3,73 6,48 7,45 32,75
0,9% NaCl 1,14 1,69 3,64 6,14 7,07 42,18
0,9% NaCl 1,17 1,72 3,64 6,10 7,00 35,70
0,9% NaCl 1,13 1,70 3,72 6,47 7,42 26,06
0,9% NaCl 1,17 1,73 3,67 6,22 7,18 35,41
0,9% NaCl 1,12 1,67 3,63 6,25 7,28 40,24
0,9% NaCl 1,28 1,81 3,62 5,92 6,70 36,85
0,9% NaCl 1,13 1,70 3,76 6,64 7,67 17,98
0,9% NaCl 1,09 1,66 3,73 6,65 7,73 22,09
0,9% NaCl 1,15 1,72 3,73 6,50 7,48 21,03
0,9% NaCl 1,23 1,74 3,49 5,80 6,66 32,92
Cumulative distribution Q3 / %
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 5**

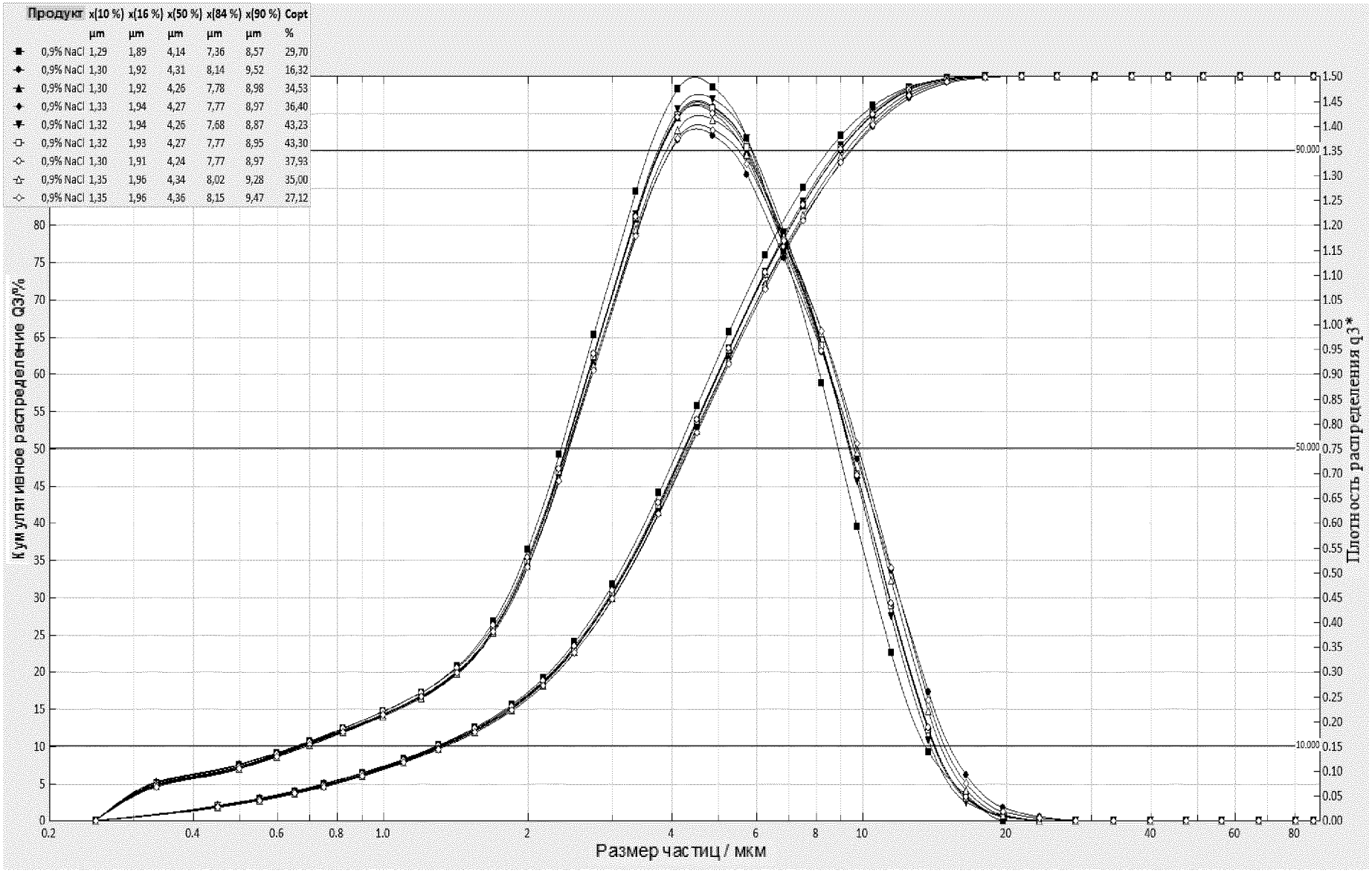



| Продукт | x(10 %) | x(16 %) | x(50 %) | x(84 %) | x(90 %) | Copt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | µm | µm | µm | µm | µm | % |
| 0,9% NaCl | 2,27 | 2,86 | 5,66 | 18,12 | 21,36 | 23,83 |
| 0,9% NaCl | 2,22 | 2,79 | 5,34 | 15,65 | 19,66 | 20,47 |
| 0,9% NaCl | 2,22 | 2,80 | 5,42 | 16,84 | 20,60 | 23,17 |
| 0,9% NaCl | 2,20 | 2,77 | 5,22 | 14,91 | 19,04 | 23,65 |
| 0,9% NaCl | 2,19 | 2,73 | 5,07 | 12,61 | 17,39 | 22,11 |
| 0,9% NaCl | 2,24 | 2,83 | 5,44 | 16,75 | 20,46 | 21,30 |
| 0,9% NaCl | 2,28 | 2,87 | 5,54 | 17,12 | 20,59 | 22,07 |
| 0,9% NaCl | 2,27 | 2,86 | 5,54 | 17,42 | 20,92 | 21,41 |
| 0,9% NaCl | 2,29 | 2,88 | 5,63 | 17,26 | 20,85 | 20,20 |
| 0,9% NaCl | 2,30 | 2,90 | 5,67 | 18,07 | 21,42 | 20,18 |
| 0,9% NaCl | 2,29 | 2,88 | 5,59 | 17,77 | 21,22 | 20,03 |
| 0,9% NaCl | 2,31 | 2,92 | 5,81 | 19,04 | 22,33 | 17,23 |
| 0,9% NaCl | 2,33 | 2,92 | 5,70 | 18,08 | 21,46 | 20,18 |
| 0,9% NaCl | 2,26 | 2,85 | 5,54 | 17,39 | 21,14 | 20,05 |
| 0,9% NaCl | 2,21 | 2,80 | 5,48 | 17,51 | 21,22 | 22,63 |
| 0,9% NaCl | 2,27 | 2,86 | 5,56 | 17,42 | 21,05 | 18,75 |
| 0,9% NaCl | 2,29 | 2,89 | 5,67 | 17,98 | 21,41 | 16,12 |
| 0,9% NaCl | 2,29 | 2,90 | 5,68 | 17,63 | 21,18 | 17,50 |
| 0,9% NaCl | 2,28 | 2,88 | 5,58 | 17,33 | 21,10 | 23,60 |
| 0,9% NaCl | 2,41 | 3,04 | 6,01 | 19,41 | 22,74 | 16,16 |
| 0,9% NaCl | 2,35 | 2,98 | 5,88 | 18,68 | 21,76 | 16,69 |
| 0,9% NaCl | 2,26 | 2,85 | 5,53 | 16,94 | 20,72 | 21,87 |
| 0,9% NaCl | 2,33 | 2,94 | 5,80 | 18,64 | 21,83 | 21,41 |
| 0,9% NaCl | 2,32 | 2,92 | 5,68 | 17,38 | 20,89 | 19,71 |
| 0,9% NaCl | 2,24 | 2,85 | 5,62 | 17,54 | 21,10 | 19,93 |
| 0,9% NaCl | 2,22 | 2,82 | 5,55 | 17,44 | 21,08 | 21,28 |
| 0,9% NaCl | 2,17 | 2,74 | 5,20 | 12,55 | 18,38 | 20,96 |
| 0,9% NaCl | 2,35 | 2,97 | 5,85 | 18,01 | 21,28 | 20,63 |
| 0,9% NaCl | 2,39 | 3,01 | 5,96 | 18,43 | 21,63 | 18,05 |
| 0,9% NaCl | 2,47 | 3,10 | 6,19 | 18,73 | 21,76 | 16,48 |
| 0,9% NaCl | 2,34 | 2,98 | 5,90 | 17,73 | 20,97 | 16,40 |
| 0,9% NaCl | 2,38 | 3,03 | 6,03 | 18,90 | 22,07 | 15,95 |
| 0,9% NaCl | 2,41 | 3,07 | 6,27 | 19,42 | 22,68 | 11,58 |
| 0,9% NaCl | 2,49 | 3,13 | 6,40 | 19,48 | 22,55 | 16,19 |
| 0,9% NaCl | 2,36 | 2,99 | 6,16 | 19,79 | 23,28 | 17,39 |

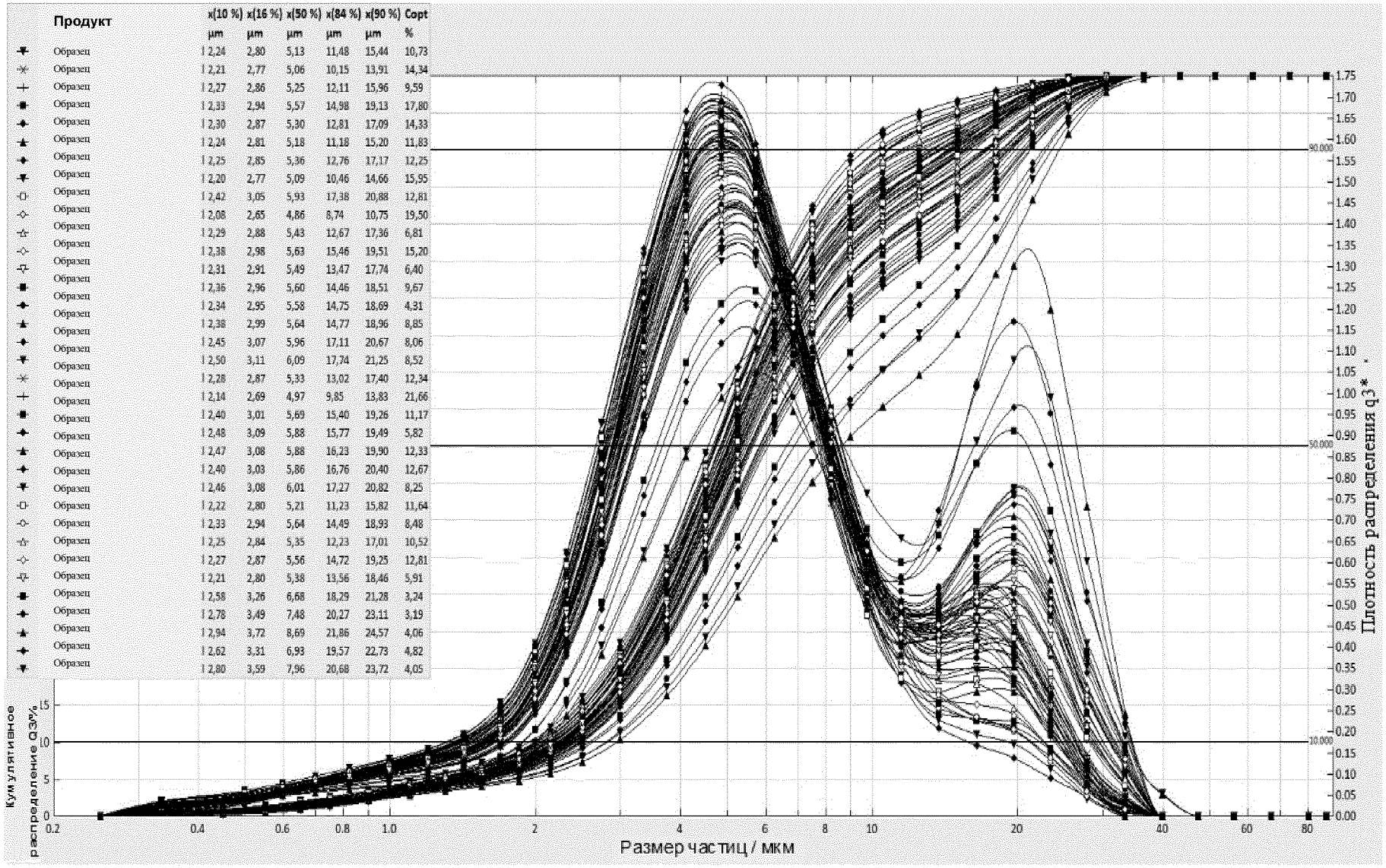
**Фиг. 6**


Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,52 2,12 4,44 8,03 9,20 12,49
0,9% NaCl 1,35 1,97 4,43 8,41 9,82 22,87
0,9% NaCl 1,38 1,99 4,40 8,22 9,54 28,34
0,9% NaCl 1,37 1,98 4,42 8,36 9,75 31,85
0,9% NaCl 1,41 2,02 4,44 8,33 9,68 31,90
0,9% NaCl 1,34 1,96 4,43 8,43 9,85 24,92
0,9% NaCl 1,30 1,92 4,39 8,43 9,87 30,12
0,9% NaCl 1,35 1,96 4,41 8,35 9,73 33,98
0,9% NaCl 1,35 1,96 4,36 8,19 9,54 33,93
0,9% NaCl 1,31 1,93 4,41 8,50 9,96 23,65
0,9% NaCl 1,30 1,92 4,40 8,46 9,90 32,63
0,9% NaCl 1,30 1,93 4,41 8,46 9,90 29,91
0,9% NaCl 1,51 2,09 4,35 7,80 8,94 30,74
0,9% NaCl 1,31 1,94 4,48 8,76 10,29 17,54
0,9% NaCl 1,33 1,96 4,46 8,65 10,16 14,58
0,9% NaCl 1,27 1,90 4,42 8,68 10,22 19,21
0,9% NaCl 1,28 1,90 4,43 8,61 10,10 21,93
0,9% NaCl 1,36 1,98 4,45 8,46 9,86 31,12
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

