

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039874**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>A61K 31/454</i> (2006.01)
2022.03.22		<i>A61K 47/36</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>A61K 47/04</i> (2006.01)
201900272		<i>A61K 47/12</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>A61K 47/00</i> (2006.01)
2019.06.06		<i>A61K 9/48</i> (2006.01)
		<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
		<i>A61P 37/00</i> (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ПОМАЛИДОМИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ФАКТОРОМ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (ФНО)**

(43) 2020.11.30	(56) WO-A2-2010135396
(96) 2019000058 (RU) 2019.06.06	WO-A1-2014025960
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:	WO-A1-2018024646
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ	WO-A1-2018150435
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ	WO-A1-2009139888
"ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ" (RU)	
(72) Изобретатель:	
Путилова Елена Викторовна,	
Плотников Сергей Петрович,	
Витусевич Сергей Эдуардович (RU)	
(74) Представитель:	
Рыжков И.О. (RU)	

(57) Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль, а также натрия крахмал гликолят и фармацевтически приемлемые вспомогательные соединения. Фармацевтическая композиция характеризуется высокой биодоступностью и стабильностью в сравнении с зарегистрированным препаратом "Имновид". Предложенная композиция может применяться для лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенной продукцией фактора некроза опухоли.

039874
B1

039874
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль, а также натрия крахмал гликолят и фармацевтически приемлемые вспомогательные соединения. Фармацевтическая композиция характеризуется высокой биодоступностью и стабильностью. Данная композиция может применяться для лечения заболеваний и расстройств, вызванных нарушением продуцирования ФНО (фактора некроза опухоли).

Уровень техники

Фактор некроза опухоли (ФНО) - внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Избыточная продукция ФНО вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), оказывает цитотоксический эффект на клетки организма. Нарушения регуляции ФНО у человека ассоциированы с различными заболеваниями, такими как:

артриты (Keffer J., et al., (December 1991). "Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis". *The EMBO Journal*. 10(13):4025-31);

болезнь Альцгеймера (Swardfager W., et al., (2010). "A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease". *Biol. Psychiatry*. 68 (10):930-941);

клиническая депрессия (Dowlati Y., et al., (2010). "A meta-analysis of cytokines in major depression". *Biol. Psychiatry*. 67(5): 446-457);

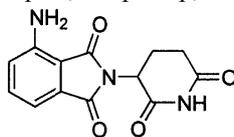
псориаз (Victor F.C., Gottlieb A.B. (2002). "TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis". *J. Drugs Dermatol*. 1(3):264-75);

воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) (Brynskov J., et al., (2002). "Tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease". *Gut*. 51(1):37-43).

ФНО также играет непосредственную роль в активации ретровирусной репликации, в том числе ретровируса HIV-1 (Poll et al., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)).

Многочисленные исследования показали, что концентрация ФНО в сыворотке увеличена у пациентов, больных раком разных форм [Ferrajoli A., et al. *The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia*. *Blood*. 2002; 100(4):1215-9, X. Wang, Y. Lin. *Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes*, *Acta Pharmacol. Sin*. 2008 Nov.; 29(11):1275-1288).

Патологии, связанные с повышенной продукцией ФНО, широко распространены и зачастую приводят к летальному исходу. Данный факт побуждает исследователей разрабатывать новые вещества - ингибиторы ФНО. Широко известно (L.G. Corral, et al., *Ann. Rheum. Dis*. 58:(Suppl 1), 1107-1113 (1999)), что талидомид (2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион) и леналидомид (3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион) обладают ингибирующей способностью по отношению к ФНО без иммуноподавляющего действия. Несмотря на вышеупомянутый факт, одной из актуальных проблем терапии заболеваний, связанных с избыточной продукцией ФНО, остается развитие резистентности к лекарственным средствам. Прогрессия болезни может наступить после ответа на любой тип терапии. Помалидомид (4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион), структурная формула которого представлена ниже, является иммуномодулятором - ингибитором ФНО третьего поколения. Помалидомид впервые описан в статье Jónsson, *Acta Pharma. Suecica*, 9, 521-542 (1972). В патентной литературе способ синтеза помалидомида раскрыт, например, в патенте США № US 5635517:



Структурная формула помалидомида

Помалидомид имеет комплексный механизм действия: иммуномодулирующий, противоопухолевый, ингибирующий ФНО и подавляющий ангиогенез.

