

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292617 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.25

(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)
C07K 14/575 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

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

(31) 20168068.3

(32) 2020.04.03

(33) EP

(86) PCT/EP2021/058427

(87) WO 2021/198327 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 жидким 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).

A1

202292617

202292617

A1

Жидкие 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 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.

Определенная концентрация ионов хлора (30 ммоль) была охарактеризована, как необходимая для ингаляционной доставки здоровыми добровольцами, чтобы избежать кашля (Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:211–215.). Кроме того, для вдыхаемых растворов нежелательно серьезное отклонение от изотонических условий. Поэтому была разработана рецептура с относительно высоким содержанием хлорида натрия, что негативно отразилось на термических характеристиках продукта и требовало очень низких температур хранения.

Коле и Госвами (Kohle and Goswami) (Kohle P, Goswami S. Bulk Protein Solution: Freeze-Thaw Process, Storage and Shipping Considerations. *Challenges in Protein Product Development*, (Коле П., Госвами С. Объемный белковый раствор: процесс замораживания-оттаивания, вопросы хранения и транспортировки.

Проблемы разработки белковых продуктов), изд. N. Warne, HC Mahler, AAPS/Springer 2018) изучали замораживание растворов, содержащих хлорид натрия, (NaCl) и сообщили, что сложность поведения pH-азы из-за включения эксципиентов очевидна из графика pH-азы NaCl. Замораживание системы с нормальным солевым раствором (0,9 мас.% NaCl в воде) приводит к тому, что вода выходит из объемной фазы раствора в виде кристаллов льда, и в результате концентрация NaCl в объемной фазе значительно возрастает. При снижении температуры системы до -21,2 °C концентрация солей в объемной фазе увеличивается в 26 раз (23,3 мас.%). При этой температуре, которую называют точкой эвтектики, система представляет собой сложную равновесную смесь льда, гидрогалита ($\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и насыщенного солевого раствора. Точка эвтектики также относится к пониженной температуре замерзания представляет собой систему вода/NaCl. По поведению pH-азы бинарной системы вода/NaCl можно четко установить, что хранения при температуре -20 °C может быть недостаточно для достижения действительно замороженного состояния.

Изуцу и Аоягу (Izutsu and Aoyagu) (Izutsu K, Aoyagi N. Effect of inorganic salts on crystallization of poly(ethylene glycol) in frozen solutions. (Изуцу К., Аоягу Н. Влияние неорганических солей на кристаллизацию поли(этиленгликоля) в замороженных растворах), журнал International Journal of Pharmaceutics 288 (2005) 101–108) исследовали влияние NaCl на поведение при замораживании растворов, содержащих ПЭГ с меньшей длиной цепи (ПЭГ 3000). Они сообщили, что добавление NaCl значительно снижает эндотерму плавления раствора до более низких температур. Растворенное вещество оставалось аморфным в замороженном концентрате за исключением высоких концентраций NaCl, при которых часть NaCl кристаллизовалась, а оставшаяся фракция оставалась в замороженном концентрате. Результаты указывают на то, что кристалличность растворенного вещества определяется сложным взаимодействием соразтворенных веществ в замороженном растворе.

Изуцу и Кодзима (Izutsu and Kojima) (Izutsu K, Kojima S. Freeze-Concentration Separates Proteins and Polymer Excipients into Different Amorphous Phases. Pharmaceutical Research, том 17, № 10, 2000) исследовали влияние концентрации замораживанием на белковые и полимерные системы и обнаружили разделение на различные аморфные фазы. Добавление NaCl привело к

значительному снижению температуры стеклования максимально концентрированного замораживанием растворенного вещества для растворов, содержащих 40 кДа ПВП и овальбумин. Их результаты убедительно свидетельствуют о том, что NaCl разделяет аморфный овальбумин и комбинацию ПВП 40к на фазу, богатую овальбумином (без видимой Тст.) и фазу, богатую ПВП (Тст. при -22°C), в замороженном растворе. Вызванное солью внезапное изменение Тст. напоминает разделение Тст., которое ранее наблюдалось в комбинациях диэтиламиноэтила-декстрана и декстрана. Единая Тст. комбинации полиэлектролита и неионогенного полимера была разделена на два переходных варианта при определенных концентрациях соли (например, NaCl) из-за разделения фаз, вызванного замораживанием. Некоторые комбинации полимеров могут разделяться в процессе охлаждения, поскольку взаимодействие полимеров зависит от температуры. Замораживание значительно концентрирует растворенные вещества и вызывает разделение рН-азы некоторых комбинаций полимеров.

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/РДСВ, которые доставляются в дыхательные пути посредством ингаляции.

Помимо этого, целью настоящего изобретения было сделать возможным распыление водных препаративных форм ПЭГ-АДМ в необходимых терапевтических концентрациях. Помимо этого, целью настоящего изобретения было сделать возможным распыление водных 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)]. А фармацевтическая препаративная форма была разработана для ПЭГ-АДМ. Фармацевтическая препаративная форма содержит ПЭГ-АДМ (компонент а), растворитель (компонент b), регулятор pH (компонент c) и регулятор осмолярности (компонент d). Термическую характеристику фармацевтической лекарственной формы исследовали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Результаты показали относительно низкую температуру стеклования на уровне -58°C для растворенных веществ в аморфном состоянии и температуру эвтектики -22°C для раствора с полностью кристаллизованным хлоридом натрия. Эти термические свойства четко указывают на то, что раствор нестабилен, если только он не находится в полностью замороженном состоянии при температуре хранения приблизительно -58°C или ниже.

Тем не менее была изучена альтернативная более высокая температура хранения $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (эквивалентная $< -15^{\circ}\text{C}$), несмотря на отрицательные термические характеристики, и неожиданно была зафиксирована достаточно хорошая стабильность лабильного ПЭГ-АДМ в рамках применяемых аналитических методов. Таким образом, неожиданно полученные данные по стабильности указывают на то, что фармацевтическая препаративная форма может храниться при температуре $< -15^{\circ}\text{C}$, демонстрируя хорошую стабильность. При этой температуре фармацевтическая препаративная форма одновременно была частично замороженной и частично жидкой. Специалисты скорее ожидали бы, что только полностью замороженный раствор будет соответствовать необходимым требованиям стабильности. Таким образом, неожиданным представляется то, что, когда фармацевтическая препаративная форма была заморожена лишь частично, стабильность также была хорошей. Эта повышенная температура хранения является значительным преимуществом в отношении цепочки поставок, затрат на хранение и наличия подходящих складских помещений в клинических центрах. Такие указывающие на преимущества результаты также применимы к фармацевтической препаративной форме и ее промежуточным продуктам (например, Примеры 1 и 8, описанные в разделах B-D ниже). Кроме того, была

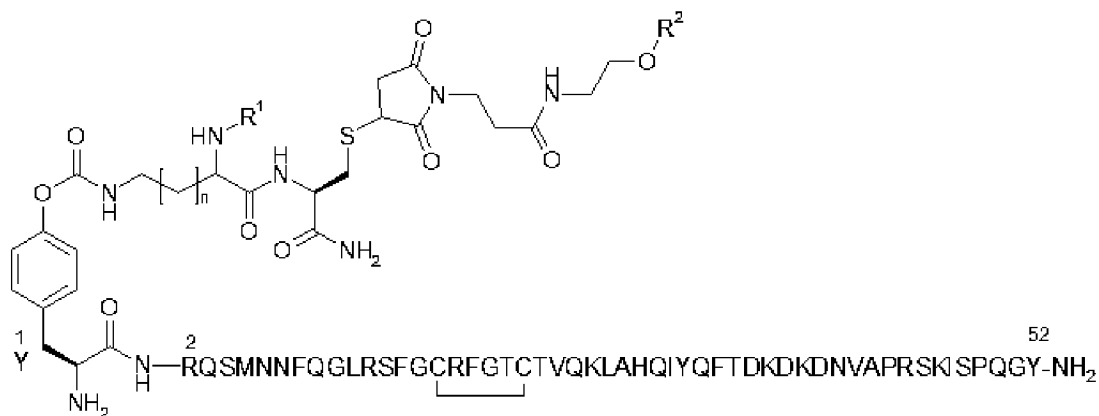
исследована стабильность при хранении и свойства распыления (см. разделы С и D ниже).

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

- фармацевтическая препаративная форма является стабильной;
- фармацевтическая препаративная форма стабильна и обладает хорошими свойствами распыления;
- фармацевтическая препаративная форма стабильна даже при замораживании (замороженный раствор) или оттаивании;
- фармацевтическая препаративная форма остается стабильной после замораживания и/или оттаивания; это в равной степени применимо к повторно размороженным и повторно замороженным фармацевтическим препаративным формам;
- фармацевтическая препаративная форма после замораживания и/или оттаивания по-прежнему демонстрирует хорошие свойства распыления;
- фармацевтическую препаративную форму можно замораживать и размораживать несколько раз без потери стабильности и/или свойств распыления;
- фармацевтическую препаративную форму можно хранить при температуре ниже -15°C (с сохранением хорошей стабильности), эта повышенная температура хранения является значительным преимуществом в отношении цепочки поставок, затрат на хранение и наличия подходящих складских помещений в клинических центрах.

Соответственно, настоящее изобретение касается жидкой фармацевтической препаративной формы, содержащей:

- 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,

R¹ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,

R² 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. а растворитель;

c. регулятор pH; и

d. регулятор осмолярности;

причем 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.

Нумерация аминокислот в формуле (I) относится к соответствующей последовательности аденомедуллина человека (ADM).

Фармацевтическая препаративная форма

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению является жидкой. Термин “фармацевтическая препаративная форма” и “жидкая

фармацевтическая препаративная форма” являются синонимами. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению предназначена для ингаляции и/или ингаляционного использования.

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит компоненты a, b, c и d. Эти компоненты подробно описаны ниже.

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

Соответственно, даже если это прямо не указано в разбираемых в настоящем документе вариантах осуществления изобретения, следующие свойства применимы ко всем разобранным вариантам осуществления:

- при обращении к термину «ПЭГ-АДМ» 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 в пересчете на общий объем жидкой фармацевтической препаративной формы,
- фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5, и
- 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 указаны из расчета на общий объем фармацевтической препаративной формы.

Кроме того, компонент c, входящий в состав фармацевтической препаративной формы, может также действовать как регулятор осмолярности (компонент 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 с. и d. присутствуют в виде одного и того же компонента(ов) d. Тем не менее, у компонентов с 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой раствор. Термин «раствор» используется в соответствии с его обычным значением в данной области. 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой замороженный раствор. Термин «замороженный» означает, что раствор, по меньшей мере, частично заморожен. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма является частично замороженной.