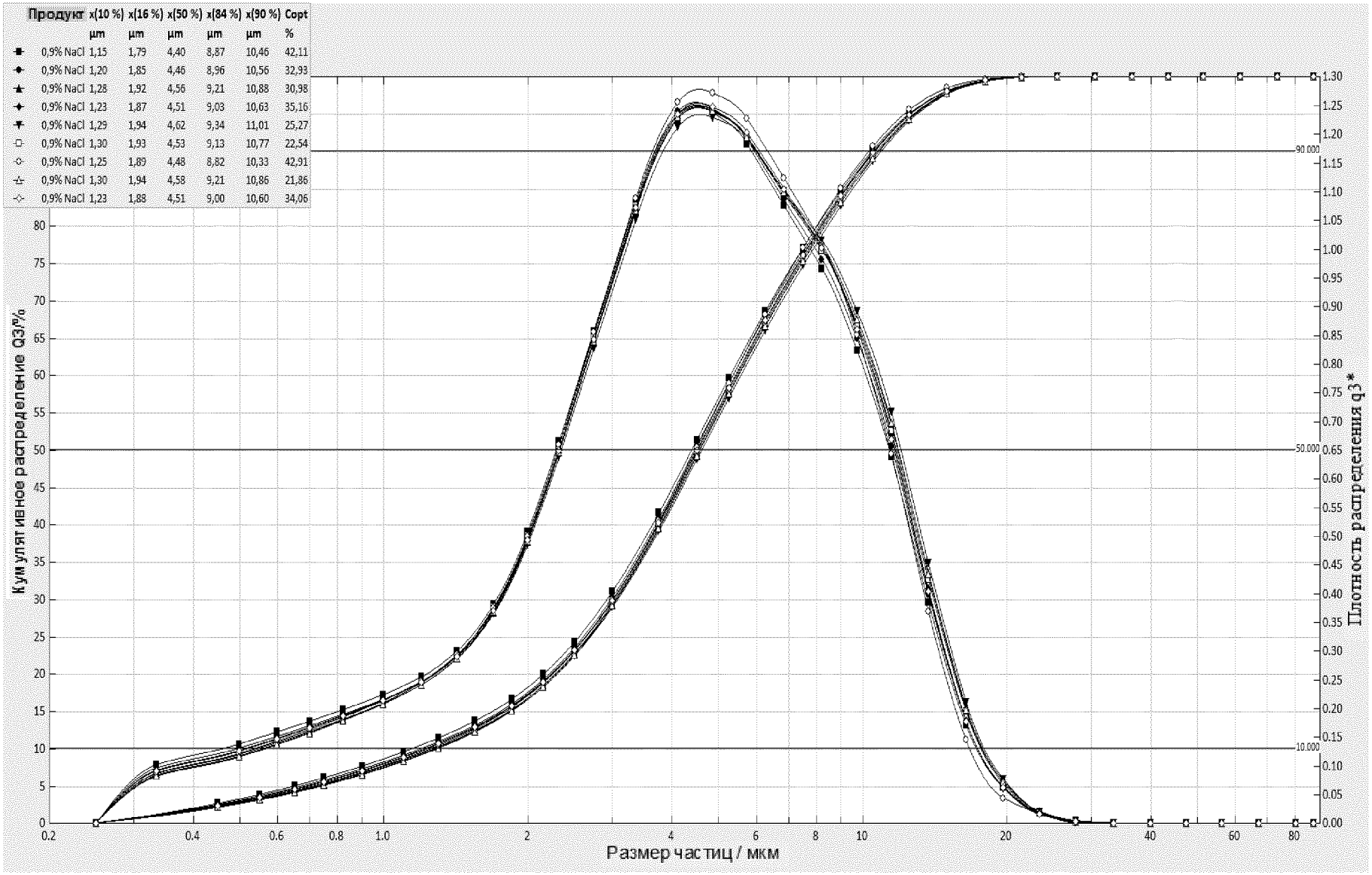
**Фиг. 7**


Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,29 1,89 4,14 7,36 8,57 29,70
0,9% NaCl 1,30 1,92 4,31 8,14 9,52 16,32
0,9% NaCl 1,30 1,92 4,26 7,78 8,98 34,53
0,9% NaCl 1,33 1,94 4,27 7,77 8,97 36,40
0,9% NaCl 1,32 1,94 4,26 7,68 8,87 43,23
0,9% NaCl 1,32 1,93 4,27 7,77 8,95 43,30
0,9% NaCl 1,30 1,91 4,24 7,77 8,97 37,93
0,9% NaCl 1,35 1,96 4,34 8,02 9,28 35,00
0,9% NaCl 1,35 1,96 4,36 8,15 9,47 27,12
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

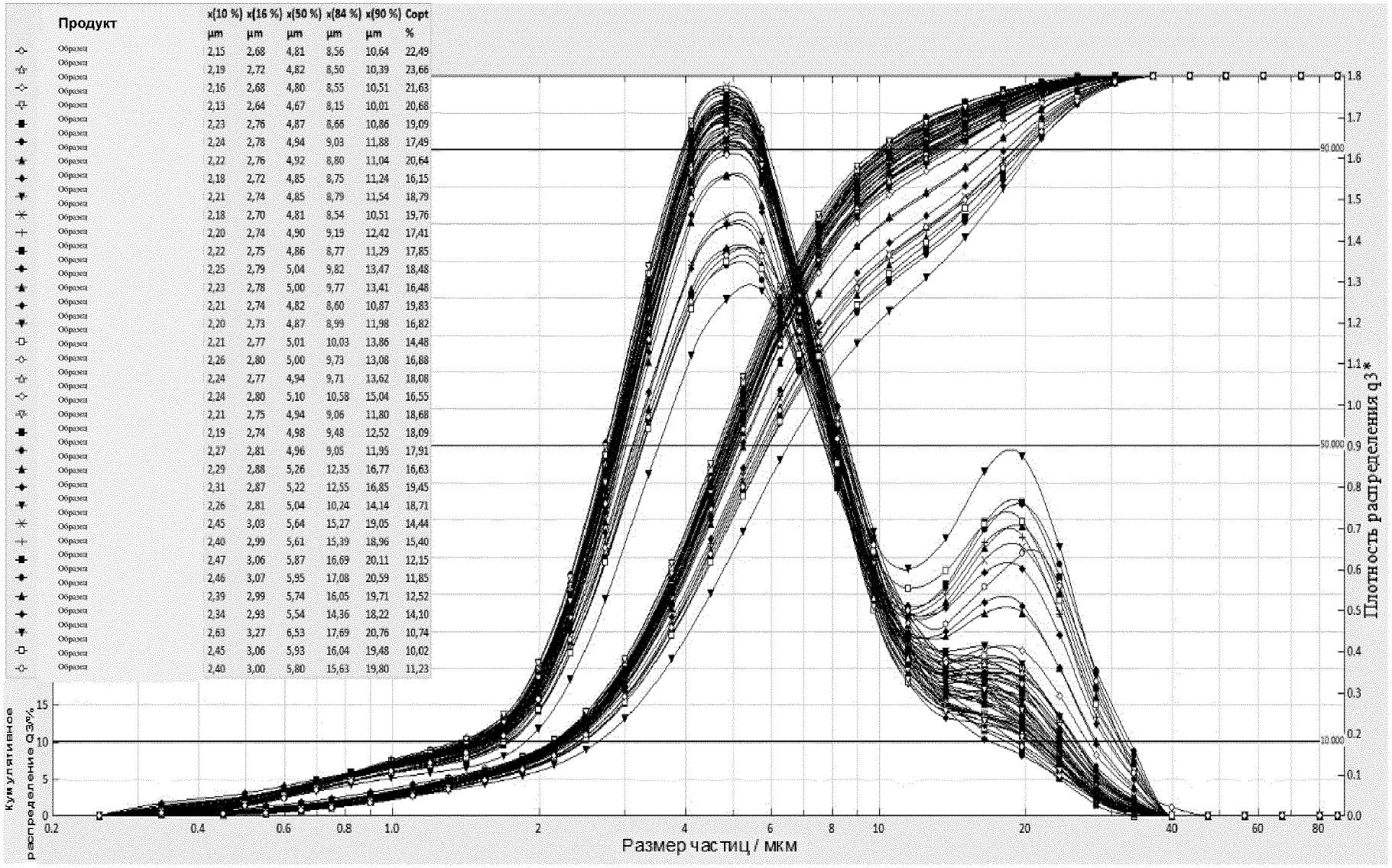
**Фиг. 8**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Сорт %
Образец 2,24 2,80 5,13 11,48 15,44 10,73
Образец 2,21 2,77 5,06 10,15 13,91 14,34
Образец 2,27 2,86 5,25 12,11 15,96 9,59
Образец 2,33 2,94 5,57 14,98 19,13 17,80
Образец 2,30 2,87 5,30 12,81 17,09 14,33
Образец 2,24 2,81 5,18 11,18 15,20 11,83
Образец 2,25 2,85 5,36 12,76 17,17 12,25
Образец 2,20 2,77 5,09 10,46 14,66 15,95
Образец 2,42 3,05 5,93 17,38 20,88 12,81
Образец 2,08 2,65 4,86 8,74 10,75 19,50
Образец 2,29 2,88 5,43 12,67 17,36 6,81
Образец 2,38 2,98 5,63 15,46 19,51 15,20
Образец 2,31 2,91 5,49 13,47 17,74 6,40
Образец 2,36 2,96 5,60 14,46 18,51 9,67
Образец 2,34 2,95 5,58 14,75 18,69 4,31
Образец 2,38 2,99 5,64 14,77 18,96 8,85
Образец 2,45 3,07 5,96 17,11 20,67 8,06
Образец 2,50 3,11 6,09 17,74 21,25 8,52
Образец 2,28 2,87 5,33 13,02 17,40 12,34
Образец 2,14 2,69 4,97 9,85 13,83 21,66
Образец 2,40 3,01 5,69 15,40 19,26 11,17
Образец 2,48 3,09 5,88 15,77 19,49 5,82
Образец 2,47 3,08 5,88 16,23 19,90 12,33
Образец 2,40 3,03 5,86 16,76 20,40 12,67
Образец 2,46 3,08 6,01 17,27 20,82 8,25
Образец 2,22 2,80 5,21 11,23 15,82 11,64
Образец 2,33 2,94 5,64 14,49 18,93 8,48
Образец 2,25 2,84 5,35 12,23 17,01 10,52
Образец 2,27 2,87 5,56 14,72 19,25 12,81
Образец 2,21 2,80 5,38 13,56 18,46 5,91
Образец 2,58 3,26 6,68 18,29 21,28 3,24
Образец 2,78 3,49 7,48 20,27 23,11 3,19
Образец 2,94 3,72 8,69 21,86 24,57 4,06
Образец 2,62 3,31 6,93 19,57 22,73 4,82
Образец 2,80 3,59 7,96 20,68 23,72 4,05
Кумулятивное распределение Q3 %
Размер частиц / мкм
Плотность распределения q3*

**Фиг. 9**

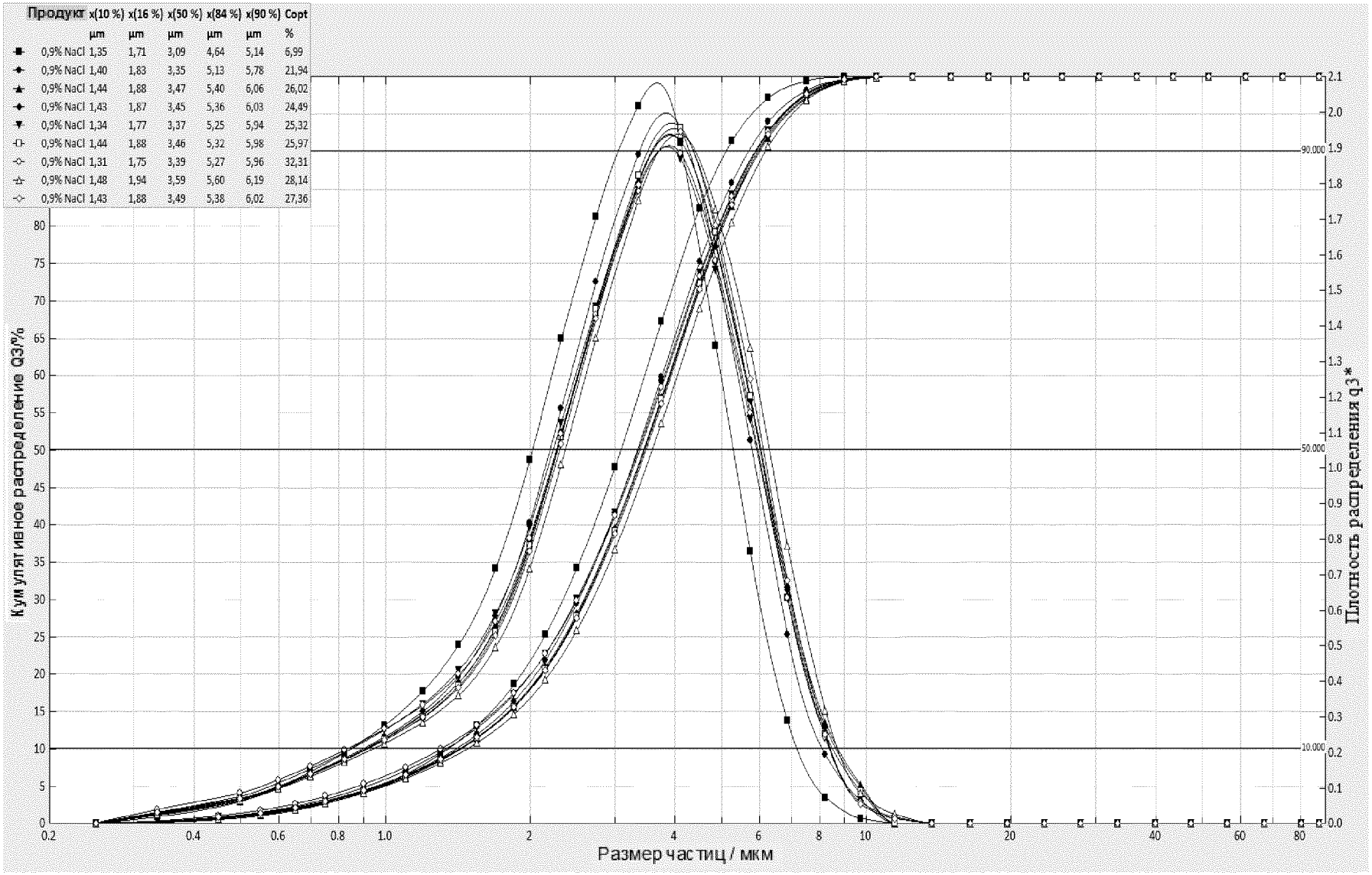

Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,15 1,79 4,40 8,87 10,46 42,11
0,9% NaCl 1,20 1,85 4,46 8,96 10,56 32,93
0,9% NaCl 1,28 1,92 4,56 9,21 10,88 30,98
0,9% NaCl 1,23 1,87 4,51 9,03 10,63 35,16
0,9% NaCl 1,29 1,94 4,62 9,34 11,01 25,27
0,9% NaCl 1,30 1,93 4,53 9,13 10,77 22,54
0,9% NaCl 1,25 1,89 4,48 8,82 10,33 42,91
0,9% NaCl 1,30 1,94 4,58 9,21 10,86 21,86
0,9% NaCl 1,23 1,88 4,51 9,00 10,60 34,06
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 10**