Единственный препарат с МНН помалидомид зарегистрирован в России в мае 2015 года под торговым названием "Имновид" (номер регистрационного удостоверения ЛП-002985; дата выдачи 07.05.2015) для лечения взрослых больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили не менее двух предшествующих режимов лечения, включающих и леналидомид, и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания во время последней терапии. Однако, несмотря на это, в фармацевтической промышленности существует постоянная необходимость работать над расширением арсенала средств и методов осуществления назначения препарата, что включает в себя разработку новых различных фармацевтических композиций, которые положительно влияют на профиль растворения препарата, биодоступность, биоэквивалентность, стабильность и т.д., обеспечивая терапевтический успех препарата.

При разработке состава лекарственного средства, содержащего помалидомид, следует учитывать реакционную способность основного компонента. Имея в своем составе аминогруппы, помалидомид

проявляет потенциальную реактивность по отношению к наполнителям, таким как мальтоза, лактоза, трегалоза или глюкоза, например моно- или дисахариды, по реакции Майяра. Кроме того, свободные аминогруппы помалидомида могут подвергаться кислотному гидролизу, данный факт также следует учитывать при выборе вспомогательных веществ. Таким образом, необходимо подобрать вспомогательные вещества, которые не только не разрушают помалидомид, но и дополнительно его стабилизируют, предоставляя необходимый уровень биодоступности.

В патенте США US 8158653 раскрываются составы лекарственных форм, содержащих помалидомид:

таблетки (50 и 100 мг), содержащие помалидомид в количестве около 40%, лактозу - около 40%, остальных вспомогательных компонентов - в необходимом количестве;

таблетки для разжевывания 75 мг, содержащие помалидомид в количестве 15%, маннитол - 46%, лактозу - 30%, остальные компоненты - в необходимом количестве;

таблетки 10 мг, содержащие помалидомид в количестве 2,7%, лактозу - 84%, остальные вспомогательные компоненты - в необходимом количестве;

гранулы для твердых желатиновых капсул 100 мг, содержащие помалидомид в количестве 71%, микрокристаллическую целлюлозу - 21,4%, остальные вспомогательные компоненты - в необходимом количестве;

0,2% раствор для инъекций, содержащий помалидомид, натрия хлорид, фосфатный буферный раствор.

В описании патента RU 2479307 раскрывается, а формуле изобретения защищается состав лекарственного препарата, содержащего помалидомид, в форме твердых желатиновых капсул, охватывающий композицию оригинального препарата "Имновид":

Таблица 1

Составы композиций помалидомида по патенту RU 2479307

Компонент	количество (мг в капсуле)			
Помалидомид	1,000	2,000	3,000	4,000
Прежелатинизированный крахмал	70,00	140,00	100,80	134,40
Натрия стеарилфумарат	0,32	0,64	0,45	0,60
Маннитол (высушенный распылением)	53,68	107,36	75,75	101,00
Вес содержимого капсулы	125,00	250,00	180,00	240,00

В заявке CN104042590 раскрывается состав капсул, содержащих помалидомид, безводную лактозу, декстрин, натрия кроскармеллозу и полиэтиленгликоль 4000. В ней описано использование двух общих смесей: одной смеси для капсул по 1 и 2 мг и второй общей смеси по 3 и 4 капсулы/мг.

В публикации международной заявки WO 2018/024646 раскрываются фармацевтические композиции, содержащие помалидомид, мальтодекстрин и наполнитель, где массовое соотношение мальтодекстрина и наполнителя находится в диапазоне от 1:1 до 1:2.