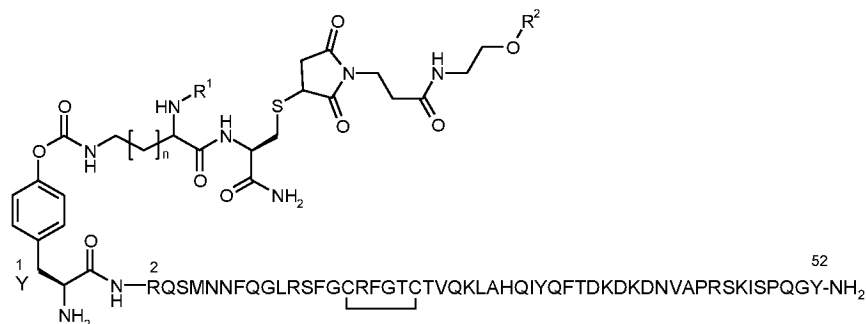
В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой водный раствор. Водный раствор в основном содержит или состоит из воды, выступающей в качестве растворителя b. «В основном» в данном случае означает больше, чем или равно 80 мас.%, 90 мас.%, 95 мас.%, 99 мас.% или 99.9 мас.%, в каждом случае в пересчете на общую массу фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления жидкая фаза фармацевтической препаративной формы согласно изобретению в основном содержит воду или состоит из нее. «В основном» в данном случае означает больше, чем или равно 80 мас.%, 90 мас.%, 95 мас.%, 96 мас.%, 97 мас.%, 98 мас.%, 99 мас.% или 99.9 мас.%, в каждом случае в пересчете на общую массу жидкой фазы.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению представляет собой дисперсию. Теоретически «дисперсии» и/или «дисперсные системы» известны специалистам в данной области (cf. “Pharmazeutische Technologie”, Voigt, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2000, стр. 81 и послед.). Дисперсные фазы можно классифицировать по размеру их частиц следующим образом: молекулярно-дисперсный раствор с размером частиц <1 нм (например, истинный раствор/жидкие фазы); коллоидно-дисперсный раствор, имеющий размер частиц более и/или равный диапазону от 1 нм до 1 мкм; и крупнодисперсный, имеющий размер частиц более 1 мкм. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма по настоящему изобретению представляет собой водную дисперсию. Термин «водный» определен выше и относится к жидкой фазе дисперсии.

ПЭГ-АДМ (компонент а)

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



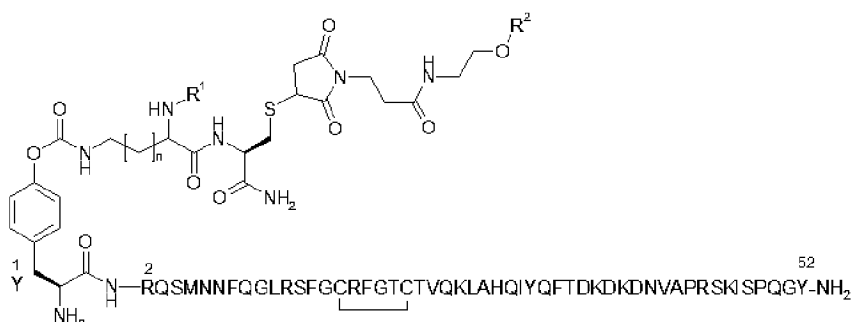
(I), в которой

- n представляет собой число 0, 1, 2 или 3,
- R¹ представляет собой водород, метил, этил, n-пропил или изопропил,
- R² представляет собой неразветвленный или разветвленный ПЭГ от 20 кДа до 80 кДа, кэпированный метоксигруппой.

Термин “ПЭГ-АДМ” также включает его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль или сольваты его солей. Таким образом, “ПЭГ-

АДМ” является синонимом для соединений согласно формуле (I), соединений согласно формуле (Ia), их гидрата, их сольвата, их соли, их фармацевтически приемлемой соли или сольватов его солей. 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 документе 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, *n*-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 выбран 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.

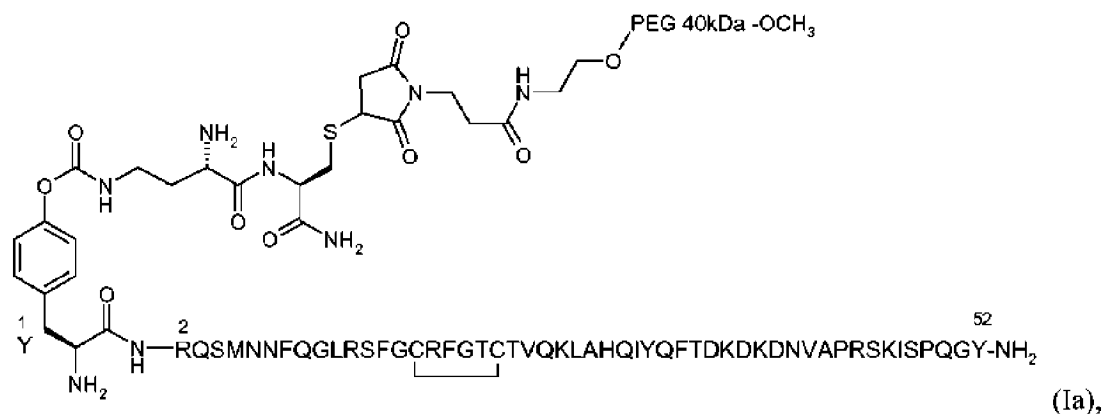
В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма ПЭГ-АДМ выбран из соединений формулы (I), в которой

n представляет собой число 1 или 2,

R^1 представляет собой водород,

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

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



Соединение по 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 по 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, *p*-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.

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 145 мг/мл ПЭГ-АДМ. Концентрация компонента а основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

Как разъяснялось выше, ПЭГ-АДМ действует, как пролекарство. Из ПЭГ-АДМ высвобождается 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), причем R2 содержит ПЭГ 20кДа, кэпированный метоксигруппой, приблизительно 1 мг АДМ содержит приблизительно 4,4 мг ПЭГ-АДМ. Например, для ПЭГ-АДМ по формуле (I), причем R2 представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой (ср. соединение по формуле (Ia)), приблизительно 1 мг АДМ содержит приблизительно 7,7 мг ПЭГ-АДМ. Например, для ПЭГ-АДМ по формуле

(I), причем R2 содержит ПЭГ 80кДа, кэпированный метоксигруппой, приблизительно 1 мг АДМ содержит приблизительно 14,35 мг ПЭГ-АДМ. Таким образом, концентрации, указанные в отношении ПЭГ-АДМ в данном документе, являются приблизительными.

В одном варианте осуществления 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 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 (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления 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, 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 линейный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, 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 линейный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, 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 линейный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, 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 линейный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, 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 линейный или разветвленный ПЭГ 20кДа.

В одном варианте осуществления, 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, 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, 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, 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, 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 0.77 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.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 0.385 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.04 мг/мл - 0.2 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 0.77 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.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.2 мг/мл - 0.385 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма

согласно изобретению содержит 0.385 мг/мл - 0.77 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.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 10 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 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) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.77 мг/мл - 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 1.54 мг/мл - 3.08 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 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) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мл - 10 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 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) или формуле (Ia), его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль или сольваты его солей.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.08 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 3.696 мг/мл - 4.62 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 4.62 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 4.62 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 4.62 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 4.62 мг/мл - 6.16 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 6.16 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 6.16 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 6.16 мг/мл - 7.7 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7.7 мг/мл - 23.1 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 7.7 мг/мл - 10 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 10 мг/мл - 23.1 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 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 0.385 мг/мл, 0.77 мг/мл, 1.54 мг/мл, 3.08 мг/мл, 3.696 мг/мл, 4.62 мг/мл, 6.16 мг/мл и 7.7 мг/мл.

В одном варианте осуществления 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 0.04 мг/мЛ, 0.02 мг/мЛ, 0.385 мг/мЛ, 0.77 мг/мЛ, 1.54 мг/мЛ, 3.08 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 4.62 мг/мЛ, 6.16 мг/мЛ, 7.7 мг/мЛ, 10 мг/мЛ и 23.1 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления 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 0.02 мг/мЛ, 0.385 мг/мЛ, 0.77 мг/мЛ, 1.54 мг/мЛ, 3.08 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 4.62 мг/мЛ, 6.16 мг/мЛ, 7.7 мг/мЛ, 10 мг/мЛ и 23.1 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления 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 0.02 мг/мЛ, 0.385 мг/мЛ, 0.77 мг/мЛ, 1.54 мг/мЛ, 3.08 мг/мЛ, 3.696 мг/мЛ, 4.62 мг/мЛ, 6.16 мг/мЛ, 7.7 мг/мЛ и 10 мг/мЛ.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит ПЭГ-АДМ согласно формуле (I) или формуле (Ia), причем концентрация АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ, выбрана из

-	0.026	мг/мЛ	—	0.05	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.1	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.2	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.4	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.48	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.6	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	0.8	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	1	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	1.3	мг/мЛ;
-	0.026	мг/мЛ	—	3	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.1	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.2	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.4	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.48	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.6	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	0.8	мг/мЛ;
-	0.05	мг/мЛ	—	1	мг/мЛ;

-	0.05	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.05	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	0.2	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	0.4	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	0.48	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	0.6	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	0.8	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.1	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	0.4	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	0.48	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	0.6	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	0.8	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.2	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	0.48	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	0.6	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	0.8	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.4	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.48	мг/мл	—	0.6	мг/мл;
-	0.48	мг/мл	—	0.8	мг/мл;
-	0.48	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.48	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.48	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.6	мг/мл	—	0.8	мг/мл;
-	0.6	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.6	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.6	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	0.8	мг/мл	—	1	мг/мл;
-	0.8	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
-	0.8	мг/мл	—	3	мг/мл;
-	1.3	мг/мл	—	1.3	мг/мл;
и					
-	1.3	мг/мл	—	3	мг/мл.