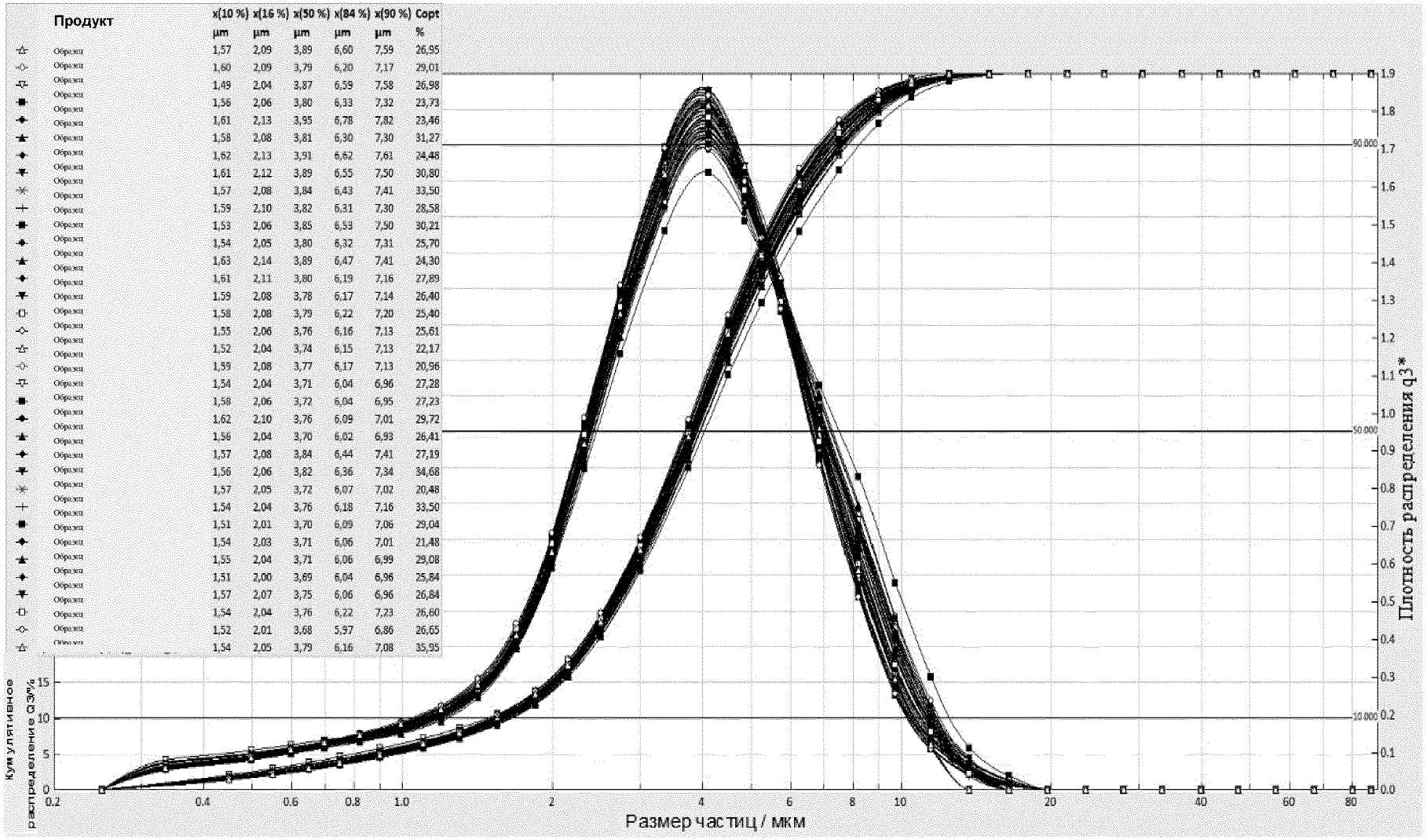



| Продукт | x(10 %) | x(16 %) | x(50 %) | x(84 %) | x(90 %) | Copt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | µm | µm | µm | µm | µm | % |
| Образец | 2,15 | 2,68 | 4,81 | 8,56 | 10,64 | 22,49 |
| Образец | 2,19 | 2,72 | 4,82 | 8,50 | 10,39 | 23,66 |
| Образец | 2,16 | 2,68 | 4,80 | 8,55 | 10,51 | 21,63 |
| Образец | 2,13 | 2,64 | 4,67 | 8,15 | 10,01 | 20,68 |
| Образец | 2,23 | 2,76 | 4,87 | 8,66 | 10,86 | 19,09 |
| Образец | 2,24 | 2,78 | 4,94 | 9,03 | 11,88 | 17,49 |
| Образец | 2,22 | 2,76 | 4,92 | 8,80 | 11,04 | 20,64 |
| Образец | 2,18 | 2,72 | 4,85 | 8,75 | 11,24 | 16,15 |
| Образец | 2,21 | 2,74 | 4,85 | 8,79 | 11,54 | 18,79 |
| Образец | 2,18 | 2,70 | 4,81 | 8,54 | 10,51 | 19,76 |
| Образец | 2,20 | 2,74 | 4,90 | 9,19 | 12,42 | 17,41 |
| Образец | 2,22 | 2,75 | 4,86 | 8,77 | 11,29 | 17,85 |
| Образец | 2,25 | 2,79 | 5,04 | 9,82 | 13,47 | 18,48 |
| Образец | 2,23 | 2,78 | 5,00 | 9,77 | 13,41 | 16,48 |
| Образец | 2,21 | 2,74 | 4,82 | 8,60 | 10,87 | 19,83 |
| Образец | 2,20 | 2,73 | 4,87 | 8,99 | 11,98 | 16,82 |
| Образец | 2,21 | 2,77 | 5,01 | 10,03 | 13,86 | 14,48 |
| Образец | 2,26 | 2,80 | 5,00 | 9,73 | 13,08 | 16,88 |
| Образец | 2,24 | 2,77 | 4,94 | 9,71 | 13,62 | 18,08 |
| Образец | 2,24 | 2,80 | 5,10 | 10,58 | 15,04 | 16,55 |
| Образец | 2,21 | 2,75 | 4,94 | 9,06 | 11,80 | 18,68 |
| Образец | 2,19 | 2,74 | 4,98 | 9,48 | 12,52 | 18,09 |
| Образец | 2,27 | 2,81 | 4,96 | 9,05 | 11,95 | 17,91 |
| Образец | 2,29 | 2,88 | 5,26 | 12,35 | 16,77 | 16,63 |
| Образец | 2,31 | 2,87 | 5,22 | 12,55 | 16,85 | 19,45 |
| Образец | 2,26 | 2,81 | 5,04 | 10,24 | 14,14 | 18,71 |
| Образец | 2,45 | 3,03 | 5,64 | 15,27 | 19,05 | 14,44 |
| Образец | 2,40 | 2,99 | 5,61 | 15,39 | 18,96 | 15,40 |
| Образец | 2,47 | 3,06 | 5,87 | 16,69 | 20,11 | 12,15 |
| Образец | 2,46 | 3,07 | 5,95 | 17,08 | 20,59 | 11,85 |
| Образец | 2,39 | 2,99 | 5,74 | 16,05 | 19,71 | 12,52 |
| Образец | 2,34 | 2,93 | 5,54 | 14,36 | 18,22 | 14,10 |
| Образец | 2,63 | 3,27 | 6,53 | 17,69 | 20,76 | 10,74 |
| Образец | 2,45 | 3,06 | 5,93 | 16,04 | 19,48 | 10,02 |
| Образец | 2,40 | 3,00 | 5,80 | 15,63 | 19,80 | 11,23 |

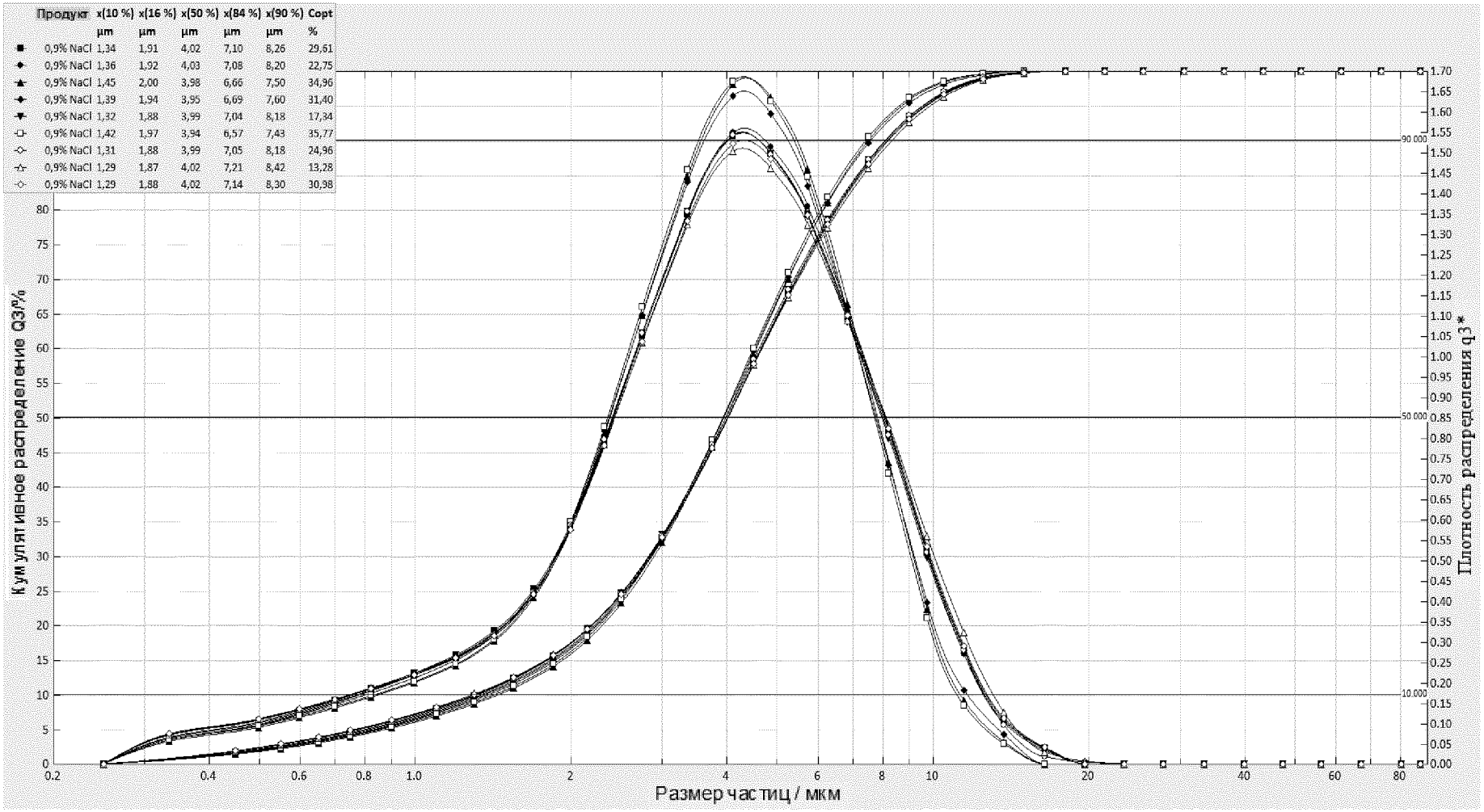
**Фиг. 11**


Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,35 1,71 3,09 4,64 5,14 6,99
0,9% NaCl 1,40 1,83 3,35 5,13 5,78 21,94
0,9% NaCl 1,44 1,88 3,47 5,40 6,06 26,02
0,9% NaCl 1,43 1,87 3,45 5,36 6,03 24,49
0,9% NaCl 1,34 1,77 3,37 5,25 5,94 25,32
0,9% NaCl 1,44 1,88 3,46 5,32 5,98 25,97
0,9% NaCl 1,31 1,75 3,39 5,27 5,96 32,31
0,9% NaCl 1,48 1,94 3,59 5,60 6,19 28,14
0,9% NaCl 1,43 1,88 3,49 5,38 6,02 27,36
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