Таблица 2

Составы композиций помалидомида по заявке WO 2018/024646

Компонент	количество (мг в капсуле)			
Помалидомид	1,000	2,000	3,000	4,000
Микрокристаллическая целлюлоза	26,600	53,200	79,800	106,400
Мальтодекстрин	19,781	39,563	59,344	79,125
Натрия стеарилфумарат	0,119	0,238	0,356	0,475
Вес содержимого капсулы	47,500	95,000	142,500	190,000

Таблица 3

Составы композиций помалидомида по заявке WO 2018/024646

Компонент	количество (мг в капсуле)			
Помалидомид	1,000	2,000	3,000	4,000
Кальция лактат пентагидрат	25,89	51,78	77,66	103,550
Мальтодекстрин	19,07	38,14	57,21	76,275
Натрия кроскармеллоза	1,425	2,850	4,275	5,700
Натрия стеарилфумарат	0,119	0,238	0,356	0,475
Вес содержимого капсулы	47,500	95,000	142,500	190,000

В публикации международной заявки WO 2018/150435 раскрывается фармацевтическая композиция, содержащая помалидомид и связующее или наполнитель в количестве максимум около 89%.

Таблица 4

Составы композиций помалидомида по заявке WO 2018/150435

Компонент	количество (мг в капсуле)	количество (мг в капсуле)	количество (мг в капсуле)	количество (мг в капсуле)
Помалидомид	1,000	2,000	3,000	4,000
Маннитол	40,00	80,00	60,00	80,00
Прежелатинизированный крахмал	53,50	107,0	78,75	105,0
Натрия кроскармеллоза	15,00	30,00	22,50	30,00
Натрия стеарилфумарат	0,5	1,000	0,750	1,000
Вес содержимого капсулы	110,0	220,0	165,0	220,0

В заявке CN107982233 раскрывается состав таблеток с контролируемым высвобождением, содержащих помалидомид от 1 до 10%, гидрофобную матрицу (глицерид, микрокристаллическая целлюлоза, воск, ПЭГ) от 50 до 90%, связующее от 1 до 5% и лубрикант от 0,5 до 5%.

В заявке CN107875128 раскрывается композиция в виде диспергируемой во рту таблетки, содержащей помалидомида от 0,1 до 10%, от 20 до 90% наполнителя, представляющего собой смесь лактозы с маннитолом или маннитола с ксилитом в соотношении от 2:1 до 6:1, дезинтегрант и ароматизатор.

Несмотря на раскрытие в патентной литературе большого количества примеров композиций помалидомида, на мировом рынке зарегистрирован только один препарат с МНН помалидомид ("Имновид"). В связи с этим для расширения арсенала средств и методов лечения множественной миеломы, а также прочих заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенной продукцией ФНО, существует потребность в новых композициях помалидомида, которые обладают не менее высокой стабильностью и улучшенной биодоступностью, в сравнении с препаратом "Имновид" (МНН помалидомид).

Раскрытие изобретения

В настоящем изобретении авторы неожиданно обнаружили, что использование натрия крахмал гликолята совместно с помалидомидом или его фармацевтически приемлемой солью позволяет получать фармацевтические композиции для лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенной продукцией ФНО (фактора некроза опухоли). Причем получаемые композиции характеризуются не менее высокой стабильностью и улучшенной биодоступностью в сравнении с препаратом "Имновид" (МНН помалидомид, № РУ ЛП-002985 от 07.05.2015).

В связи с этим настоящее изобретение направлено на композицию для лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенной продукцией ФНО, содержащую помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,1 до 10% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 20 до 50% от общей массы композиции и фармацевтически приемлемые вспомогательные соединения в количестве от 40 до 79,9% от общей массы композиции.

В одном варианте изобретения композиция в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений содержит обычные фармацевтически приемлемые вещества, принятые в технологии приготовления лекарственных средств, такие как связующие, наполнители, консерванты, регуляторы текучести, смягчители, смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы, растворители, антиокислители и/или пропелленты, пролонгаторы действия (Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Pharmaceutical Press, 6th edition, 2009).