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

Регулятор pH (компонент с)

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит регулятор pH. Термин «регулятор pH» и «компонент с» являются синонимами. Термин «регулятор pH» включает регулирующие pH вещества. Термин «регулятор pH» также относится к множеству регуляторов pH. Термин «регулятор pH» относится к одному регулятору pH или двум или более регуляторам pH. Таким образом, термин «регулятор pH» также охватывает смеси, содержащие или состоящие из различных регуляторов pH. Когда используют множество регуляторов pH, сумма концентраций указанных регуляторов pH представляет собой общую концентрацию регулятора pH. Например, если используют концентрацию 1 мг/мл лимонной кислоты и 1 мг/мл гидроксида натрия, общая концентрация составляет 2 мг/мл регулятора 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 цитратно-фосфатный буфер (pH 2.2-8.0, pKa = 7.2/6.4), цитратный буфер (pH 3-6.2; pKa 6.15-8.06), натрий-ацетатный буфер (pH 3.6–5.6, pKa 4.76), глицин-HCl (pH 2.2-3.6, pKa 2.35). 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 приемлемая 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 моляную 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 приемлемая 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, состоящей из соляной кислоты и гидроксид натрия. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смеси, состоящей из соляной кислоты, гидроксида натрия и лимонной кислоты. В одном варианте осуществления, регулятор pH состоит из смеси, содержащей 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 приемлемая 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 препаративная форма согласно изобретению содержит, по меньшей мере, один регулятор pH. В одном

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

В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мл - 250 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.3 мг/мл - 250 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мл - 100 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.9 мг/мл - 90 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 2.5 мг/мл - 46 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 7.8 мг/мл - 29 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 12.5 мг/мл - 19 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.01 мг/мл - 100 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мл - 50 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мл - 25 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора pH. В одном варианте осуществления, фармацевтическая препаративная форма содержит 1.5 мг/мл - 9 мг/мл регулятора pH.

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

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мл - 100 мг/мл лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.3 мг/мл - 30 мг/мл лимонной кислоты, соли

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

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 1.5 мг/мЛ - 3 мг/мЛ гидроксида натрия.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ соляной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма содержит 7 мг/мЛ - 9 мг/мЛ соляной кислоты. В одном альтернативном варианте указанных вариантов осуществления, соляная кислота является или содержит соляную кислоту 10% (м/об).

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

- 0.1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей;
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

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

- 0.3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей;
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

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

- 1 мг/мЛ - 15 мг/мЛ лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей;
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

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

- 2 мг/мл - 10 мг/мл лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей;
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

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

- 4 мг/мл - 7 мг/мл лимонной кислоты, соли лимонной кислоты, фармацевтически приемлемой соли лимонной кислоты, производного лимонной кислоты и/или их смесей;
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,

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

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,

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

В одном варианте осуществления, 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, 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления, 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

рН фармацевтической препаративной формы

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3 - 5. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3.5 - 4.5. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3 - 4. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3 - 3.5. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3.25 - 3.75. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3.5 - 4. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 3.5. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 4. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 4. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению имеет рН 5.

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]. Когда используется множество регуляторов осмолярности, сумма концентраций этих регуляторов осмолярности составляет общую концентрацию регулятора рН.

Например, если используется концентрация 1 мг/мл хлорида натрия и 1 мг/мл лимонной кислоты, то общая концентрация составляет 2 мг/мл регуляторов осмолярности.

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

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

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

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора осмолярности. Концентрация компонента d. основана на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ регулятора осмолярности. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 0.5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора осмолярности. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ регулятора осмолярности. В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ регулятора осмолярности. В перечисленных выше вариантах осуществления, регулятор осмолярности может быть любым вариантом осуществления, раскрытым в настоящем документе для компонента d.

Осмолярная концентрация фармацевтической препаративной формы

В 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.

Вязкость фармацевтической препаративной формы

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.

Дополнительные варианты осуществления фармацевтической препаративной формы

В одном варианте осуществления 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления 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,

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

В одном варианте осуществления 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления 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,

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

В одном варианте осуществления 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,
- 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/или их смеси, выбраны из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.01 мг/мЛ - 10 мг/мЛ ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.01 мг/мл - 10 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.05 мг/мл - 5 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 рН 3.5 - 4.5, предпочтительно рН 3 - 4, более предпочтительно рН 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.05 мг/мл - 5 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 рН 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.1 мг/мл - 3 мг/мл of ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;

- 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 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.1 мг/мл - 3 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.1 мг/мл - 1 мг/мл of ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ; растворитель;
- 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 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.1 мг/мл - 1 мг/мл of ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.3 мг/мл - 0.5 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ; 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 рН 3.5 - 4.5, предпочтительно рН 3 - 4, более предпочтительно рН 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.3 мг/мл - 0.5 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 рН 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.48 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 1 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia), причем концентрация относится к концентрации АДМ, содержащегося в ПЭГ-АДМ;
- 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 фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.04 мг/мл - 10 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.5 мг/мл - 25 мг/мл регулятора pH, и

- 0.1 мг/мл - 30 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.04 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора pH, и
- 0.5 мг/мл - 15 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.04 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора pH, и
- 2 мг/мл - 10 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.2 мг/мл - 10 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.5 мг/мл - 25 мг/мл регулятора pH, и
- 0.1 мг/мл - 30 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.2 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора pH, и
- 0.5 мг/мл - 15 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 0.2 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (I) или (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора pH, и
- 2 мг/мл - 10 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 3.696 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia),
- 0.5 мг/мл - 25 мг/мл регулятора рН, и
- 0.1 мг/мл - 30 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 3.696 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора рН, и
- 0.5 мг/мл - 15 мг/мл регулятора осмолярности.

В одном варианте осуществления фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению содержит

- 3.696 мг/мл ПЭГ-АДМ, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно формуле (Ia),
- 0.8 мг/мл - 15 мг/мл регулятора рН, и
- 2 мг/мл - 10 мг/мл регулятора осмолярности.

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

Вспомогательные вещества

Фармацевтическая препаративная форма согласно изобретению или любому варианту его осуществления, описанному в настоящем документе, может дополнительно содержать, 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 препаративной формы 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.

Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма

В одном варианте осуществления согласно данному 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. Другие фармацевтические препаративные формы или лекарственные формы описаны ниже. Путь введения для доставки лекарственного средства зависит от лекарственной формы активного ингредиента.

Комбинированные наборы

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 содержит любой из вариантов реализации фармацевтической препаративной формы, рассмотренных в настоящем документе, и аэрозольный аппарат. 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 в некоторых случаях применяется совместно с USB-контроллером Aerogen Pro-X или Aerogen.

Способ приготовления фармацевтической препаративной формы

Одним из объектов изобретения является приготовление фармацевтической препаративной формы согласно изобретению.

Способ включает следующие этапы

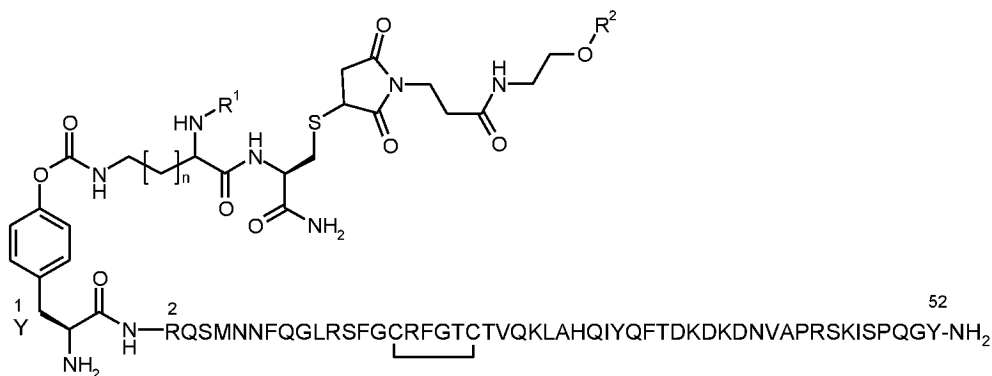
этап 1. Предоставление компонентов a, b, c и d; и

этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

причем получают следующую фармацевтическую препаративную форму:

a 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,

R¹ представляет собой водород, метил, этил, n-пропил или изопропил,

R² 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. а растворитель;

c. регулятор pH; и

d. регулятор осмолярности;

причем фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5; и причем осмотическая 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 варианте осуществления способа, ПЭГ-АДМ (или компонент а) представляет собой соединение по любому из вариантов осуществления, раскрытых в разделе “ПЭГ-АДМ (компонент а)” 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 фармацевтическая препаративная форма выбрана из вариантов осуществления, раскрытых в разделе “Другие варианты осуществления фармацевтической препаративной формы”.

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

этап 3. Регулирование pH 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 рН может быть отрегулирован до любого рН, раскрытого в разделе “рН фармацевтической препаративной формы”. Этапы 1 и/или 2 и/или 3 могут быть осуществлены отдельно и/или одновременно, и/или друг за другом. 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 дополнительно включает **этап 4**

этап 4. Регулирование осмолярности 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 фармацевтическую препаративную форму получают следующим образом

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

причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 150 - 450 мОсмоль/л мОсмоль/л; и причем рН полученной водной препаративной формы составляет 3.5 - 4.5.

В одном варианте осуществления способа, способ включает этапы 1 - 4, и 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 - 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 150 - 450 мОсмоль/л 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, частичное замораживание 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.

Показания к применению

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 пневмосцидными 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).

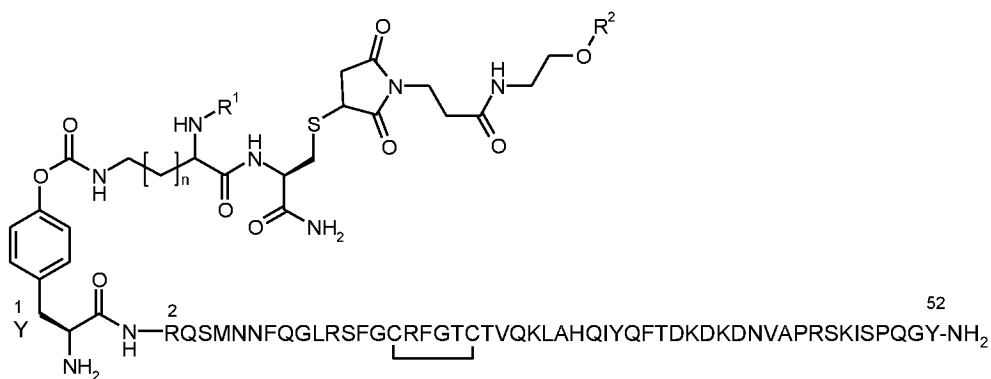
Еще один вариант осуществления представляет собой соединение согласно формуле (I) или соединение согласно формуле (Ia) для применения при лечении

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.