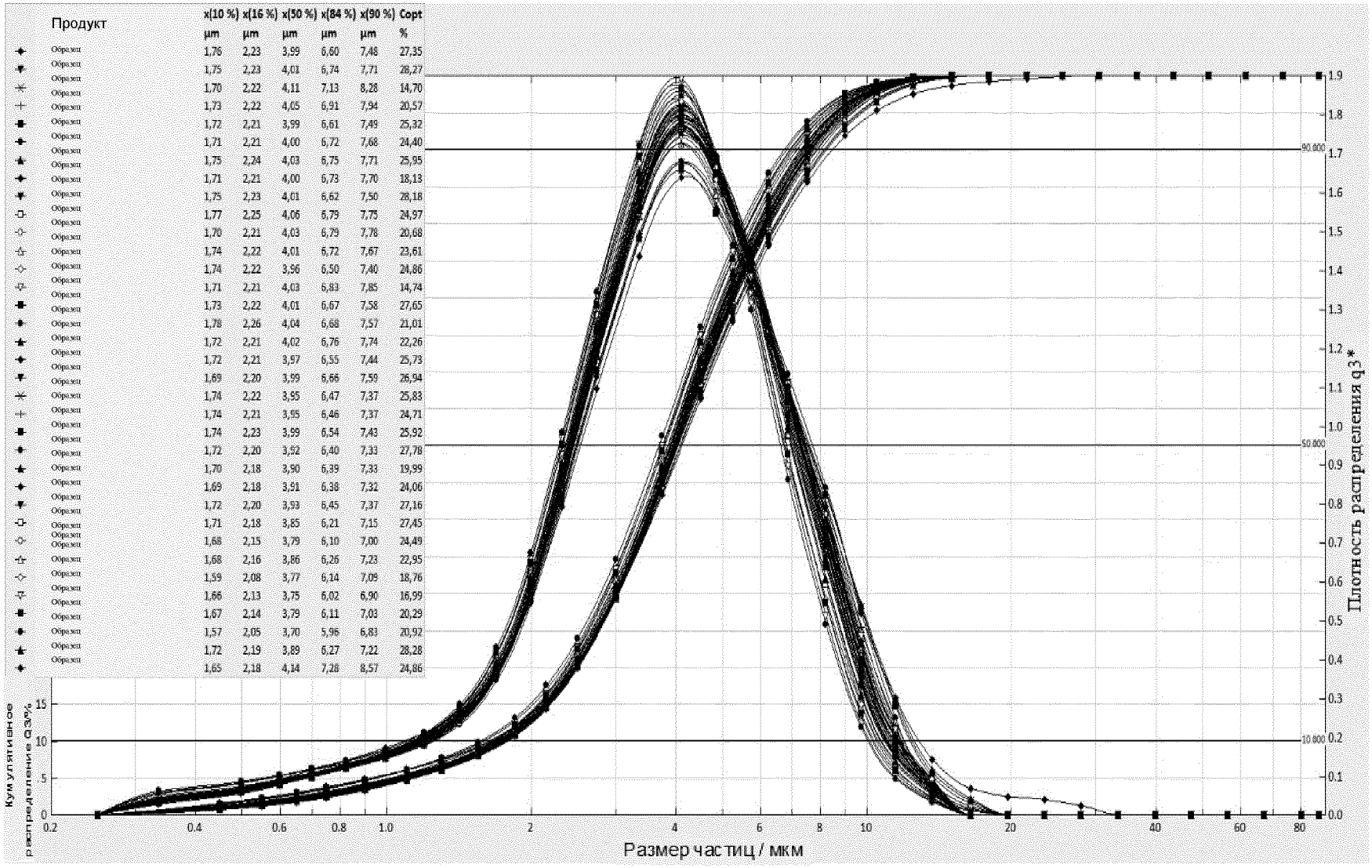
**Фиг. 12**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,57 2,09 3,89 6,60 7,59 26,95
Образец 1,60 2,09 3,79 6,20 7,17 29,01
Образец 1,49 2,04 3,87 6,59 7,58 26,98
Образец 1,56 2,06 3,80 6,33 7,32 23,73
Образец 1,61 2,13 3,95 6,78 7,82 23,46
Образец 1,58 2,08 3,81 6,30 7,30 31,27
Образец 1,62 2,13 3,91 6,62 7,61 24,48
Образец 1,61 2,12 3,89 6,55 7,50 30,80
Образец 1,57 2,08 3,84 6,43 7,41 33,50
Образец 1,59 2,10 3,82 6,31 7,30 28,58
Образец 1,53 2,06 3,85 6,53 7,50 30,21
Образец 1,54 2,05 3,80 6,32 7,31 25,70
Образец 1,63 2,14 3,89 6,47 7,41 24,30
Образец 1,61 2,11 3,80 6,19 7,16 27,89
Образец 1,59 2,08 3,78 6,17 7,14 26,40
Образец 1,58 2,08 3,79 6,22 7,20 25,40
Образец 1,55 2,06 3,76 6,16 7,13 25,61
Образец 1,52 2,04 3,74 6,15 7,13 22,17
Образец 1,59 2,08 3,77 6,17 7,13 20,96
Образец 1,54 2,04 3,71 6,04 6,96 27,28
Образец 1,58 2,06 3,72 6,04 6,95 27,23
Образец 1,62 2,10 3,76 6,09 7,01 29,72
Образец 1,56 2,04 3,70 6,02 6,93 26,41
Образец 1,57 2,08 3,84 6,44 7,41 27,19
Образец 1,56 2,06 3,82 6,36 7,34 34,68
Образец 1,57 2,05 3,72 6,07 7,02 20,48
Образец 1,54 2,04 3,76 6,18 7,16 33,50
Образец 1,51 2,01 3,70 6,09 7,06 29,04
Образец 1,54 2,03 3,71 6,06 7,01 21,48
Образец 1,55 2,04 3,71 6,06 6,99 29,08
Образец 1,51 2,00 3,69 6,04 6,96 25,84
Образец 1,57 2,07 3,75 6,06 6,96 26,84
Образец 1,54 2,04 3,76 6,22 7,23 26,60
Образец 1,52 2,01 3,68 5,97 6,86 26,65
Образец 1,54 2,05 3,79 6,16 7,08 35,95
Кумулятивное распределение Q3 %
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

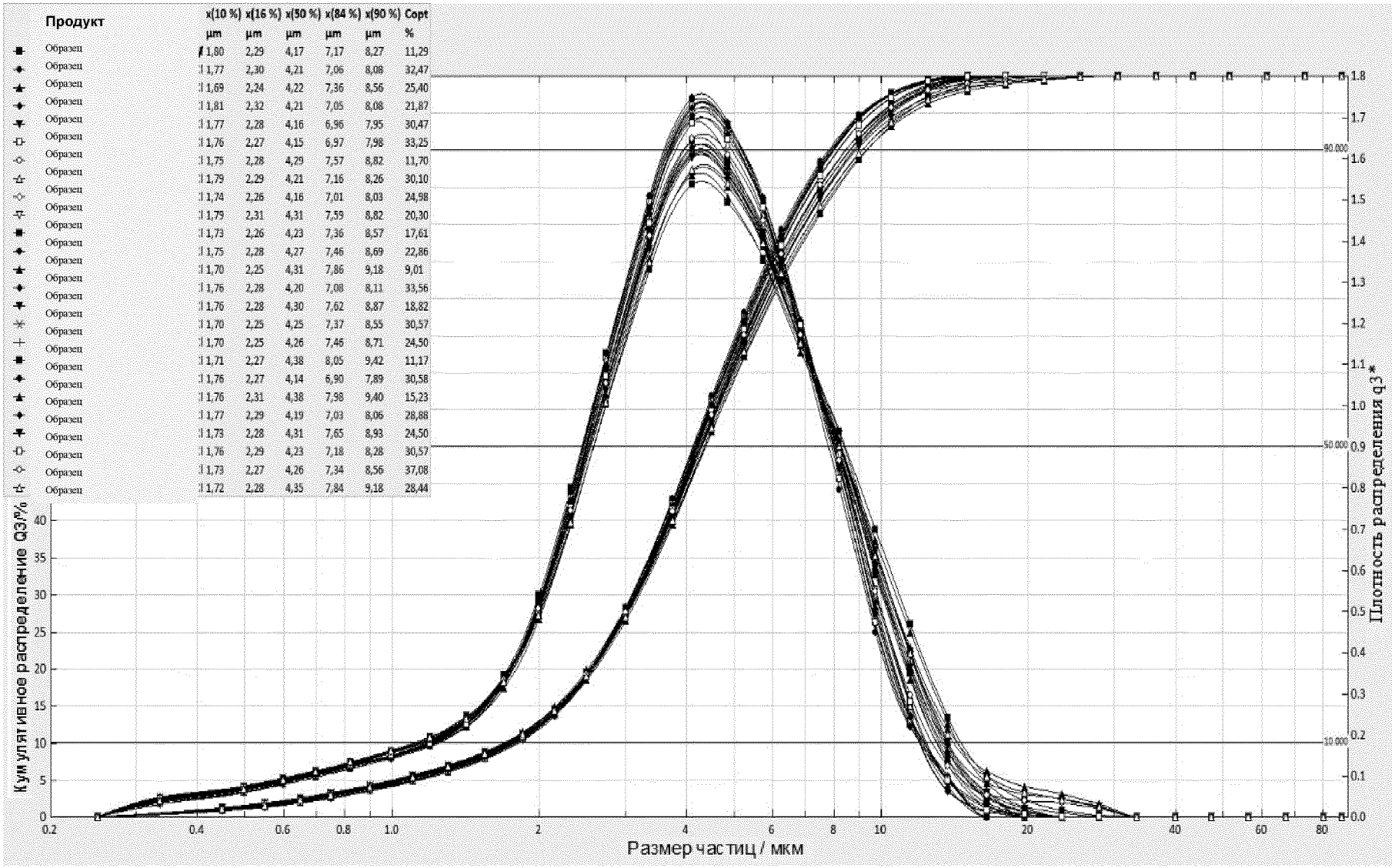
**Фиг. 13**


Продукт x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,34 1,91 4,02 7,10 8,26 29,61
0,9% NaCl 1,36 1,92 4,03 7,08 8,20 22,75
0,9% NaCl 1,45 2,00 3,98 6,66 7,50 34,96
0,9% NaCl 1,39 1,94 3,95 6,69 7,60 31,40
0,9% NaCl 1,32 1,88 3,99 7,04 8,18 17,34
0,9% NaCl 1,42 1,97 3,94 6,57 7,43 35,77
0,9% NaCl 1,31 1,88 3,99 7,05 8,18 24,96
0,9% NaCl 1,29 1,87 4,02 7,21 8,42 13,28
0,9% NaCl 1,29 1,88 4,02 7,14 8,30 30,98
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

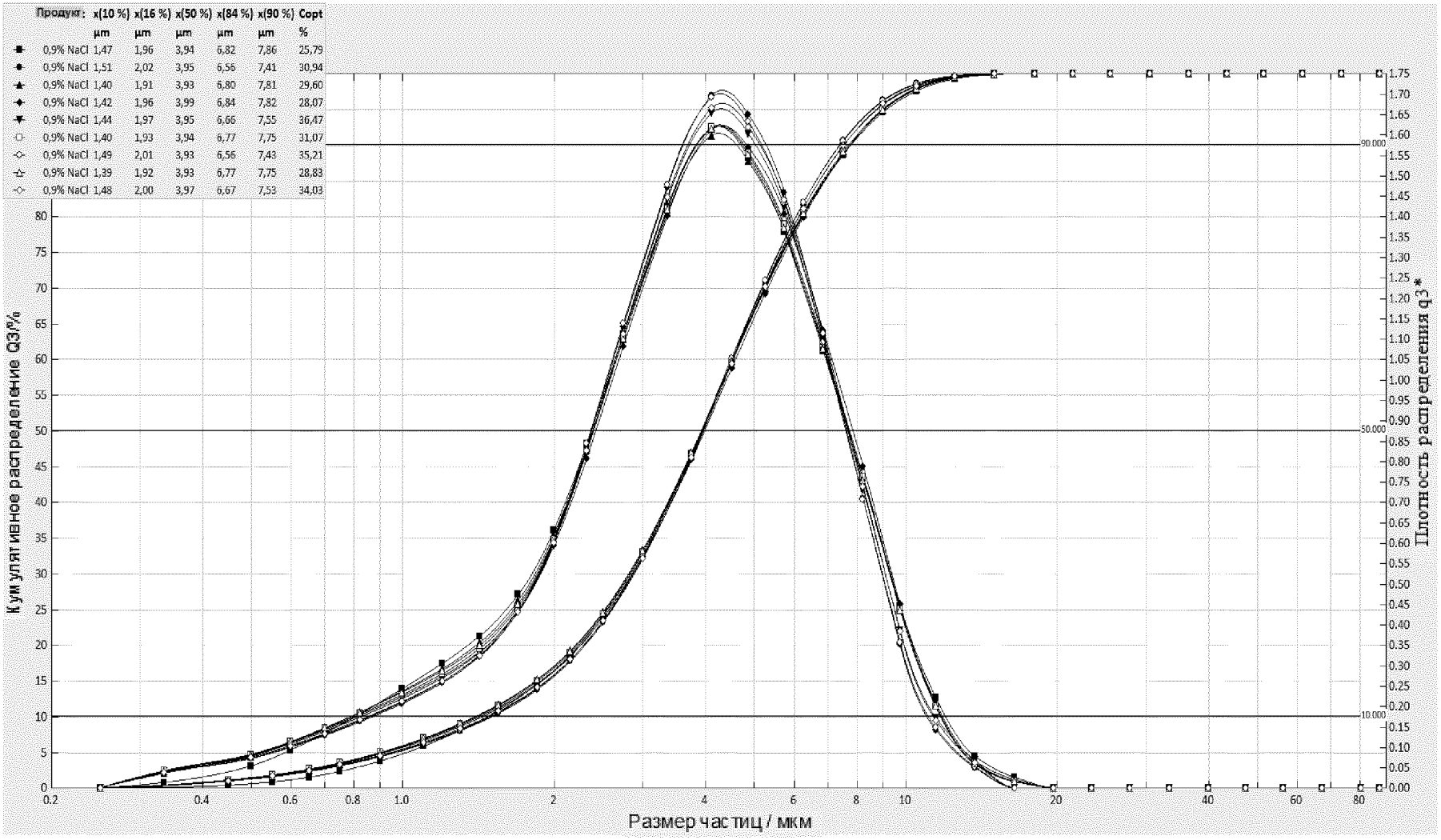
**Фиг. 14**


Продукт
x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
Образец 1,76 2,23 3,99 6,60 7,48 27,35
Образец 1,75 2,23 4,01 6,74 7,71 28,27
Образец 1,70 2,22 4,11 7,13 8,28 14,70
Образец 1,73 2,22 4,05 6,91 7,94 20,57
Образец 1,72 2,21 3,99 6,61 7,49 25,32
Образец 1,71 2,21 4,00 6,72 7,68 24,40
Образец 1,75 2,24 4,03 6,75 7,71 25,95
Образец 1,71 2,21 4,00 6,73 7,70 18,13
Образец 1,75 2,23 4,01 6,62 7,50 28,18
Образец 1,77 2,25 4,06 6,79 7,75 24,97
Образец 1,70 2,21 4,03 6,79 7,78 20,68
Образец 1,74 2,22 4,01 6,72 7,67 23,61
Образец 1,74 2,22 3,96 6,50 7,40 24,86
Образец 1,71 2,21 4,03 6,83 7,85 14,74
Образец 1,73 2,22 4,01 6,67 7,58 27,65
Образец 1,78 2,26 4,04 6,68 7,57 21,01
Образец 1,72 2,21 4,02 6,76 7,74 22,26
Образец 1,72 2,21 3,97 6,55 7,44 25,73
Образец 1,69 2,20 3,99 6,66 7,59 26,94
Образец 1,74 2,22 3,95 6,47 7,37 25,83
Образец 1,74 2,21 3,95 6,46 7,37 24,71
Образец 1,74 2,23 3,99 6,54 7,43 25,92
Образец 1,72 2,20 3,92 6,40 7,33 27,78
Образец 1,70 2,18 3,90 6,39 7,33 19,99
Образец 1,69 2,18 3,91 6,38 7,32 24,06
Образец 1,72 2,20 3,93 6,45 7,37 27,16
Образец 1,71 2,18 3,85 6,21 7,15 27,45
Образец 1,68 2,15 3,79 6,10 7,00 24,49
Образец 1,68 2,16 3,86 6,26 7,23 22,95
Образец 1,59 2,08 3,77 6,14 7,09 18,76
Образец 1,66 2,13 3,75 6,02 6,90 16,99
Образец 1,67 2,14 3,79 6,11 7,03 20,29
Образец 1,57 2,05 3,70 5,96 6,83 20,92
Образец 1,72 2,19 3,89 6,27 7,22 28,28
Образец 1,65 2,18 4,14 7,28 8,57 24,86
Кумулятивное распределение Q3*%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