В еще одном варианте изобретения композиция в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений содержит по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, включающей крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, прежелатинизированный крахмал (например, крахмал 1500 прежелатинизированный), магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая, желатин, целлюлоза микрокристаллическая, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кальция карбонат, кальция гидрофосфата дигидрат, кальция гидрофосфат безводный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит и пектин, а также по меньшей мере одну антифрикционную добавку, выбранную из группы, включающей крахмалы, тальк, кремния диоксид коллоидный, макрогол 4000 и 6000, стеариновую кислоту, стеараты магния и кальция, натрия стеарил фумарат, натрия лаурил сульфат.

В более предпочтительном варианте изобретения композиция содержит по меньшей мере один наполнитель, представляющий собой кальция гидрофосфата дигидрат, а также по меньшей мере одну антифрикционную добавку, представляющую собой кремния диоксид коллоидный или натрия стеарил фумарат.

В наиболее предпочтительном варианте изобретения композиция содержит помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,6 до 4% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 22 до 47% от общей массы композиции, кальция гидрофосфата дигидрат в количестве от 45 до 70% от общей массы композиции, кремния диоксид коллоидный в количестве от 1 до 3% от общей массы композиции и натрия стеарил фумарат в количестве от 0,5 до 1,5% от общей массы композиции.

В еще одном варианте изобретения композиция выполнена в виде желатиновых капсул, предпочтительно содержащих желатин, диоксид титана и по меньшей мере один краситель.

Краткое описание фигур и чертежей

На фигуре представлены усредненные профили высвобождения действующего вещества композиций помалидомида из композиции препарата "Имновид 4 мг" (Производитель "Селджен Интернешнл Сарл.", Швейцария, Серия C2168A) и композиции препарата (помалидомид 4 мг), описанного в примере 3 (состав № 003082018) настоящего изобретения в тесте сравнительной кинетики растворения. Среда растворения - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Диапазон времени изучения высвобождения действующего вещества от 10 до 60 мин.

Осуществление изобретения

Заявленное изобретение относится к композиции с активным веществом помалидомидом, характеризующейся высокой стабильностью активного вещества и более высокой биодоступностью, чем известный в уровне техники единственный зарегистрированный препарат "Имновид" (МНН помалидомид, № РУ ЛП-002985 от 07.05.2015).

Реализация настоящего изобретения заключается в использовании в композиции совместно с помалидомидом или его фармацевтически приемлемой солью натрия крахмал гликолята. Натрия крахмал гликолят неожиданно стабилизировал в композиции молекулу помалидомида, а также позволил обеспечить для помалидомида в композиции биодоступность, которая превышает биодоступность известного препарата "Имновид". Открытие упомянутых свойств натрия крахмал гликолята в отношении помалидомида не известно из уровня техники и для авторов заявленного изобретения явилось полной неожиданностью, ведь ранее неудачами закончилось применение лактозы, микрокристаллической целлюлозы, повидона и мальтодекстрина вместо натрия крахмал гликолята.

Данное изобретение относится к композиции для лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенной продукцией ФНО, содержащей помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,1 до 10% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 20 до 50% от общей массы композиции и фармацевтически приемлемые вспомогательные соединения в количестве от 40 до 79,9% от общей массы композиции. При вышеприведенных массовых содержаниях натрия крахмал гликолят оказывал стабилизирующее действие на помалидомид, а также обеспечивал высокую биодоступность помалидомида в композиции.

Предпочтительно композиция может быть изготовлена в виде таблеток (кишечнорастворимых, с модифицированным высвобождением), комбинированных таблеток, капсул, драже, гранул, покрытых оболочкой, суппозиторий, суспензий. Лекарственные формы могут быть выполнены традиционным способом ("Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм", 2-е изд., М., 2006).