Пункты

Следующие пункты также образуют часть описания и относятся к дополнительным вариантам осуществления изобретения:

1. Жидкая фармацевтическая препаративная форма, содержащая:
 - а. 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,
- R¹ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,
- R² 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;
- а растворитель;
- регулятор pH; и

d. регулятор осмолярности;

причем фармацевтическая препаративная форма имеет рН 3 - 5; и причем осмотическая концентрация составляет 150 - 450 мОсмоль/л, и

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

2. Фармацевтическая препаративная форма по пункту 1, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой раствор или дисперсию.

3. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 или 2, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой замороженный раствор или замороженную дисперсию.

4. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма представляет собой водный раствор.

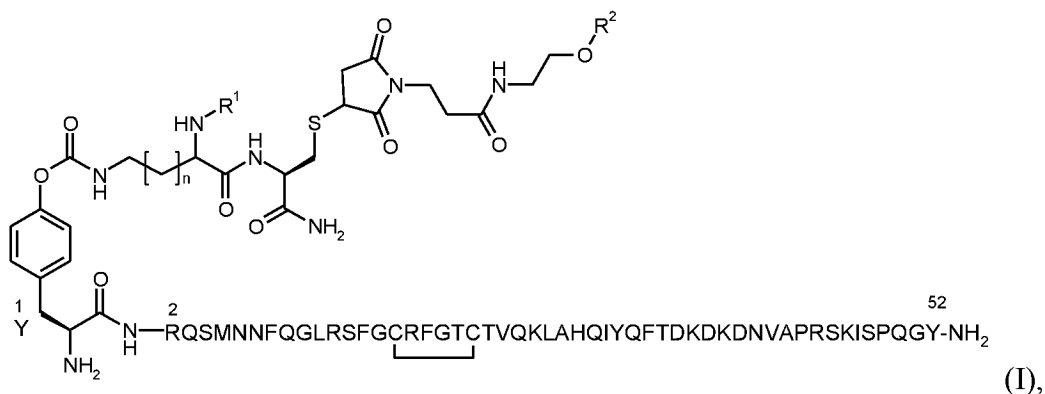
5. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбрана из соединений общей формулы (I), и R^2 представляет собой неразветвленный или разветвленный PEG 20кДа, кэпированный метоксигруппой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I),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

6. 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 PEG 40 кДа, кэпированный метоксигруппой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из предшествующих пунктов, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

7. 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 PEG

80 кДа, кэпированный метоксигруппой, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение согласно общей формуле (I), как определено в любом из предшествующих пунктов, или его гидрат, его сольват, его соль, его фармацевтически приемлемую соль, или сольваты его солей.

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



в которой

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

R^1 представляет собой водород, метил, этил, *n*-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.

9. Фармацевтические препаративные формы по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбран 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.

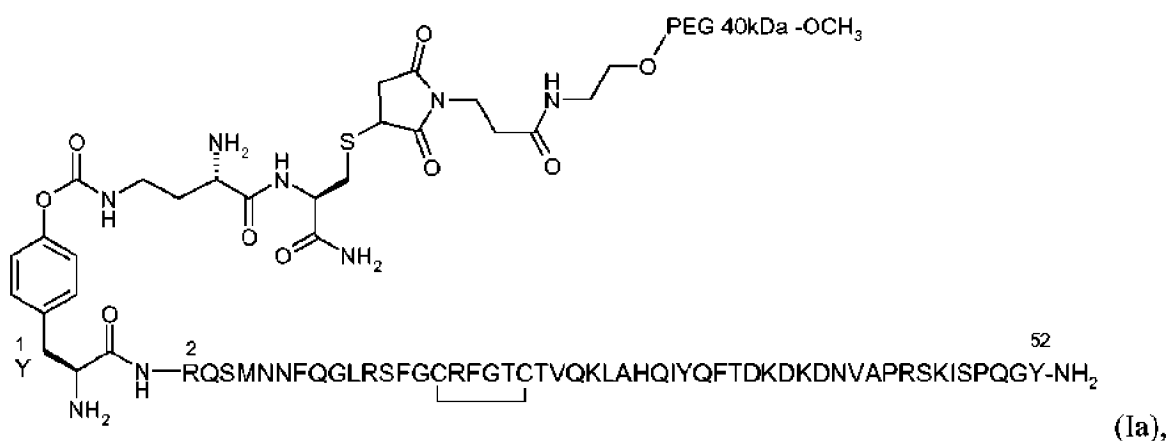
10. Фармацевтические препаративные формы по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ выбран из соединений формулы (I), в которой

n представляет собой число 1 или 2,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

11. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем ПЭГ-АДМ представляет собой соединение по формуле (Ia)



12. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.385 мг/мл - 77 мг/мл ПЭГ-АДМ.

13. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2.31 мг/мл - 77 мг/мл ПЭГ-АДМ.

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

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

16. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.385 мг/мл - 38.5 мг/мл ПЭГ-АДМ.

17. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.77 мг/мл - 38,5 мг/мл PEGADM.

18. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.77 мг/мл - 23.1 мг/мл PEGADM.

19. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.77 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ.

20. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2.31 мг/мл - 7.7 мг/мл ПЭГ-АДМ.

21. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2.31 мг/мл - 3.85 мг/мл ПЭГ-АДМ.

22. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.08 мг/мл - 23.1 мг/мл ПЭГ-АДМ.

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

24. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.77 мг/мл ПЭГ-АДМ.

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

26. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 4.6 g/mL ПЭГ-АДМ.

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

28. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 3.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

29. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2.31 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

30. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.044 мг/мЛ - 44 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

31. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.22 мг/мЛ - 22 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

32. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.44 мг/мЛ - 13.2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

33. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.44 мг/мЛ - 4.4 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

34. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1.3 мг/мЛ - 2.2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

35. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.14 мг/мЛ - 144 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

36. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 0.7 мг/мЛ - 71.7 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

37. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1.4 мг/мЛ - 43 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

38. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 1.4 мг/мЛ - 14.3 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

39. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит приблизительно 4.3 мг/мЛ - 7.2 мг/мЛ ПЭГ-АДМ.

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

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

42. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем растворитель является по существу водой.

43. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH.

44. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.3 мг/мЛ - 250 мг/мЛ регулятора pH.

45. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH.

46. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.9 мг/мЛ - 90 мг/мЛ регулятора pH.

47. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2.5 мг/мЛ - 46 мг/мЛ регулятора pH.

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

49. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 12.5 мг/мЛ - 19 мг/мЛ регулятора pH.

50. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора pH.

51. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мЛ - 50 мг/мЛ регулятора pH.

52. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мЛ - 25 мг/мЛ регулятора pH.

53. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.8 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора pH.

54. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 1.5 мг/мЛ - 9 мг/мЛ регулятора pH.

55. 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.

56. 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.

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

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

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

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

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

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

63. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смеси, состоящей из соляной кислоты и гидроксид натрия.

64. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH состоит из смеси, состоящей из соляной кислоты, гидроксида натрия и лимонной кислоты.

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

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

67. 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.

68. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем 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.

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

70. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ лимонной кислоты.

71. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.3 мг/мЛ - 30 мг/мЛ лимонной кислоты.

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

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

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

75. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.01 мг/мЛ - 50 мг/мЛ гидроксида натрия.

76. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.1 мг/мЛ - 10 мг/мЛ гидроксида натрия.

77. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.5 мг/мЛ - 6 мг/мЛ гидроксида натрия.

78. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.8 мг/мЛ - 4 мг/мЛ гидроксида натрия.

79. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.1 мг/мЛ - 100 мг/мЛ соляной кислоты.

80. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 0.5 мг/мЛ - 50 мг/мЛ соляной кислоты.

81. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор pH содержит или состоит из 1 мг/мЛ - 25 мг/мЛ соляной кислоты.

82. 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).

83. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит два или более регуляторов pH.

84. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит три или более регуляторов pH.

85. 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.

86. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лимонная кислота представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты, выбранные из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

87. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем регулятор осмолярности представляет собой хлорид натрия.

88. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.01 мг/мЛ - 100 мг/мЛ регулятора осмолярности.

89. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.1 мг/мЛ - 30 мг/мЛ регулятора осмолярности.

90. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 0.5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ регулятора осмолярности.

91. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ регулятора осмолярности или 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ регулятора осмолярности.

92. 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.

93. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 270 -330 мОсмоль/л.

94. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию в диапазоне 250 -310 мОсмоль/л.

95. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма имеет осмотическую концентрацию 300 мОсмоль/л.

96. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 3.5 - 4.5.

97. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 3 - 4.

98. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 3 - 3.5.

99. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 3.5 - 4.

100. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 3.5.

101. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем препаративная форма имеет рН 4.

102. 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.

103. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора рН

- 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.

104. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая препаративная форма содержит в качестве регулятора рН

- 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.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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 - 100 мг/мЛ хлорида натрия.

113. 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.

114. 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;
- 0.5 мг/мЛ - 15 мг/мЛ хлорида натрия.

115. 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;
- 2 мг/мЛ - 10 мг/мЛ хлорида натрия.

116. 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;
- 5 мг/мЛ - 7 мг/мЛ хлорида натрия.

117. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем лимонная кислота представляет собой соль, фармацевтически приемлемую соль, производное лимонной кислоты, выбранные из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты, цитрата натрия и моногидрата лимонной кислоты.

118. Фармацевтическая препаративная форма по любому из предшествующих пунктов, причем соляная кислота представлена хлористоводородной кислотой.

119. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 118 для ингаляции.

120. Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 119 или лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1 - 119 в сочетании с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, в некоторых случаях в сочетании с другим активным ингредиентом.

121. Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма, включающая компоненты (1) и (2), причем

компонент (1) содержит фармацевтическую препаративную форму, включающую ПЭГ-АДМ, соединение для регулирования pH и регулятор осмолярности; причем фармацевтическая препаративная форма, включает ПЭГ-АДМ, соединение для регулирования pH и, в некоторых случаях, регулятор осмолярности, как определено в любом из пунктов 1 - 119; и

компонент (2) включает растворитель, как определено в любом из пунктов 1 - 119.

122. Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма по пункту 121, причем компонент (1) представляет собой раствор, водный состав, лиофилизат или замороженный раствор.

123. Комбинированная фармацевтическая лекарственная форма по пунктам 121 или 122, причем компонент (1) представляет собой раствор, дисперсию, растворимый порошок, лиофилизат, таблетку или гранулят, который содержит, по меньшей мере, один из компонентов a, c и/или компонента d., и компонент (2) содержит компонент b для растворения или диспергирования компонента (1).