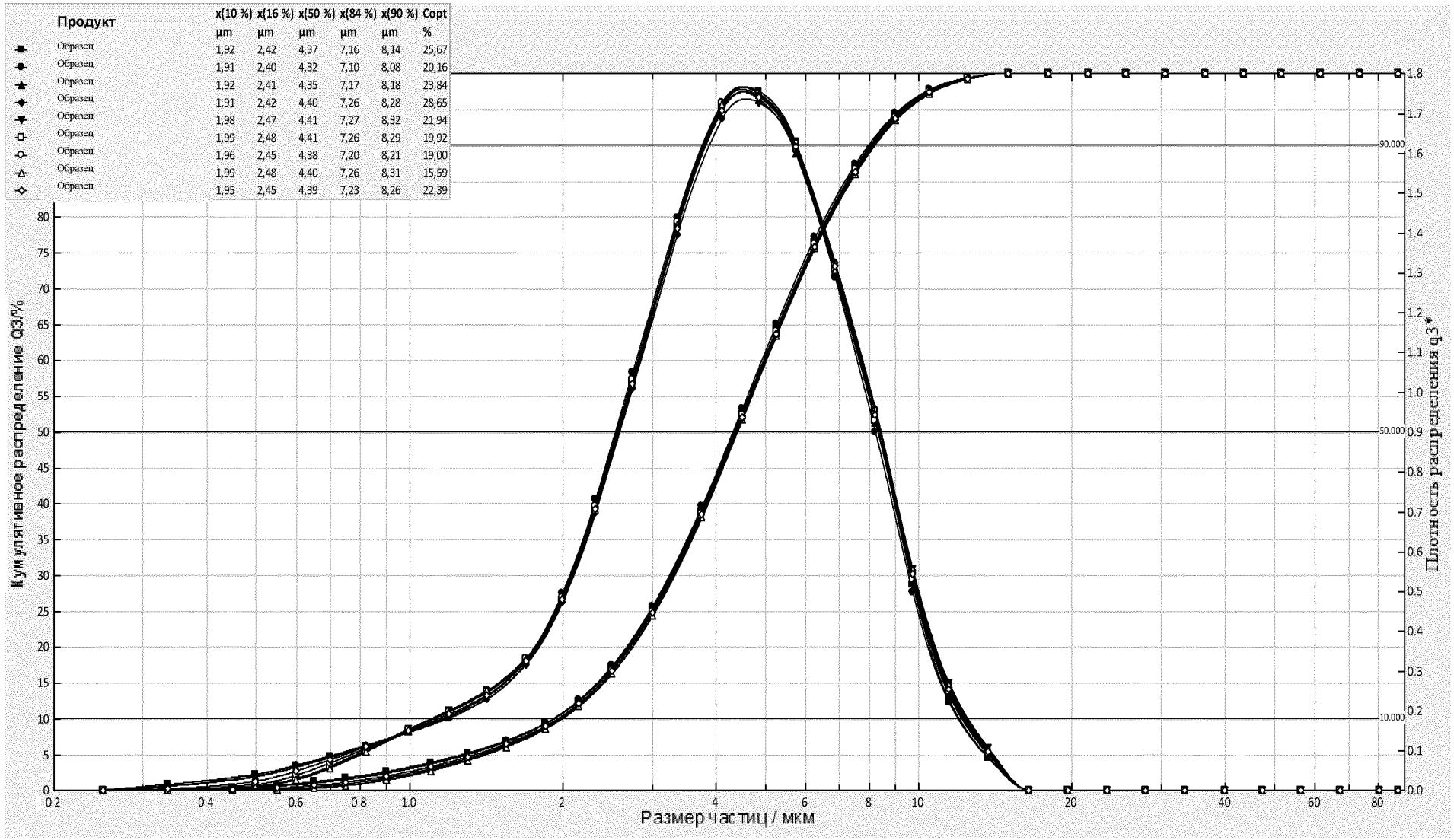
**Фиг. 15**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,80 2,29 4,17 7,17 8,27 11,29
Образец 1,77 2,30 4,21 7,06 8,08 32,47
Образец 1,69 2,24 4,22 7,36 8,56 25,40
Образец 1,81 2,32 4,21 7,05 8,08 21,87
Образец 1,77 2,28 4,16 6,96 7,95 30,47
Образец 1,76 2,27 4,15 6,97 7,98 33,25
Образец 1,75 2,28 4,29 7,57 8,82 11,70
Образец 1,79 2,29 4,21 7,16 8,26 30,10
Образец 1,74 2,26 4,16 7,01 8,03 24,98
Образец 1,79 2,31 4,31 7,59 8,82 20,30
Образец 1,73 2,26 4,23 7,36 8,57 17,61
Образец 1,75 2,28 4,27 7,46 8,69 22,86
Образец 1,70 2,25 4,31 7,86 9,18 9,01
Образец 1,76 2,28 4,20 7,08 8,11 33,56
Образец 1,76 2,28 4,30 7,62 8,87 18,82
Образец 1,70 2,25 4,25 7,37 8,55 30,57
Образец 1,70 2,25 4,26 7,46 8,71 24,50
Образец 1,71 2,27 4,38 8,05 9,42 11,17
Образец 1,76 2,27 4,14 6,90 7,89 30,58
Образец 1,76 2,31 4,38 7,98 9,40 15,23
Образец 1,77 2,29 4,19 7,03 8,06 28,88
Образец 1,73 2,28 4,31 7,65 8,93 24,50
Образец 1,76 2,29 4,23 7,18 8,28 30,57
Образец 1,73 2,27 4,26 7,34 8,56 37,08
Образец 1,72 2,28 4,35 7,84 9,18 28,44
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 16**

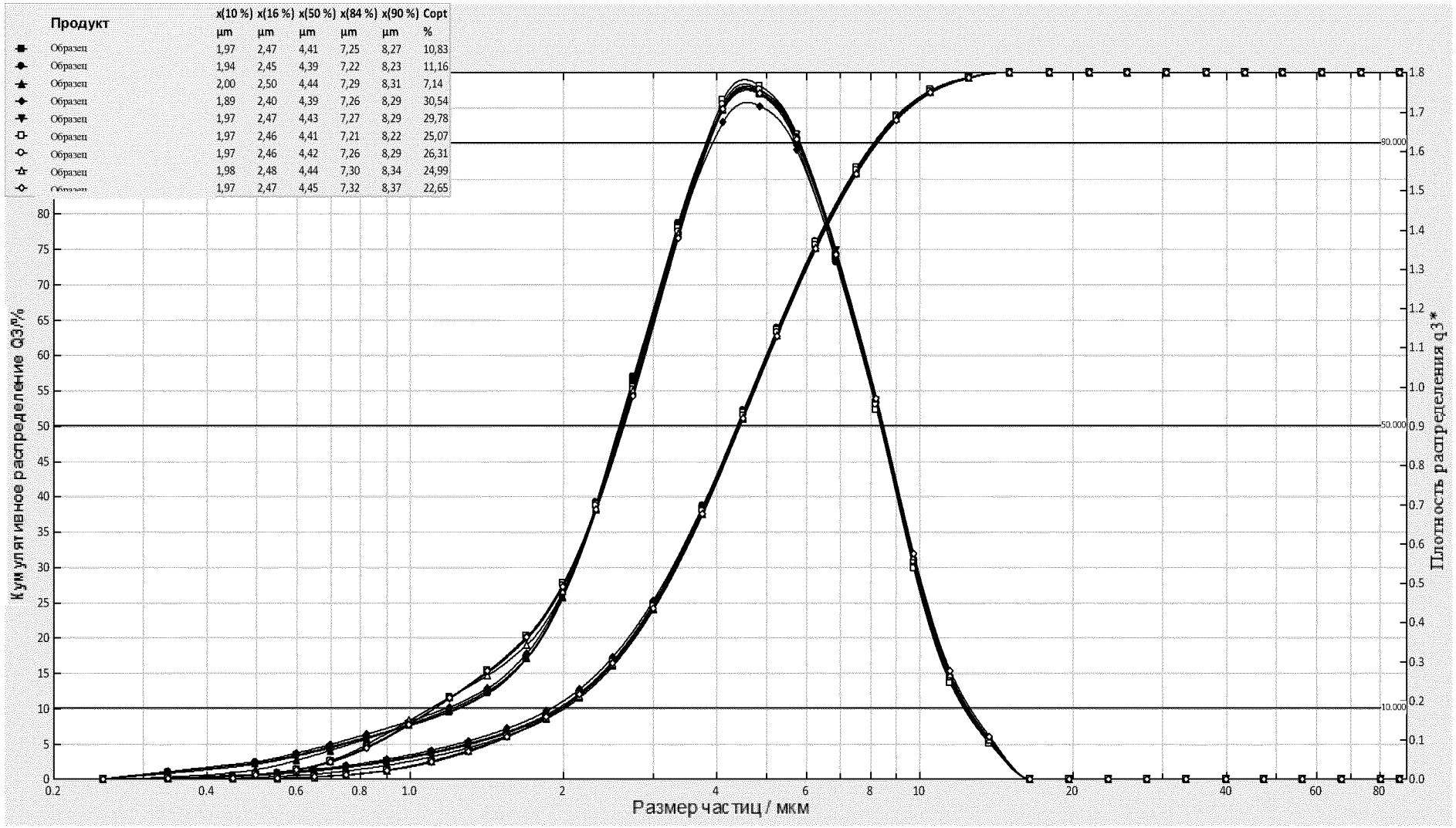

Продукт: x(10 %) x(16 %) x(50 %) x(84 %) x(90 %) Copt
µm µm µm µm µm %
0,9% NaCl 1,47 1,96 3,94 6,82 7,86 25,79
0,9% NaCl 1,51 2,02 3,95 6,56 7,41 30,94
0,9% NaCl 1,40 1,91 3,93 6,80 7,81 29,60
0,9% NaCl 1,42 1,96 3,99 6,84 7,82 28,07
0,9% NaCl 1,44 1,97 3,95 6,66 7,55 36,47
0,9% NaCl 1,40 1,93 3,94 6,77 7,75 31,07
0,9% NaCl 1,49 2,01 3,93 6,56 7,43 35,21
0,9% NaCl 1,39 1,92 3,93 6,77 7,75 28,83
0,9% NaCl 1,48 2,00 3,97 6,67 7,53 34,03
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 17a**

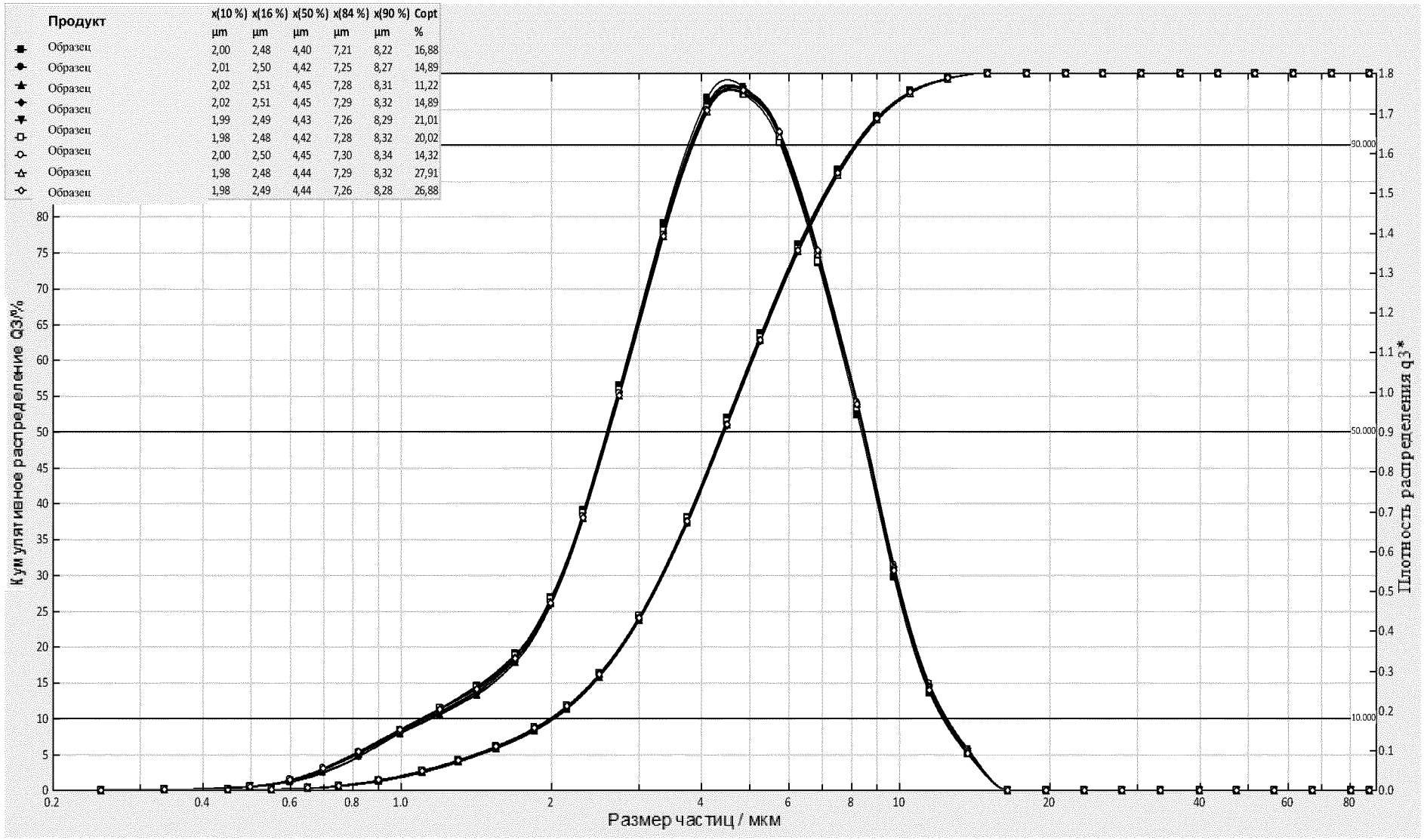



| x(10 %) µm | x(16 %) µm | x(50 %) µm | x(84 %) µm | x(90 %) µm | Copt % |
|---|---|---|---|---|---|
| 1,92 | 2,42 | 4,37 | 7,16 | 8,14 | 25,67 |
| 1,91 | 2,40 | 4,32 | 7,10 | 8,08 | 20,16 |
| 1,92 | 2,41 | 4,35 | 7,17 | 8,18 | 23,84 |
| 1,91 | 2,42 | 4,40 | 7,26 | 8,28 | 28,65 |
| 1,98 | 2,47 | 4,41 | 7,27 | 8,32 | 21,94 |
| 1,99 | 2,48 | 4,41 | 7,26 | 8,29 | 19,92 |
| 1,96 | 2,45 | 4,38 | 7,20 | 8,21 | 19,00 |
| 1,99 | 2,48 | 4,40 | 7,26 | 8,31 | 15,59 |
| 1,95 | 2,45 | 4,39 | 7,23 | 8,26 | 22,39 |