Наиболее предпочтительными формами композиции из-за легкости введения в организм и простоты реализации технического процесса производства являются таблетки и капсулы. Во избежание воздействия воды на композицию, готовая лекарственная форма производится безводным способом. Также, чтобы исключить побочные реакции между активным компонентом и вспомогательными соединениями, в качестве последних не применяются или используются в достаточном малых количествах соединения, являющиеся сахарами (лактоза, глюкоза, сахароза).

Предпочтительно композиция по настоящему изобретению выполнена в виде желатиновых капсул, наиболее предпочтительно содержащих желатин, диоксид титана и по меньшей мере один краситель.

Композиция по изобретению может вводиться обычным образом перорально или парентерально. Дозировка зависит от возраста, состояния и веса пациента, а также от вида введения.

Молекула помалидомида, а также способ ее получения описан в патенте США US5635517. Дозировки помалидомида в композиции по настоящему изобретению могут составлять от 0,1 до 10 мг на единичную композицию. Наиболее предпочтительные дозировки помалидомида могут составлять от 1 до 4 мг на единичную композицию.

В качестве фармацевтически приемлемых солей помалидомид могут быть выбраны подходящие кислотнo-аддитивные соли, содержащие анион фармацевтически приемлемой кислоты, как это определено в Фармакопее США. Например, в качестве фармацевтически приемлемых солей помалидомида могут быть выбраны гидрохлорид помалидомида или сульфат помалидомида. Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли помалидомида, а также способы их получения раскрываются в публикации международной заявки WO 2011/050962 от 05.05.2011.

Натрия крахмал гликолят может использоваться любых доступных марок (Primojel, Vivastar, Explotab) и соответствовать требованиям Фармакопеи США или Европейской Фармакопеи, как это определено в соответствующей статье по данному вспомогательному веществу ("Handbook of Pharmaceutical Excipients", Pharmaceutical Press, 6th edition, 2009, p. 663-666).

В качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений композиции по настоящему изобретению может содержать обычные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, принятые в технологии приготовления лекарственных средств, такие как связующие, наполнители, консерванты, регуляторы текучести, антифрикционные добавки, смягчители, смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы, растворители, антиокислители и/или пропелленты, пролонгаторы действия (Sucker et al.:

Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991; "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Pharmaceutical Press, 6th edition, 2009).

В качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений могут использоваться, например, сахара и их производные (лактоза, модифицированная лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, модифицированный маннит, сорбит, фруктоза), полисахариды (целлюлоза и ее производные, крахмал, модифицированный крахмал, декстрин, декстроза, декстрат, мальтодекстрин, соли кальция (фосфаты, карбонаты, хлориды), соединения магния (оксид, карбонат, стеарат), кросповидон, коповидоны, циклодекстрины, альгиновая кислота и ее соли, сахарин и его соли, соли натрия (хлорид, цитрат, фумарат, карбонат), аспартам, молочная кислота и ее соли, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, тартаровая кислота, коллоидная двуокись кремния, цикламат, бензойная кислота и ее соли, парабены и их соли, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) низкозамещенная, простые эфиры целлюлозы (алкиловые эфиры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, этилметилцеллюлоза, этилпропилцеллюлоза, изопропилцеллюлоза, бутилцеллюлоза и т.п.; аралкиловые эфиры целлюлозы, такие как бензилцеллюлоза и т.п.; цианоалкиловые эфиры целлюлозы, такие как цианоэтилцеллюлоза и т.п.), сложные эфиры целлюлозы (эфиры целлюлозы и органической кислоты, такие как ацетат бутират целлюлозы, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы и т.п.), сополимеры метакриловой кислоты-акриловой кислоты, полисорбат 80 (например, полисорбат марки ТВИН-80), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) и многие другие.

Предпочтительно суммарное содержание вышеперечисленных фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений в композиции по настоящему изобретению составляет от 40 до 79,9% от общей массы композиции.