124. Комбинированный набор, содержащий компоненты (1) и (2), причем в компоненте (1) содержится фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 119, лекарственное средство по пункту 120, или комбинированная фармацевтическая лекарственная форма по любому из пунктов 121-123; и

компонент (2) содержит аэрозольный аппарат, предпочтительно аэрозольный аппарат с сеткой.

125. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 119, лекарственное средство по пункту 120, комбинированная фармацевтическая лекарственная форма по любому из пунктов 121-123, или комбинированный набор по пункту 124 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний.

126. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 119, лекарственное средство по пункту 120, или комбинированная фармацевтическая лекарственная форма по любому из пунктов 121 - 123, комбинированный набор по пункту 124, соединение формулы (I), как определено в любом из пунктов 1 - 119, соединение по формуле (Ia), как определено в любом из пунктов 1 - 119, для применения при лечении и/или профилактике заболеваний и/или нарушений, причем заболевание и/или нарушение выбрано из

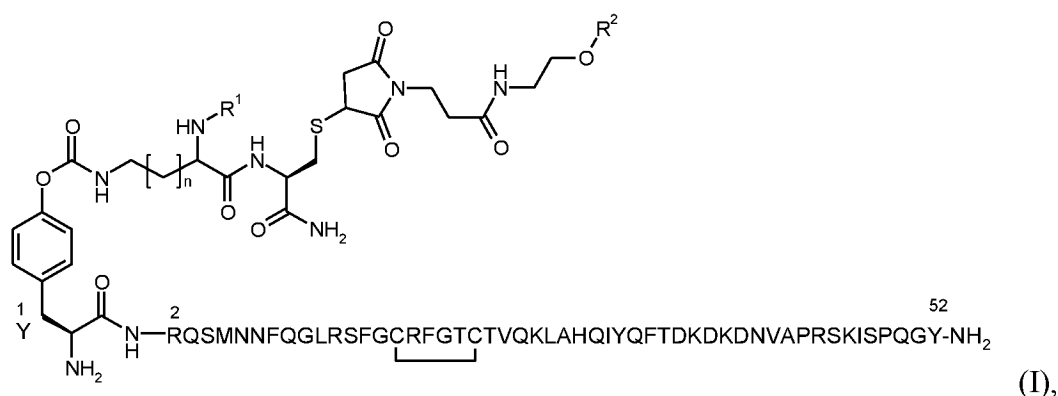
- легочных заболеваний, таких как легочная гипертензия; вторичная легочная гипертензия; легочная гипертензия после легочной эмболии с острым легочным сердцем и без него; первичная легочная гипертензия; хроническое обструктивное заболевание легких; астма; острый отек легких; хронический отек легких; аллергический 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 пневмосцидными 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);

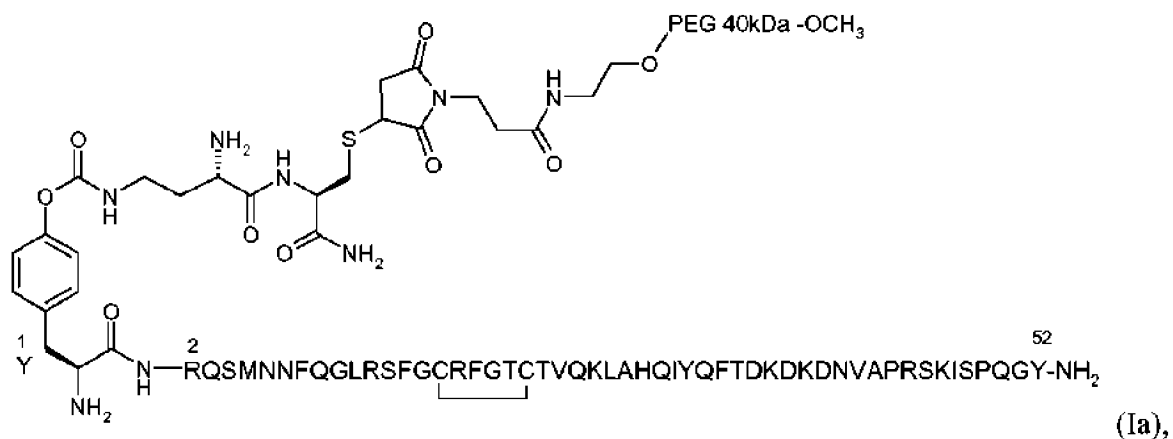
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной и/или вирусной инфекции;
- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, возникающей вследствие бактериальной суперинфекции первичного поражения легких вирусами; и
- профилактики и/или лечения легочной дисфункции после трансплантации легких.

127. Соединение формулы (I)



в которой

n представляет собой число 0, 1, 2 или 3, R¹ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил; R² 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 - 119 или соединение по формуле (Ia)



согласно определению в любом из пунктов 1 - 119 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 пневмосцидными 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.

128. Применение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 119, лекарственного средства по пункту 120, или комбинированной фармацевтической лекарственной формы по любому из пунктов 121 - 123, комбинированный набор по пункту 124, соединение формулы (I), как определено в любом из пунктов 1 - 119, соединение по формуле (Ia), как определено в любом из пунктов 1 - 119 для лечения и/или профилактики заболевания или расстройства,

предпочтительно выбранного из заболеваний, перечисленных в пунктах 126 и/или 127.

129. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пунктов 1 - 119 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания или расстройства, предпочтительно выбранного из заболеваний, перечисленных в пунктах 126 и/или 127.

130. Способ лечения и/или профилактики расстройства и/или заболевания, предпочтительно выбранного из заболеваний, перечисленных в пунктах 126 и/или 127, включающий введение фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 119, лекарственного средства по пункту 120, комбинированной фармацевтической лекарственной формы по любому из пунктов 121 - 123, комбинированный набор по пункту 124, соединение формулы (I), как определено в любом из пунктов 1 - 119, соединение по формуле (Ia), как определено в любом из пунктов 1 - 119.

131. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по любому из пунктов 1 - 119, включающий следующие этапы:

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

этап 2: Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

посредством чего получают следующую фармацевтическую препаративную форму по любому из пунктов 1-119.

132. Способ по пункту 131, 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 этапа 3.

133. Способ по любому из пунктов 131 - 132, 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,
- 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.

134. Способ по любому из пунктов 131 - 133, 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, в некоторых случаях, 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.

135. Способ по пункту по любому из пунктов 131 - 134, причем способ дополнительно включает этап 5

Этап 5, по меньшей мере, частичное замораживание фармацевтической препаративной формы, полученной после любого из этапов 1, 2, 3 и/или 4; причем этап 4 может развиваться перед, во время и/или после этапов 1, 2, 3 и/или этапа 4.

136. Препаративная форма по любому из пунктов 1 - 119, который может быть получен с применением способа по любому из пунктов с 131 по 135.

Описание фигур

Фигура 1: На Фигуре 1 показана ДСК Примера 1. Подготовка Примера описана в разделе В-1 ниже. Способ выполнения ДСК описан в разделе С-1 ниже. Результаты описаны в разделе D-1 yb;t.

Фигура 2: На Фигуре 2 показана ДСК Примера 8. Подготовка Примера описана в разделе В-1 ниже. Способ выполнения ДСК описан в разделе С-1 ниже. Результаты описаны в разделе D-1 yb;t.

Фигура 3: На Фигуре 3 показаны агрегация и разложение в течение 24 месяцев для Примера 1 - партия 1, Примера 1 - партия 2 и Примера 8 (способ согласно описанию в разделе С-2 «ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть»).

Фигура 4: На Фигуре 4 показан анализ чистоты с использованием «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-3 (для количественного определения и идентификации ПЭГ-АДМ, а также родственных примесей и продуктов разложения).

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

АДМ	адреномедуллин (человек)
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
МДФ	мелкодисперсная фракция
ГСО	геометрическое стандартное отклонение

ПЭГ	полиэтиленгликоль
p.a.	чистый для анализа
q.s.	в достаточном количестве
ОМД	объемный медианный диаметр

Номенклатура последовательностей аминокислот и пептидных последовательностей согласно:

Международный союз теоретической и прикладной химии и Международный союз биохимии: Номенклатура и символы для аминокислот и пептидов (рекомендации 1983 г.). В: Теоретическая и прикладная химия 56, том 5, 1984, с. 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

[illegible]

Гидроксид натрия	2.242	2.415	2.406	2.388	2.351	2.315	2.278	2.242
Хлорид натрия	6.540	8.850	8.700	8.400	7.800	7.200	6.600	6.000
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Таблица 1-2 Используемый ПЭГ-АДМ представлял собой соединение по формуле (Ia). Концентрация АДМ в составе ПЭГ-АДМ указана в квадратных скобках ([концентрация АДМ]).

	Примеры				
	9	10	11	12	13
	[мг/мл]	[мг/мл]	[мг/мл]	[мг/мл]	[мг/мл]
ПЭГ-АДМ [ADM]	0.2 [0.026]	0.385 [0.05]	0.77 [0.10]	10 [1.30]	23.1 [3.00]
Лимонная кислота безводная	5.380	5.380	5.380	5.380	5.380
Гидроксид натрия	2.242	2.242	2.242	2.242	2.242
Хлорид натрия	6.540	6.540	6.540	6.540	6.540
HCl	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Для приготовления Примеров 1 - 13 использовали буферный раствор и базовый раствор, содержащий раствор ПЭГ-АДМ (Bayer AG, Германия), для приготовления фармацевтической препаративной формы по Примерам 1 - 13. Конечный pH Примеров 1 - 13 составлял приблизительно 4. pH определяли титратором Excellence T5 производства Mettler Toledo.

Далее описано приготовление Примера 1. Для приготовления Примера 1 использовали базовый буферный раствор и базовый раствор, содержащий раствор ПЭГ-АДМ (Bayer AG, Германия). Конечный pH Примера 1 составлял приблизительно 4. Осмотическая концентрация составляла приблизительно 300 мОсмоль/л.

Базовый буферный раствор: А базовый буферный раствор с показателем pH 4,0 был получен следующим образом: Сосуд наполнили водой и смешали с 5,8877 г моногидрата лимонной кислоты и 2,3203 г гидроксида натрия. pH довели до 4,0 с

использованием 6,3 мл соляной кислоты. Раствор залили в мерную колбу и добавили воду до 1000 мл. 500 мл буфера смешали с 4,50 г хлорида натрия. Для доведения pH до 4,0 добавили 1,3 мл гидроксида натрия 1N.