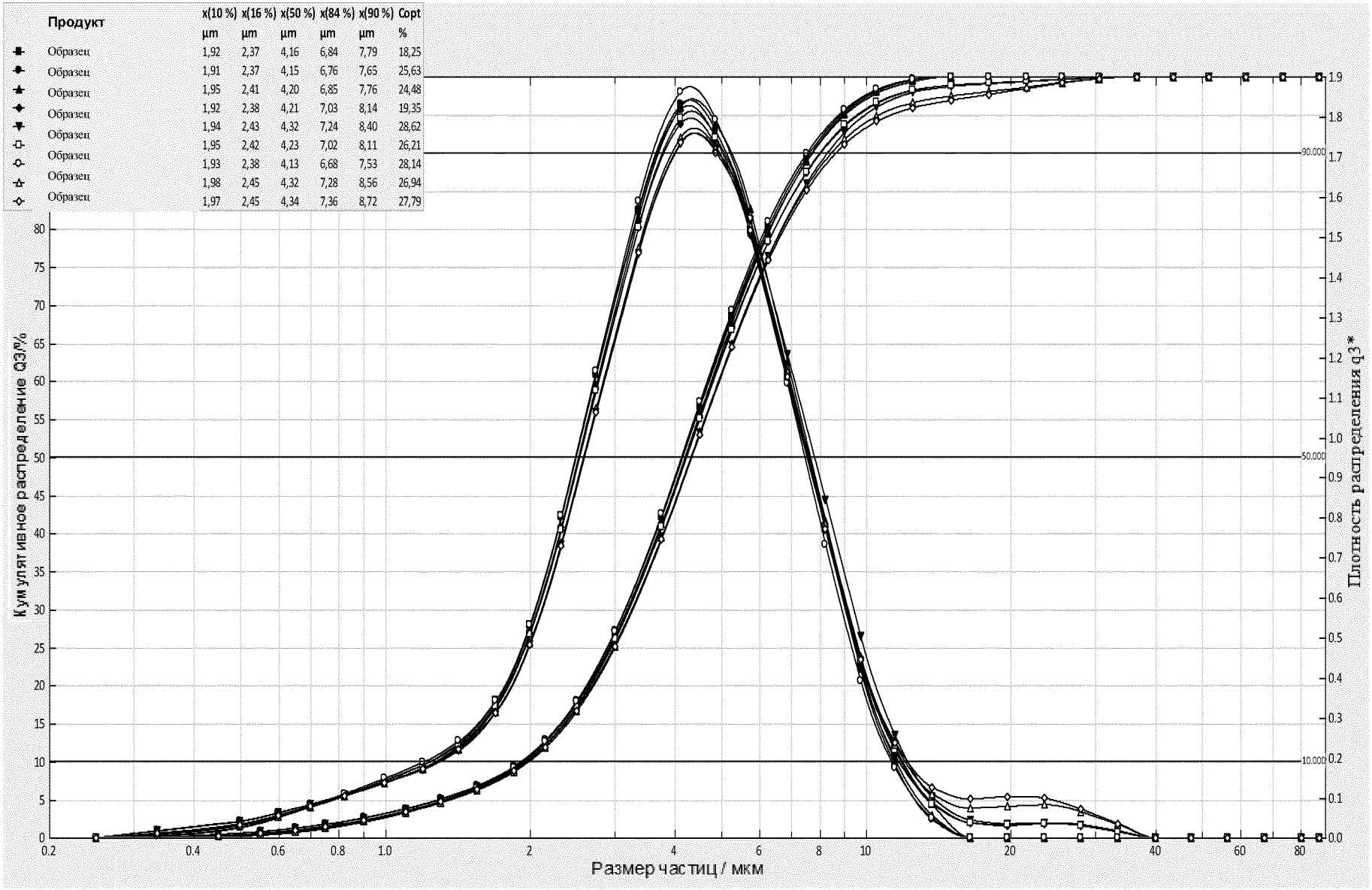
**Фиг. 17b**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,97 2,47 4,41 7,25 8,27 10,83
Образец 1,94 2,45 4,39 7,22 8,23 11,16
Образец 2,00 2,50 4,44 7,29 8,31 7,14
Образец 1,89 2,40 4,39 7,26 8,29 30,54
Образец 1,97 2,47 4,43 7,27 8,29 29,78
Образец 1,97 2,46 4,41 7,21 8,22 25,07
Образец 1,97 2,46 4,42 7,26 8,29 26,31
Образец 1,98 2,48 4,44 7,30 8,34 24,99
Образец 1,97 2,47 4,45 7,32 8,37 22,65
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

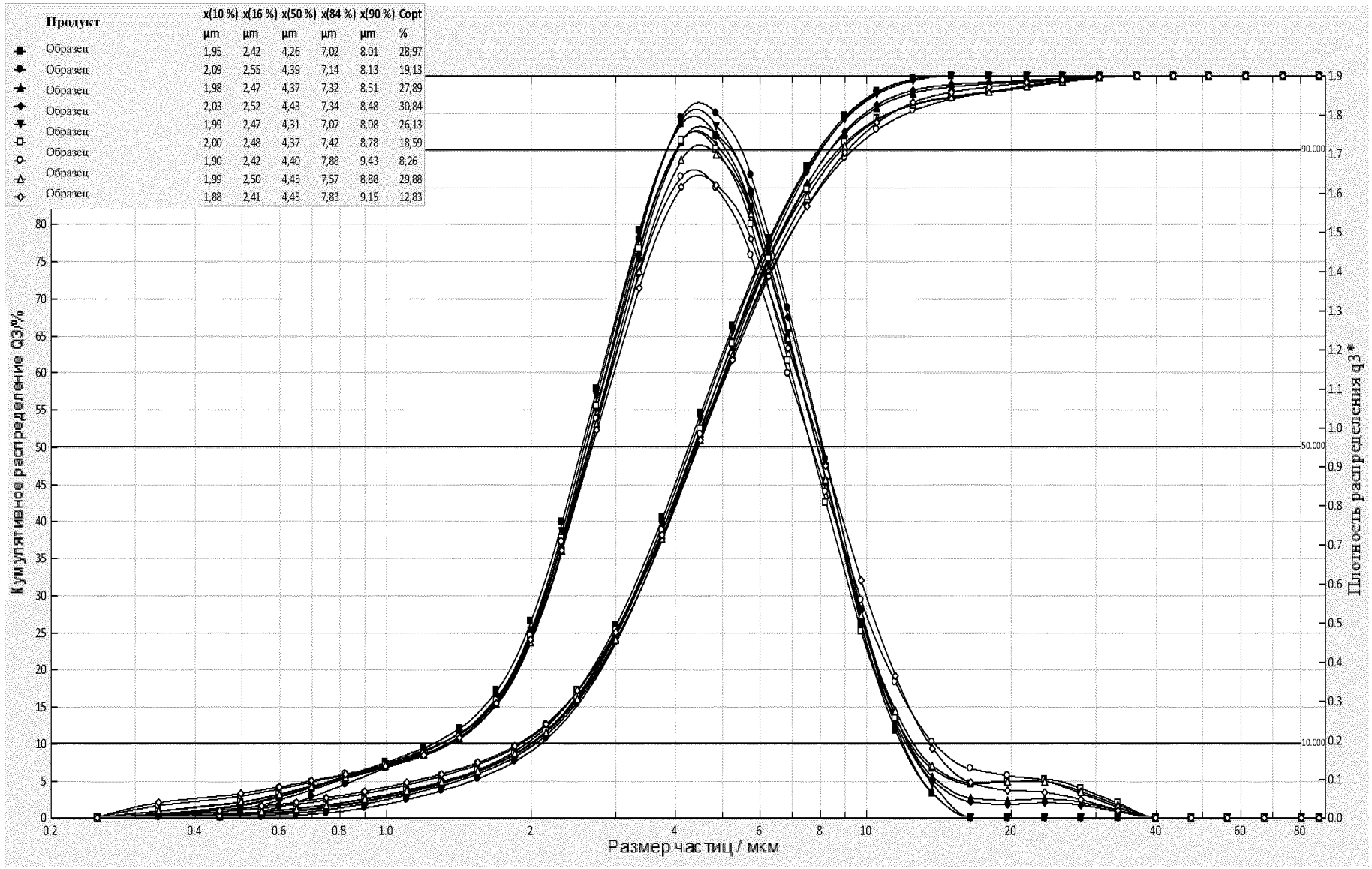
**Фиг. 17c**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,00 2,48 4,40 7,21 8,22 16,88
Образец 2,01 2,50 4,42 7,25 8,27 14,89
Образец 2,02 2,51 4,45 7,28 8,31 11,22
Образец 2,02 2,51 4,45 7,29 8,32 14,89
Образец 1,99 2,49 4,43 7,26 8,29 21,01
Образец 1,98 2,48 4,42 7,28 8,32 20,02
Образец 2,00 2,50 4,45 7,30 8,34 14,32
Образец 1,98 2,48 4,44 7,29 8,32 27,91
Образец 1,98 2,49 4,44 7,26 8,28 26,88
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 18а**

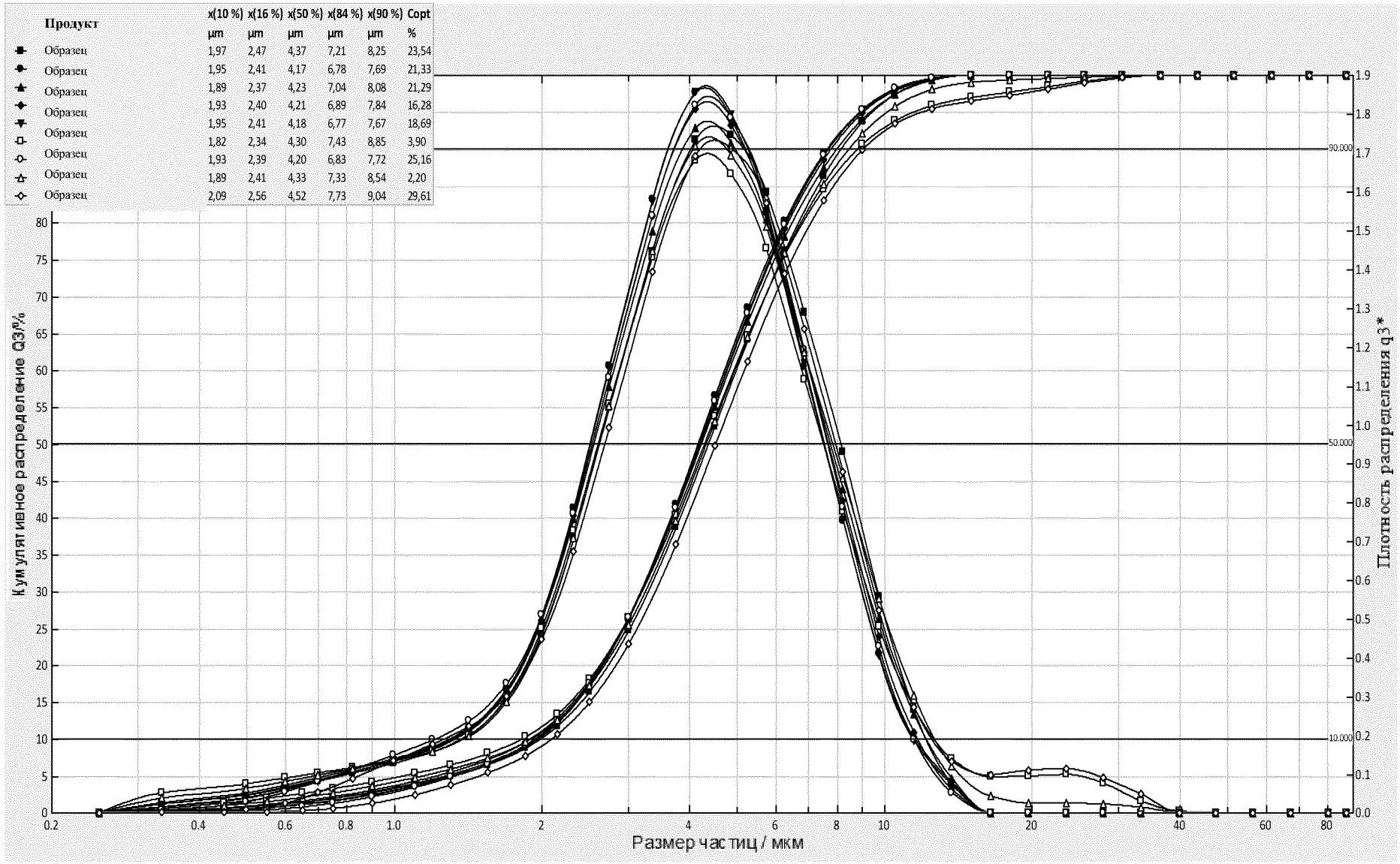

Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,92 2,37 4,16 6,84 7,79 18,25
Образец 1,91 2,37 4,15 6,76 7,65 25,63
Образец 1,95 2,41 4,20 6,85 7,76 24,48
Образец 1,92 2,38 4,21 7,03 8,14 19,35
Образец 1,94 2,43 4,32 7,24 8,40 28,62
Образец 1,95 2,42 4,23 7,02 8,11 26,21
Образец 1,93 2,38 4,13 6,68 7,53 28,14
Образец 1,98 2,45 4,32 7,28 8,56 26,94
Образец 1,97 2,45 4,34 7,36 8,72 27,79
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 18b**