В предпочтительном варианте композиции по настоящему изобретению в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений содержит по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, включающей крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, магния карбонат основной, прежелатинизированный крахмал (например, крахмал 1500 прежелатинизированный), магния оксид, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая, желатин, целлюлоза микрокристаллическая, метил целлюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кальция карбонат, кальция гидрофосфата дигидрат, кальция гидрофосфат безводный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, сорбит, маннит и пектин.

Предпочтительно содержание наполнителей в композиции составляет от 28 до 75% от общей массы композиции.

Наиболее предпочтительным наполнителем является кальция гидрофосфата дигидрат, являющийся высокостабильным и негигроскопичным материалом, что важно при производстве препаратов с влагочувствительными активными ингредиентами, обладает превосходной сыпучестью и подходит в качестве наполнителя для капсул.

В предпочтительном варианте композиции по настоящему изобретению в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных соединений содержит по меньшей мере одну антифрикционную добавку, выбранную из группы, включающей крахмалы, тальк, кремния диоксид коллоидный, макрогол 4000 и 6000, стеариновую кислоту, стеараты магния и кальция, натрия стеарил фумарат, натрия лаурил сульфат.

Предпочтительно содержание антифрикционных добавок в композиции составляет от 0,2 до 4,5% от общей массы композиции.

В более предпочтительном варианте изобретения композиция содержит по меньшей мере один наполнитель, представляющий собой кальция гидрофосфата дигидрат, а также по меньшей мере одну антифрикционную добавку, представляющую собой кремния диоксид коллоидный или натрия стеарил фумарат.

В наиболее предпочтительном варианте изобретения композиция содержит помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,6 до 4% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 22 до 47% от общей массы композиции, кальция гидрофосфата дигидрат в количестве от 45 до 70% от общей массы композиции, кремния диоксид коллоидный в количестве от 1 до 3% от общей массы композиции и натрия стеарил фумарат в количестве от 0,5 до 1,5% от общей массы композиции.

В качестве связующих могут быть использованы спирт этиловый, крахмальный клейстер, растворы карбоксиметилцеллюлозы, оксиэтилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, повидон, альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин и др.

В качестве разрыхлителей могут применяться крахмал пшеничный, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, крахмал рисовый, пектин, желатин, микроцеллюлоза кристаллическая, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, альгиновая кислота, калия и натрия альгинат, смесь натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотой, полисорбаты.

В качестве антифрикционных добавок целесообразно вводить следующие компоненты: крахмалы, тальк, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), макрогол 4000 и 6000, стеариновую кислоту, стеараты магния и кальция, натрия стеарил фумарат, натрия лаурил сульфат.

Предпочтительно в качестве антифрикционных добавок использовать натрия стеарил фумарат, так как по сравнению с другими он существенно увеличивает силу выталкивания и время дезинтеграции активного компонента из готовой лекарственной формы, что улучшает характеристики препарата, такие как растворимость и биодоступность. Содержание натрия стеарил фумарата в готовой лекарственной форме обычно не более 4%.

В качестве корригентов могут использоваться ксилит, маннитол, эритрит, глицин, эфирные масла, ментол, ванилин, этилванилин, фруктовые эссенции, красители, пигменты, пластификаторы (глицерин, полисорбаты, вазелиновое масло, кислота олеиновая, пропиленгликоль), пролонгаторы (воск, масло растительное, монопальмитин, трилаурин, парафин), а также растворители (вода очищенная, спирт этиловый, ацетон, хлороформ, аммиак, кислота хлористоводородная).

В качестве противоприлипающей добавки предпочтителен коллоидный диоксид кремния, являющийся инертным соединением и обеспечивающий скользящее и разрыхляющее действие, а также облегчает процесс грануляции за счет улучшения текучести массы. Содержание диоксида кремния в готовой форме обычно не более 5%.

Качественный и количественный состав заявленной фармацевтической композиции определен экспериментально и является оптимальным. Готовая лекарственная форма демонстрирует быстрое и полное высвобождение действующего вещества.