Базовый раствор, содержащий ПЭГ-АДМ: Концентрация базового раствора ПЭГ-АДМ составляла 7,7 мг/мл ПЭГ-АДМ (с содержанием 1 мг/мл АДМ).

Пример 1: Для Примера 1 базовый раствор ПЭГ-АДМ в количестве 9,6 мл смешали с 10,4 мл базового буферного раствора с получением раствора 0,48 мг/мл АДМ.

Пример 2: Для Примера 2 базовый раствор ПЭГ-АДМ в количестве 1 мл смешали с 19 мл базового буферного раствора с получением раствора 0,05 мг/мл АДМ.

Примеры 3 - 11 приготовили соответственно.

Концентрация базового раствора, использованного для Примеров 12 и 13, составляла 31,26 мг/мл ПЭГ-АДМ (с содержанием 4,06 мг/мл АДМ).

В-2 Вязкость

Вязкость Примеров 1 - 13 определялась следующим образом: Вязкость определяют методом автоматического вискозиметра с падающим шариком по Ph.Eur. 2.2.49 (2018) с использованием автоматического микровискозиметра Anton Paar AMVn.

Результаты измерений перечислены в таблицах 2-1 и 2-2 ниже:

Таблица 2-1 Вязкость Примеров 1 - 7 и буфера

Пример	буфер	1	2	3	4	5	6	7
вязкость [мПа•с]	приблиз. 1.063	приблиз. 1.2413	1.0722	1.1029	1.1666	1.2927	1.4325	1.5440

Таблица 2-2 Вязкость Примеров 8 - 13

Пример	8	9	10	11	12	13
вязкость [мПа•с]	1.9969	1.0107	1.0228	1.0550	1.9176	3.7541

В-3 Приготовление раствора ПЭГ-АДМ для анализа ДСК

Раствор ПЭГ-АДМ для анализа ДСК получили путем оттаивания Примеров 1 и 8 (см. раздел В-1 выше), содержащих приблизительно 3,696 и 7,7 мг/мл ПЭГ-АДМ соответственно (эквивалентно 0,48 мг/мл и 1 мг/мл АДМ, содержащихся в ПЭГ-АДМ) в цитратном буфере с показателем рН 4 и смешиванием оттаявшего раствора с буфером для препаративной формы, содержащим хлорид натрия в цитратном буфере с показателем рН 4. Полученный раствор перемешали, отфильтровали через фильтр предварительной чистки и стерилизующий фильтр, и асептически разлили во флаконы, которые в дальнейшем закрыли пробкой с инъекционной мембраной и запечатали фармацевтической крышкой. Флаконы с приготовленным раствором ПЭГ-АДМ замораживали до температуры $< -15^{\circ}\text{C}$.

Образцы для анализа ДСК Примеров 9 - 13 готовили так же, как и растворы, описанные в разделе В.1.

С Анализ: Методы

В настоящем разделе С описаны общие методы, используемые для анализа фармацевтической препаративной формы. Результаты этого анализа описаны и разобраны в разделе D ниже.

Метод ДСК в соответствии с описанием в разделе С-1 использовался для термической характеристики фармацевтической препаративной формы.

Также была проанализирована стабильность фармацевтической препаративной формы. Анализ стабильности включал исследование потенциальной агрегации и разложения фармацевтической препаративной формы, в частности ПЭГ-АДМ. В частности, «ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть» в соответствии с описанием в разделе С-2, использовалась для определения количества ПЭГ-АДМ (мономерная часть) и/или агрегатов с ВММ (высокомолекулярных агрегатов), образовавшихся за определенный временной период. Мономерная часть представляет собой предполагаемую форму ПЭГ-АДМ, образование ВММ свидетельствует об агрегации молекул ПЭГ-АДМ с образованием димеров или высших агрегатов и, таким образом, является показателем нестабильности фармацевтической препаративной формы. Исследована стабильность в течение 24 месяцев при температуре хранения -20°C . «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-3, использовалась

для количественного определения и идентификации ПЭГ-АДМ, а также родственных примесей и продуктов разложения.

Исследование циклов замораживания-оттаивания в соответствии с описанием в разделе С-4 было проведено для изучения стабильности фармацевтической препаративной формы после повторных циклов замораживания-оттаивания.

Свойства распыления анализировали с использованием метода, описанного в разделе С-5.

С-1 Способ проведения ДСК

Был проведен анализ Примеров 1 и 8 (см. раздел В-1 выше). Измерения методом дифференциальной сканирующей калориметрии выполнялись с использованием ДСК приборами термического анализа Q2000 с программным обеспечением Universal Analysis. Были применены два разных температурных профиля, чтобы различать медленное замораживание, которое приводит к частичной или полной кристаллизации хлорида натрия, и быстрое замораживание, которое не допускало кристаллизацию.

Метод медленного замораживания включал загрузку в тигель TZero образца и пустого стандартного тигеля в измерительную ячейку при комнатной температуре с последующим понижением температуры до -30°C со скоростью $5,0^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Температура поддерживалась на уровне -30°C в течение 15 минут с последующим понижением температуры до -80°C со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и выдержкой образца при -80°C в течение 10 минут. После изотермической выдержки температуру повысили со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до $+10^{\circ}\text{C}$.

Метод быстрого замораживания включал загрузку в тигель TZero образца и пустого стандартного тигеля в измерительную ячейку при комнатной температуре с последующим понижением температуры до -80°C со скоростью $10,0^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и выдержкой образца при -80°C в течение 10 минут. После изотермической выдержки температуру повысили со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до $+10^{\circ}\text{C}$.

Образцы в соответствии с Примерами 9 - 13 были приготовлены и проанализированы с помощью ДСК с использованием двух методов, идентичных описанной выше процедуре.

С-2 Метод: ЭХ-ВЭЖХ для чистоты ПЭГ-АДМ

Был проведен анализ Примеров 1 и 8 (см. раздел В-1 выше), а также Примеров 9 - 13. 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 <621> (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.

С-3 Метод: ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ

Был проведен анализ Примеров 1 и 8 (см. раздел В-1 выше). Разделение, количественный анализ и идентификацию ПЭГ-АДМ, а также родственных соединений и продуктов разложения выполняют методом ОФ-ВЭЖХ на колонке с обращенной фазой с применением метода внешнего стандарта или методом 100% площади с УФ-детектированием, соответственно, при 210 нм. (Европейская фармакопея, 2.2.29 (2015), патент США <621> (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.

Метод С-4: Исследование цикла оттаивания (протокол замораживания-оттаивания)

Образец Примера 8 заморозили при -70°C и разморозили при комнатной температуре. Этот цикл повторялся пять раз. Временной график показан в следующей **Таблице 3-1**.

Таблица 3-1: Временной график

Цикл	Время в морозильной камере при -70°C [минуты]	Время при комнатной температуре [минуты]
1	33	56
2	24	68
3	38	77
4	37	73
5	30	65

Перед каждым этапом замораживания отбирали образец размером 1,5 мл и до анализа хранили в криофлаконе при $2 - 8^{\circ}\text{C}$.

Образцы согласно Примерам 9 - 13 с объемом заполнения 2,28 мл заморозили до -70°C и разморозили при комнатной температуре. Этот цикл повторялся пять раз. Временной график показан в следующей **таблице 3-2**.

Таблица 3-2: Временной график

Пример	Цикл оттаивания [время в мин.]				
	1	2	3	4	5
9	32	29	26	26	24
10	32	29	26	27	23
11	33	29	25	28	23
12	31	29	25	28	23
13	28	29	25	25	23

С-5 Метод: Определение характеристик аэрозольного распыления

Пример 1 замораживали и повторно размораживали. Этот раствор был распылен и измерен с использованием трех разных головок аэрозольного аппарата Aerogen® Solo с контроллером Pro-X. Измерения размера капель проводились с помощью лазерной дифракции Sympatec HELOS.

Примеры 9 - 13 заморозили и повторно разморозили. Эти растворы были распылены и измерены с использованием трех разных головок аэрозольного аппарата Aerogen® Solo с контроллером Pro-X. Измерения размера капель проводились с помощью лазерной дифракции Sympatec HELOS.

D Результаты

D-1 Результаты: ДСК

Был выполнен анализ Примеров 1 и 8. Данные проведенных ДСК показаны на Фигуре 1 (Пример 1) и фигуре 2 (Пример 8). Термическое описание раствора с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии показало относительно низкую температуру стеклования на уровне -58°C для растворенных веществ в аморфном состоянии и температуру эвтектики -22°C для раствора с полностью кристаллизованным хлоридом натрия. Эти термические свойства четко указывают на то, что раствор нестабилен, если только он не находится в полностью замороженном состоянии при температуре хранения, например, -58°C или ниже.

Был выполнен анализ Примеров 9 - 13. Полученные результаты в целом хорошо сопоставимы с результатами для Примеров 1 и 8. Примеры 9, 10 и 11 также показывают температуру стеклования при замораживании на уровне -58°C , небольшой пик кристаллизации около -52°C и эндотермический пик около -22°C , что указывает на эвтектику. Пик интенсивности отличается в зависимости от применяемых методов термической обработки.

Образцы 12 и 13, содержащие более высокие концентрации ПЭГ-АДМ, демонстрируют менее выраженные пики кристаллизации и эвтектики при нагревании, что может свидетельствовать о том, что содержание ПЭГ-АДМ частично ингибирует кристаллизацию NaCl в препаративной форме.

Также как и в случае с Примерами 1 и 8, эти термические свойства указывают на то, что растворы по Примерам 9 - 13 нестабильны, если только они не находятся в полностью замороженном состоянии при температуре хранения, например, -58°C или ниже.

D-2 Результаты: Анализ стабильности

Стабильность Примеров 1 и 8 (см. раздел В-1 выше) наблюдали в течение 24 месяцев при температуре хранения -20°C . Были проанализированы две партии

Примера 1 (Пример 1 - партия 1; Пример 1 - партия 2) и одна партия Примера 8. Через 0, 2, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца соответственно отбирали пробу из соответствующей партии и анализировали ее с использованием методов, описанных в разделах С-2 и С-3 выше.

Результаты анализа стабильности для Примера 1 - партия 1, Примера 1 - партия 2 и Примера 8 показаны на Фигурах 3 и 4 ниже.