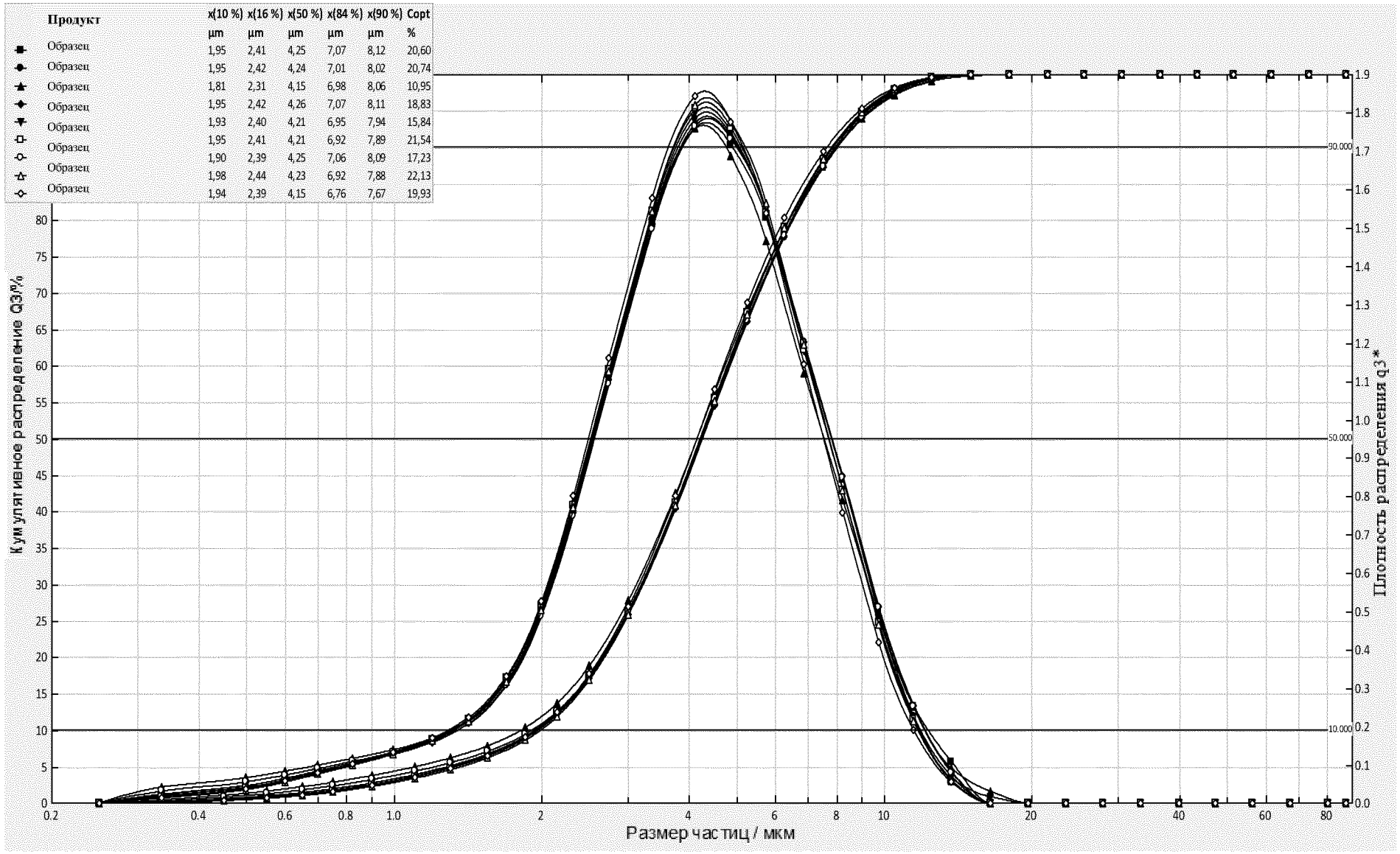



| Продукт | x(10 %) µm | x(16 %) µm | x(50 %) µm | x(84 %) µm | x(90 %) µm | Copt % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Образец | 1,95 | 2,42 | 4,26 | 7,02 | 8,01 | 28,97 |
| Образец | 2,09 | 2,55 | 4,39 | 7,14 | 8,13 | 19,13 |
| Образец | 1,98 | 2,47 | 4,37 | 7,32 | 8,51 | 27,89 |
| Образец | 2,03 | 2,52 | 4,43 | 7,34 | 8,48 | 30,84 |
| Образец | 1,99 | 2,47 | 4,31 | 7,07 | 8,08 | 26,13 |
| Образец | 2,00 | 2,48 | 4,37 | 7,42 | 8,78 | 18,59 |
| Образец | 1,90 | 2,42 | 4,40 | 7,88 | 9,43 | 8,26 |
| Образец | 1,99 | 2,50 | 4,45 | 7,57 | 8,88 | 29,88 |
| Образец | 1,88 | 2,41 | 4,45 | 7,83 | 9,15 | 12,83 |

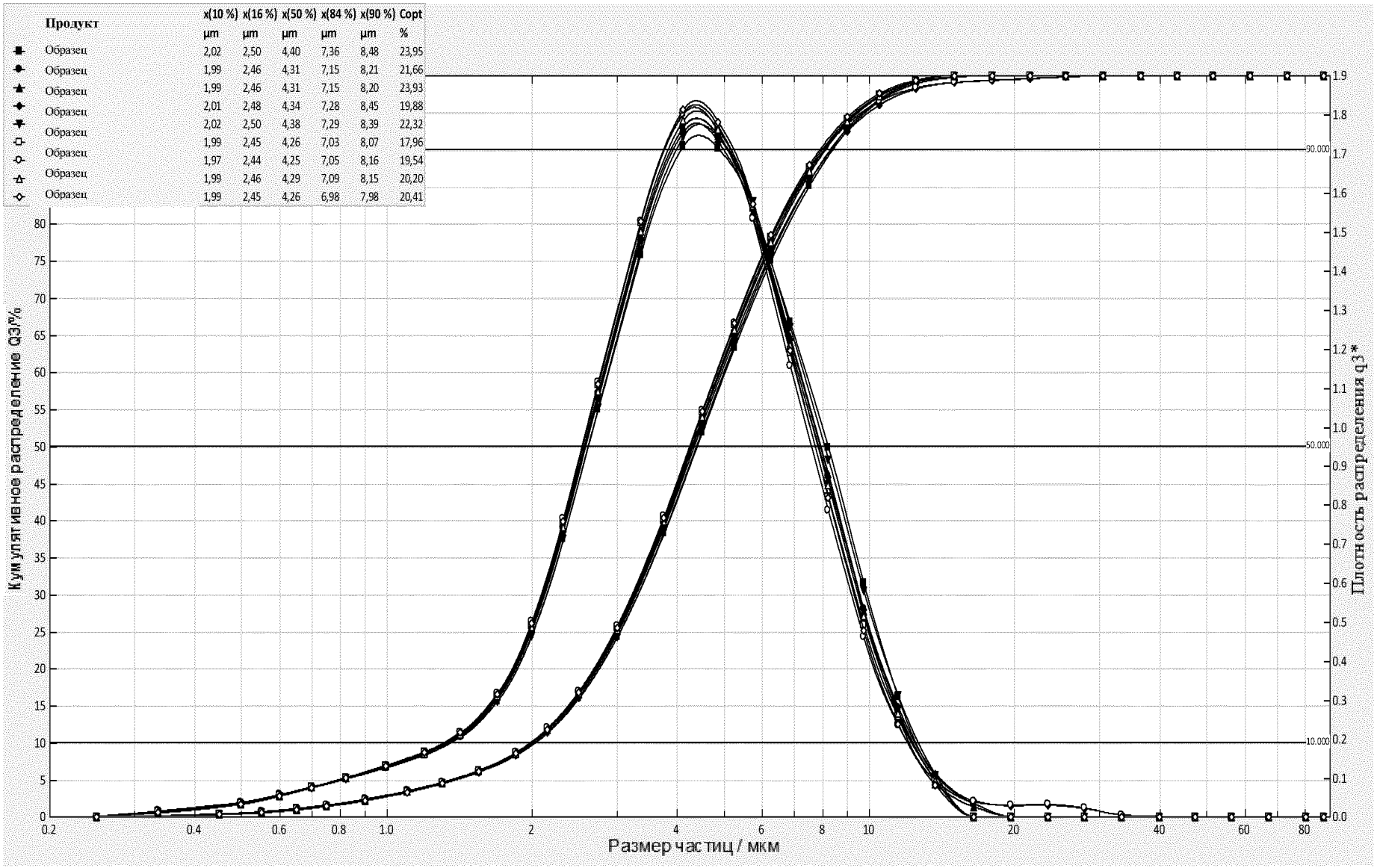
**Фиг. 18c**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,97 2,47 4,37 7,21 8,25 23,54
Образец 1,95 2,41 4,17 6,78 7,69 21,33
Образец 1,89 2,37 4,23 7,04 8,08 21,29
Образец 1,93 2,40 4,21 6,89 7,84 16,28
Образец 1,95 2,41 4,18 6,77 7,67 18,69
Образец 1,82 2,34 4,30 7,43 8,85 3,90
Образец 1,93 2,39 4,20 6,83 7,72 25,16
Образец 1,89 2,41 4,33 7,33 8,54 2,20
Образец 2,09 2,56 4,52 7,73 9,04 29,61
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

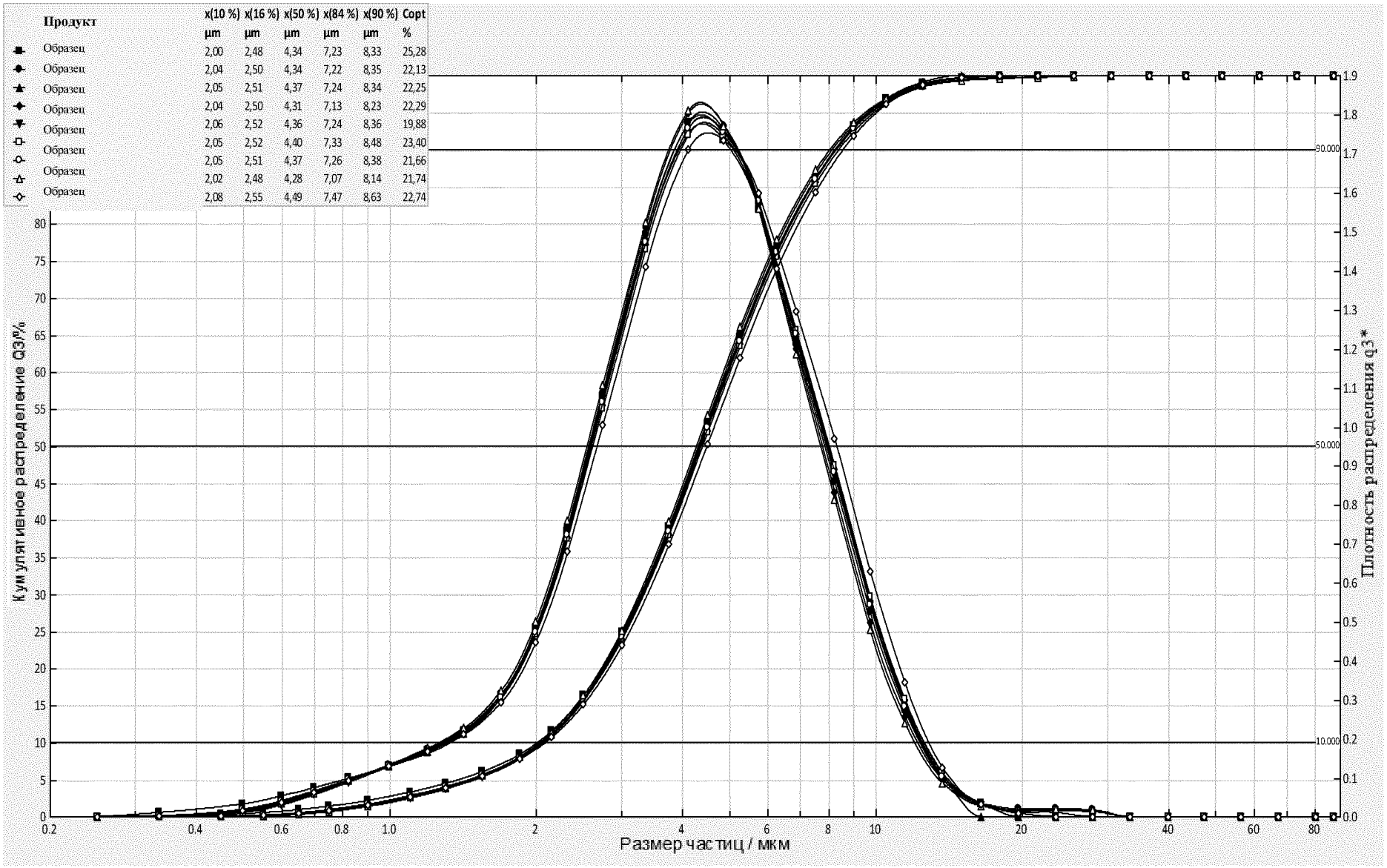
**Фиг. 19а**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 1,95 2,41 4,25 7,07 8,12 20,60
Образец 1,95 2,42 4,24 7,01 8,02 20,74
Образец 1,81 2,31 4,15 6,98 8,06 10,95
Образец 1,95 2,42 4,26 7,07 8,11 18,83
Образец 1,93 2,40 4,21 6,95 7,94 15,84
Образец 1,95 2,41 4,21 6,92 7,89 21,54
Образец 1,90 2,39 4,25 7,06 8,09 17,23
Образец 1,98 2,44 4,23 6,92 7,88 22,13
Образец 1,94 2,39 4,15 6,76 7,67 19,93
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