На Фигуре 3 показана агрегация для Примера 1 - партия 1, Примера 1 - партия 2 и Примера 8 (способ согласно описанию в разделе С-2 «ЭХ-ВЭЖХ для чистоты, мономерная часть»). Из фигуры 3 видно, что в течение 24 месяцев количество мономерной части ПЭГ-АДМ остается на уровне более 99%. Таким образом, за 12-месячный период образовалось лишь небольшое количество агрегатов ВММ (высокомолекулярных агрегатов) или димеров. Это указывает на то, что фармацевтические препаративные формы демонстрируют превосходную стабильность.

На Фигуре 4 «ОФ-ВЭЖХ для анализа ПЭГ-АДМ», как описано в разделе С-3, использовалась для количественного определения и идентификации ПЭГ-АДМ, а также родственных примесей и продуктов разложения. Из фигуры 4 видно, что за период времени в 24 месяца соответствующие образцы демонстрируют содержание ПЭГ-АДМ более чем приблизительно 96% или, иными словами, соответствующие образцы демонстрируют потерю содержания ПЭГ-АДМ всего лишь от 1 до 3%. Таким образом, за 24 месяца образовалось лишь небольшое количество родственных примесей и продуктов разложения. Это указывает на то, что фармацевтические препаративные формы демонстрируют превосходную стабильность.

Таким образом, фармацевтическая препаративная форма (примеры 1 и 8) демонстрирует очень хорошую стабильность в течение 24-месячного периода.

В Примерах 9 - 13 стабильность наблюдалась в течение 1 месяца. Хранение в течение 1 месяца и анализ образцов проводились в соответствии с описанием для Примеров 1 и 8 выше. Результаты представлены в **Таблице 3-3** ниже:

Таблица 3-3: Стабильность Примеров 9 -13 в течение периода в 1 месяц

Пример	Временн ая точка	Любая непредусмотрен ная примесь	Сумма	Адреномедул лин	40кД а ПЭГ - АДМ	Сумма димера и ВММ
9	Начало	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
9	Через 1 месяц	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
10	Начало	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
10	Через 1 месяц	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
11	Начало	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
11	Через 1 месяц	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
12	Начало	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
12	Через 1 месяц	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
13	Начало	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100
13	Через 1 месяц	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	< 0.05 %	100

Из Таблицы 3-3 видно, что Примеры 9 - 13 демонстрируют очень хорошую стабильность в течение периода в 1 месяц.

D-3 Результаты: Исследование цикла оттаивания

Проведено исследование циклов оттаивания Примера 8, а также Примеров 9 - 13. Для оценки потенциальной агрегации и деградации были проведены ЭХ- и ОФ-ВЭЖХ (методы, описанные в разделах С-2 и С-3). Результаты до и после пяти

циклов замораживания-оттаивания показаны в следующих таблицах 4-1 (Пример 8) и 4-2 (Примеры 9 - 13).

Таблица 4-1: Методы испытаний и результаты до и после 5 циклов замораживания-оттаивания Примера 8

	До 5 циклов замораживания- оттаивания	После 5 циклов замораживания- оттаивания
Чистота (ОФ-ВЭЖХ; раздел С-3)	99.72 %	99.65 %
Адреномедуллин	0.18 %	0.23 %
40кДа ПЭГ-АДМ	< 0.05 %	< 0.05 %
Любая непредусмотренная примесь	0.09 %	0.08 %
Сумма всех органических примесей	0.27 %	0.31 %
Чистота, мономерная часть (ЭХ-ВЭЖХ; раздел С-2)	99.34 %	99.30 %
Сумма димера и ВММ	0.66 %	0.70 %

Чистота Примера 8 перед пятью циклами оттаивания составляла 99,72% (ОФ-ВЭЖХ, раздел С-3) и 99,34% (чистота, мономерная часть, ГХ-ВЭЖХ, раздел С-2). Чистота Примера 8 после пяти циклов оттаивания составляла 99,65% (ОФ-ВЭЖХ, раздел С-3, разница по сравнению с «до» 0,07%) и 99,30% (чистота, мономерная часть, ГХ-ВЭЖХ, раздел С-2).

Следовательно, после пяти циклов замораживания и оттаивания почти не было отмечено никакой агрегации или разложения. Эти результаты показывают, что Пример 8 демонстрирует превосходную стабильность даже при замораживании и повторном размораживании.

Таблица 4-2: Методы испытаний и результаты до, во время и после 5 циклов замораживания-оттаивания Примеров 9 - 13.

	Цикл	Любая непредусмотре нная примесь	Сумма всех органических примесей	Чистота, мономерная часть (ЭХ-ВЭЖХ; раздел С-2)
Пример 9	До 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 9	После 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 10	До 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 10	После 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 11	До 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 11	После 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 12	До 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 12	После 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 13	До 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%
Пример 13	После 5 циклов замораживания- оттаивания	< 0,05 %	< 0,05 %	100%

Результаты подтверждают, что Примеры 9 - 13 обладают превосходной стабильностью даже при многократном замораживании и повторном размораживании.

D-4 Эксперименты с распылением

Результаты относительно свойств распыления Примера 1 приведены в Таблице 5 ниже. Образец примера 1 был распылен и измерен с использованием трех разных головок аэрозольного аппарата Aerogen® Solo с контроллером Pro-X (см. партии для аэрозольного аппарата №1, 2 и 3 в Таблице 5).

Таблица 5 Свойства распыления, выраженные в виде объемного медианного диаметра (ОМД в микрометрах (мкм)) Примера 1 ((замороженная и повторно размороженная препаративная форма). 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.

Партия для аэрозольного аппарата №	ОМД [мкм]	ГСО	Расход на выходе [г/мин]	МДФ [%]
1	5,1	1,8	0,25	58,5
2	5,0	1,7	0,19	58,8
3	5,3	1,7	0,20	55,4

Для каждого из аэрозольных аппаратов Aerogen Solo удалось осуществить распыление раствора ПЭГ-АДМ до капель с заданным размером, узким геометрическим стандартным отклонением и скоростью выхода раствора, позволяющей распылять 1 мл раствора в течение 4-5 минут. Мелкодисперсная фракция составляла от 55% до 59%, что согласуется с ожидаемой скорости выходного потока из устройства. Результаты подтверждают, что замороженную и размороженную препаративную форму ПЭГ-АДМ можно распылять с помощью устройства Aerogen Solo подходящим способом для доставки ПЭГ-АДМ посредством ингаляции.

Результаты относительно свойств распыления Примера 9 - 13 приведены в Таблице 6 ниже. Образцы Примеров 9 - 13 распылили и измерили с использованием трех разных головок аэрозольного аппарата Aerogen® Solo согласно препаративной форме с контроллером Pro-X.

Таблица 6 Свойства распыления, выраженные в виде объемного медианного диаметра (ОМД в микрометрах (мкм)) Примеров 9 - 13 ((замороженная и повторно размороженная препаративная форма). 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	Аэрозольный аппарат №	ОМД [мкм]	ГСО	Расход на выходе [г/мин]	МДФ [%]
9	1	4.95	1.8	0.48	57.5
9	2	5.52	1.9	0.48	51.5
9	3	4.96	1.8	0.38	57.5
10	1	4.63	1.7	0.33	61.9
10	2	5.67	1.9	0.55	49.8
10	3	5.85	1.9	0.52	48.0
11	1	5.30	1.9	0.54	55.1
11	2	5.38	1.8	0.54	52.6
11	3	6.01	1.9	0.40	46.6
12	1	9.04	2.2	0.12	37.4
12	2	6.70	1.9	0.12	52.7
12	3	12.00	2.6	0.14	32.1
13	Распыление для Примера 13 невозможно				

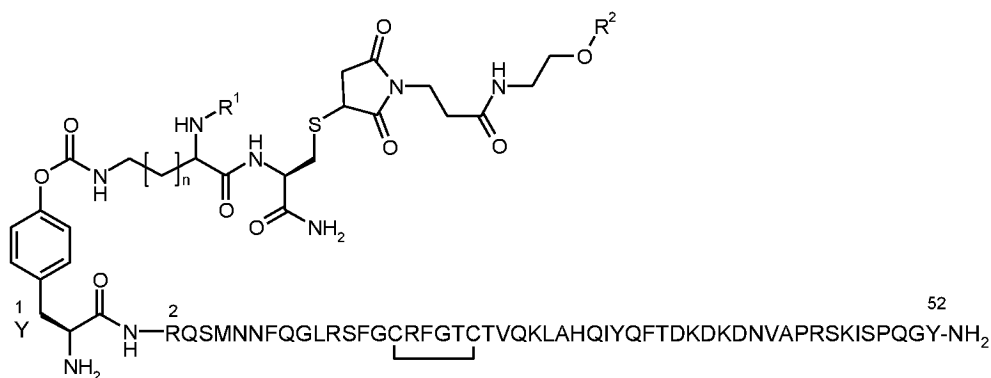
Для Примеров 9 - 11 удалось осуществить несколько распылений раствора ПЭГ-АДМ до капель с заданным размером, узким геометрическим стандартным отклонением и скоростью выхода раствора, позволяющей распылять 1 мл раствора в течение 2-3 минут. Мелкодисперсная фракция составляла от 47% до 62%, что согласуется с ожидаемой скорости выходного потока из устройства. Результаты подтверждают, что замороженную и размороженную препаративную форму ПЭГ-АДМ, описанную в Примерах 9 - 11, можно распылять с помощью устройства Aerogen® Solo подходящим способом для доставки ПЭГ-АДМ посредством ингаляции.

Для Примера 12 возможным оказалось осуществить распыление раствора ПЭГ-АДМ до капель, но размер капель значительно увеличился в процессе распыления, а геометрическое стандартное отклонение было больше, чем для менее концентрированных растворов согласно Примерам 9 - 11. Это также повлияло на мелкодисперсную фракцию, которая была уменьшена, а также на производительность.

Для Примера 13 оказалось невозможно получить капли с помощью аэрозольного аппарата Aerogen® Solo, поскольку раствор был слишком вязким, чтобы пройти через его мембрану. Следовательно, характеристики распыления определить не удалось.

Формула изобретения

1. 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,
- R¹ представляет собой водород, метил, этил, н-пропил или изопропил,
- R² 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; и
- d. регулятор осмолярности;

причем фармацевтическая препаративная форма имеет pH 3 - 5; и причем осмотическая концентрация составляет 150 - 450 мОсмоль/л, и причем концентрации компонентов основаны на общем объеме жидкой фармацевтической препаративной формы.

2. Фармацевтическая препаративная форма по п. 1, **отличающаяся тем**, что фармацевтическая препаративная форма представляет собой раствор, дисперсию, замороженную дисперсию, замороженный раствор и/или водный раствор.

3. Фармацевтические препаративные формы по любому из пп. 1 - 3, **отличающиеся тем**, что ПЭГ-АДМ выбран из соединений формулы (I), в которой

n представляет собой число 1 или 2,

R¹ представляет собой водород или метил,

R² представляет собой неразветвленный ПЭГ 40 кДа, кэпированный метоксигруппой.

4. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 3, **отличающаяся тем**, что растворитель выбран из группы воды, буфера, раствора натрия хлорида, раствора лимонной кислоты, раствора безводной лимонной кислоты, раствора моногидрата лимонной кислоты, соляной кислоты, раствора гидроксида натрия, раствора цитрата натрия, и/или смесей.

5. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 4, **отличающаяся тем**, что фармацевтическая препаративная форма содержит 0,1 мг/мл - 250 мг/мл регулятора pH.

6. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 5, **отличающаяся тем**, что регулятор pH содержит или представляет собой лимонную кислоту, соль лимонной кислоты, фармацевтически приемлемую соль лимонной кислоты, производное лимонной кислоты и/или их смеси.

7. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 6, **отличающаяся тем**, что регулятор осмолярности выбран из группы, состоящей из хлорида натрия, лимонной кислоты, соли, фармацевтически приемлемой соли, производного лимонной кислоты и/или их смесей.

8. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 7, **отличающаяся тем**, что 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.

9. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 8, **отличающаяся тем**, что фармацевтическая препаративная форма содержит 0,01 мг/мл - 100 мг/мл регулятора осмолярности.

10. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 9, **отличающаяся тем**, что фармацевтическая препаративная форма содержит

- 0,5 мг/мл - 25 мг/мл регулятора рН, и
- 0,1 мг/мл - 30 мг/мл регулятора осмолярности.

11. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 10, **отличающаяся тем**, что фармацевтическая препаративная форма предназначена для ингаляции.

12. Лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пп. 1 - 11, или лекарственное средство, содержащее фармацевтическую препаративную форму по любому из пп. 1 - 11, в сочетании с инертным нетоксичным фармацевтически подходящим наполнителем, при необходимости, в комбинации с дополнительным активным ингредиентом.

13. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 11 или лекарственное средство по п. 12 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний.

14. Фармацевтическая препаративная форма по любому из пп. 1 - 11 или лекарственное средство по п. 12, соединение формулы (I), как определено в п. 1, соединение по формуле (Ia) для применения при лечении и/или профилактике 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,

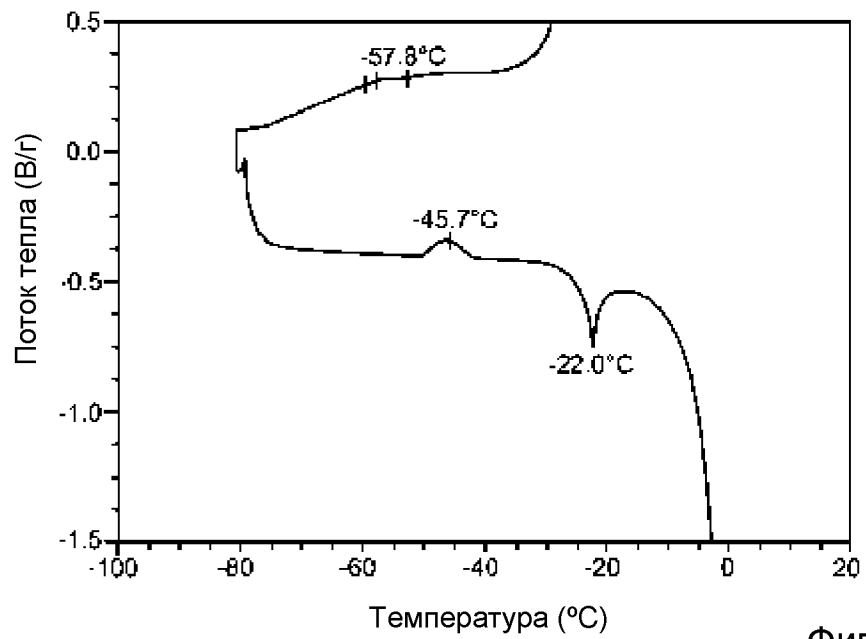
возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (БВРС), и SARS-CoV-2 возбудитель пандемии COVID-19), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ);

- ОПЛ/ОРДС на фоне пневмонии, вызванной грибковыми инфекциями, такой как, помимо прочего, грибковая пневмония, вызванная пневмосцидными 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.

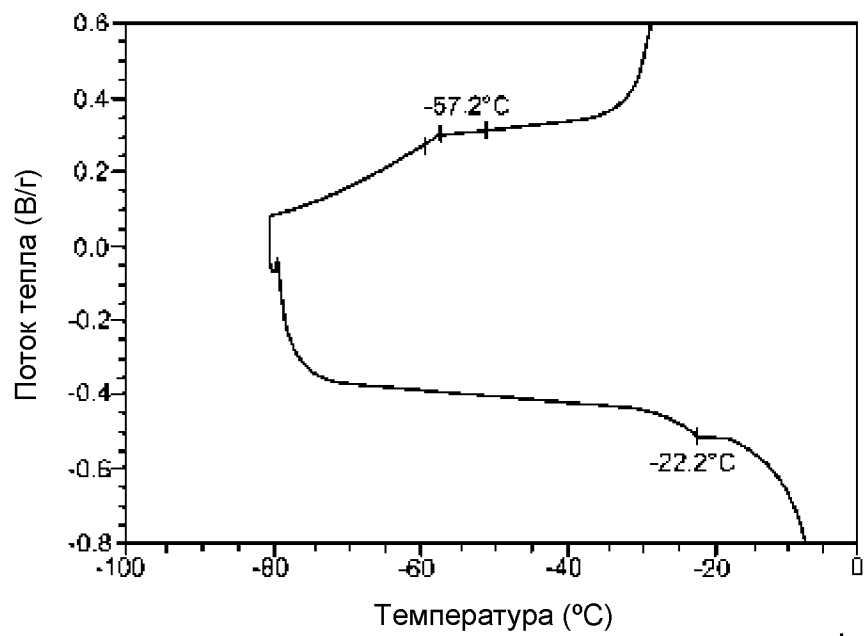
15. Способ приготовления фармацевтической препаративной формы по любому из пп. 1 - 12, включающий следующие этапы:

- этап 1. Предоставление компонентов а, b, с и d; и
- этап 2. Смешивание компонентов, предоставленных на этапе 1;

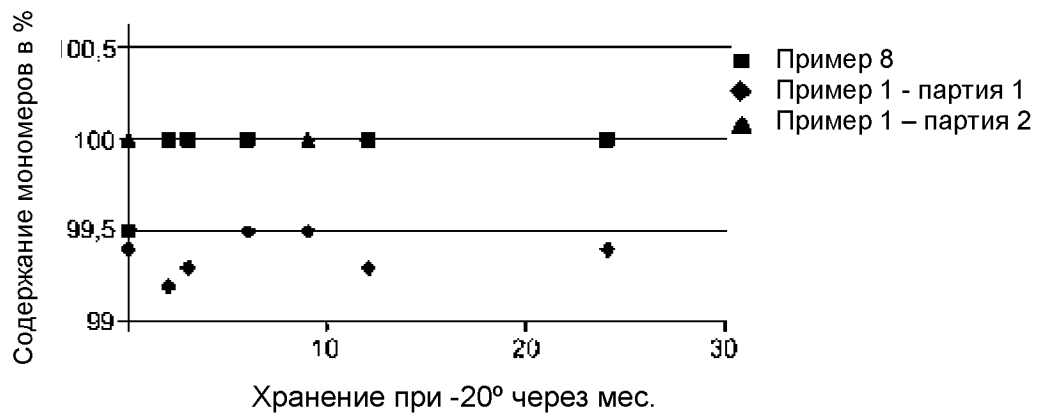
причем получают фармацевтическую препаративную форму по любому из пп. 1 - 12.



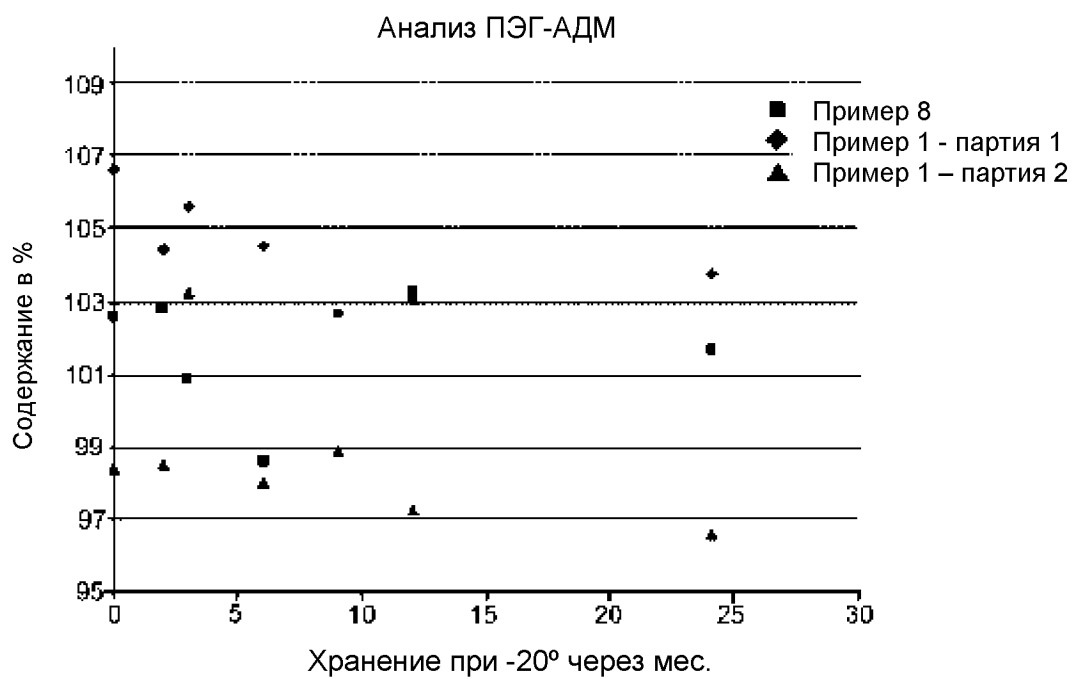
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг.3



Фиг.4