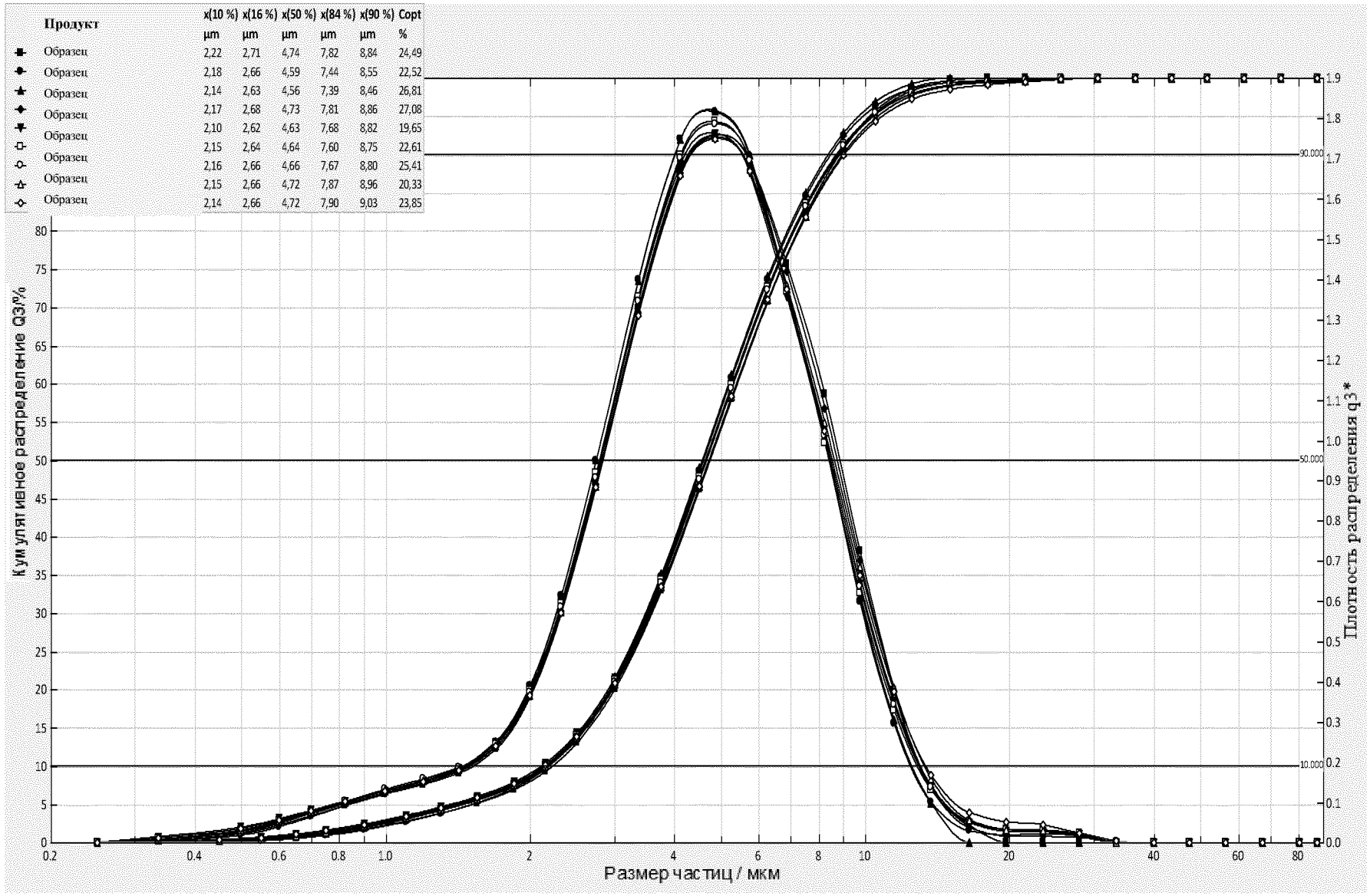
**Фиг. 19b**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,02 2,50 4,40 7,36 8,48 23,95
Образец 1,99 2,46 4,31 7,15 8,21 21,66
Образец 1,99 2,46 4,31 7,15 8,20 23,93
Образец 2,01 2,48 4,34 7,28 8,45 19,88
Образец 2,02 2,50 4,38 7,29 8,39 22,32
Образец 1,99 2,45 4,26 7,03 8,07 17,96
Образец 1,97 2,44 4,25 7,05 8,16 19,54
Образец 1,99 2,46 4,29 7,09 8,15 20,20
Образец 1,99 2,45 4,26 6,98 7,98 20,41
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

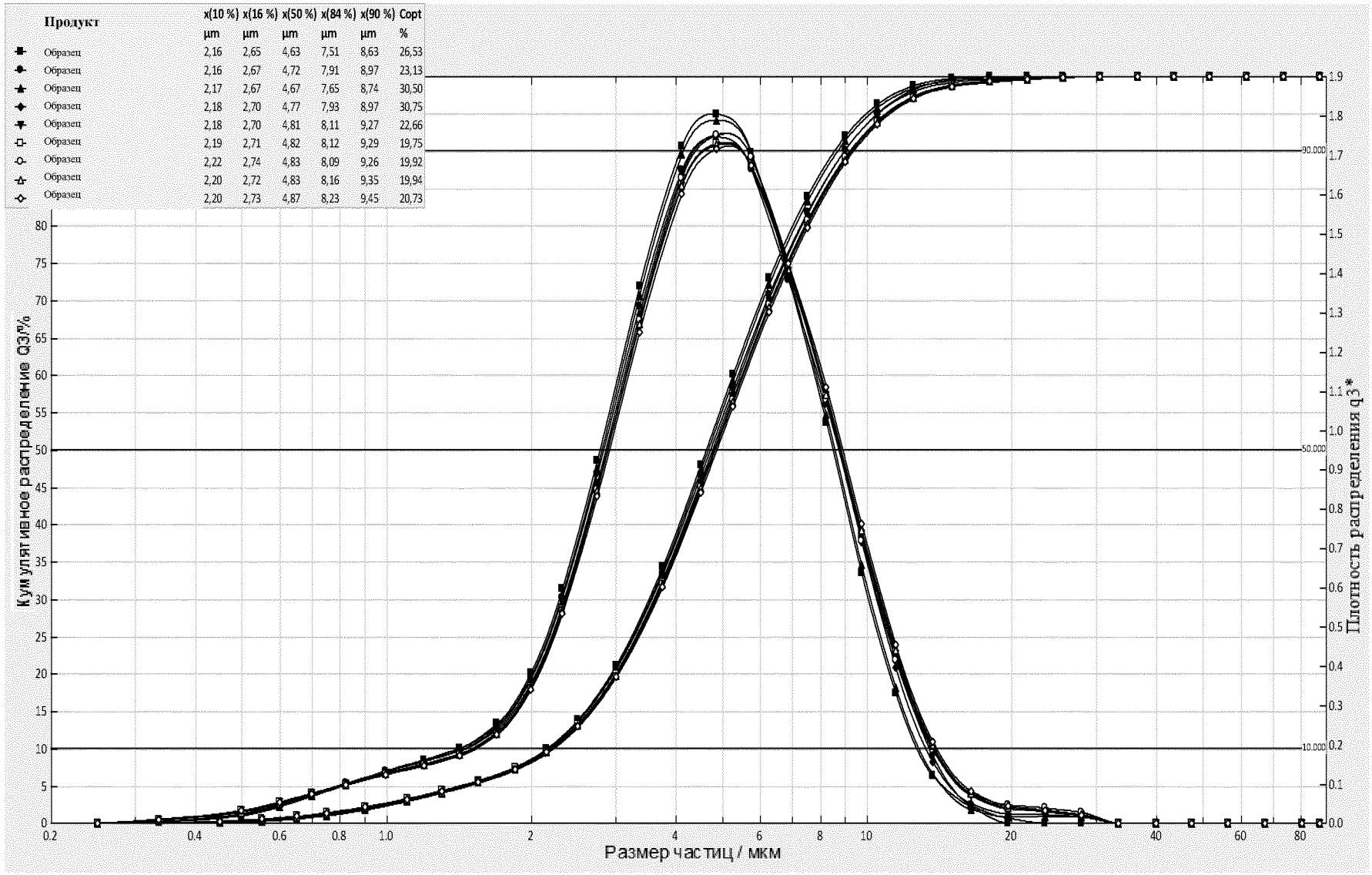
**Фиг. 19c**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,00 2,48 4,34 7,23 8,33 25,28
Образец 2,04 2,50 4,34 7,22 8,35 22,13
Образец 2,05 2,51 4,37 7,24 8,34 22,25
Образец 2,04 2,50 4,31 7,13 8,23 22,29
Образец 2,06 2,52 4,36 7,24 8,36 19,88
Образец 2,05 2,52 4,40 7,33 8,48 23,40
Образец 2,05 2,51 4,37 7,26 8,38 21,66
Образец 2,02 2,48 4,28 7,07 8,14 21,74
Образец 2,08 2,55 4,49 7,47 8,63 22,74
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

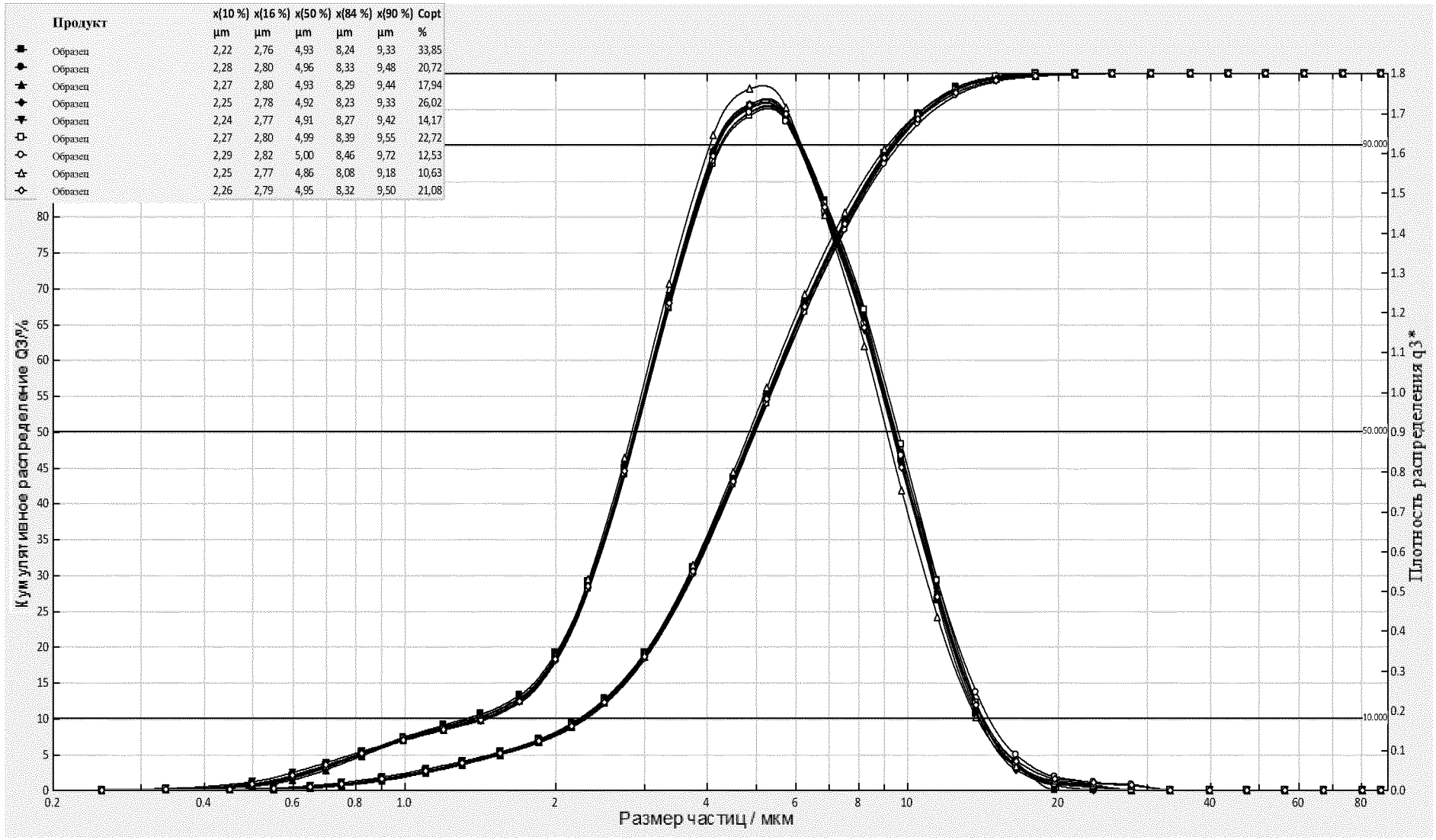
**Фиг. 20a**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,22 2,71 4,74 7,82 8,84 24,49
Образец 2,18 2,66 4,59 7,44 8,55 22,52
Образец 2,14 2,63 4,56 7,39 8,46 26,81
Образец 2,17 2,68 4,73 7,81 8,86 27,08
Образец 2,10 2,62 4,63 7,68 8,82 19,65
Образец 2,15 2,64 4,64 7,60 8,75 22,61
Образец 2,16 2,66 4,66 7,67 8,80 25,41
Образец 2,15 2,66 4,72 7,87 8,96 20,33
Образец 2,14 2,66 4,72 7,90 9,03 23,85
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 20b**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,16 2,65 4,63 7,51 8,63 26,53
Образец 2,16 2,67 4,72 7,91 8,97 23,13
Образец 2,17 2,67 4,67 7,65 8,74 30,50
Образец 2,18 2,70 4,77 7,93 8,97 30,75
Образец 2,18 2,70 4,81 8,11 9,27 22,66
Образец 2,19 2,71 4,82 8,12 9,29 19,75
Образец 2,22 2,74 4,83 8,09 9,26 19,92
Образец 2,20 2,72 4,83 8,16 9,35 19,94
Образец 2,20 2,73 4,87 8,23 9,45 20,73
Кумулятивное распределение Q3/%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000

**Фиг. 20c**


Продукт
x(10 %) µm
x(16 %) µm
x(50 %) µm
x(84 %) µm
x(90 %) µm
Copt %
Образец 2,22 2,76 4,93 8,24 9,33 33,85
Образец 2,28 2,80 4,96 8,33 9,48 20,72
Образец 2,27 2,80 4,93 8,29 9,44 17,94
Образец 2,25 2,78 4,92 8,23 9,33 26,02
Образец 2,24 2,77 4,91 8,27 9,42 14,17
Образец 2,27 2,80 4,99 8,39 9,55 22,72
Образец 2,29 2,82 5,00 8,46 9,72 12,53
Образец 2,25 2,77 4,86 8,08 9,18 10,63
Образец 2,26 2,79 4,95 8,32 9,50 21,08
Кумулятивное распределение Q3,%
Плотность распределения q3*
Размер частиц / мкм
90.000
50.000
10.000