Получаемая по изобретению фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного вещества помалидомид, предназначена для лечения заболеваний, вызванных нарушением продуцирования ФНО, которые включают в себя, но не ограничиваются, следующее: рак, расстройства, ассоциированные с ангиогенезом, боль, включая комплексный регионарный болевой синдром, макулярную дегенерацию и связанные синдромы, кожные заболевания, заболевания, вызванные воздействием асбеста, паразитарные заболевания, иммунодефициты, расстройства ЦНС, повреждение ЦНС, атеросклероз и связанные нарушения, расстройство сна и связанные нарушения, гемоглобинопатию и связанные нарушения (например, анемию), артриты, артрозы, болезнь Альцгеймера и другие связанные с ФНО нарушения и расстройства.

Примеры

Представленные ниже примеры иллюстрируют (без ограничения объема притязаний) наиболее предпочтительные варианты осуществления изобретения, а также подтверждают возможность получения заявляемой фармацевтической композиции помалидомида и достижения для нее указанных технических результатов.

Пример 1. Технология получение капсул, содержащих помалидомид.

В емкость для смешивания гравитационного смесителя загружают предварительно взвешенное сырье в следующей последовательности: натрия крахмал гликолят, помалидомид (или его соль), связующие вещества, лубриканты (например, натрия стеарил фумарат, стеарат магния и иные ПАВы), антифрикционные добавки (например, кремния диоксид коллоидный или тальк). Далее ведут перемешивание в течение 5 мин со скоростью 30 об/мин. Затем к полученной смеси добавляют необходимое количество наполнителя(ей) (например, кальция гидрофосфата дигидрат, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу) и снова перемешивают в течение 3 мин при скорости 30 об/мин. Полученную смесь просеивают через сито с номинальным размером отверстий 5 мм. Просеянную смесь загружают обратно в емкость гравитационного смесителя и перемешивают в течение 3-5 мин при скорости 30 об/мин. Полученной смесью заполняли твердые желатиновые капсулы (например, № 2 или 3).

Пример 2. Технология получение таблеток, содержащих помалидомид.

Помалидомид микронизировали в водно-спиртовом (1:1) растворе необходимых связующих, регуляторов текучести, смачивателей, антиокислителей и пролонгаторов действия в течение 10 мин. Полученную суспензию смешивали с необходимыми наполнителями. Полученный гранулят сушили при температуре 45°C в аэрофонтанной сушилке до остаточной влажности не более 2,0%. Высушенный гранулят калибровали через вибросито, например 30 меш, смешивали и опудривали в конусном смесителе до однородности. Из опудренного гранулята получали ядра таблетки. Таблетки затем при необходимости покрывали пленкой в установке для покрытия путем распыления водной дисперсии для пленочного покрытия при температуре 50°C.

Пример 3. Композиции помалидомида в форме капсул.

На основании методики получения композиции помалидомида в форме капсул из примера 1 были получены следующие составы.

Таблица 5

Составы композиций помалидомида
№ 001082018, 002082018 и 003082018

Компонент	№001082018, мг (%)	№002082018, мг (%)	№003082018, мг (%)
Помалидомид	1 (0,8)	3 (2,3)	4 (3,1)
Кальция гидрофосфата дигидрат	79,6 (61,2)	77,6 (59,7)	76,6 (58,9)
Натрия крахмал гликолят	45,5 (35)	45,5 (35)	45,5 (35)
Кремния диоксид коллоидный	2,6 (2)	2,6 (2)	2,6 (2)
Натрия стеарил fumarат	1,3 (1)	1,3 (1)	1,3 (1)
Вес содержимого капсулы	130,0	130,0	130,0

Таблица 6

Состав композиции помалидомида
№ 004082018

Компонент	мг (%)
Помалидомид	10 (10)
Кальция карбонат	38,5 (38,5)
Натрия крахмал гликолят	50 (50)
Натрия стеарил fumarат	1,5 (1,5)
Вес содержимого капсулы	100,0

Таблица 7

Состав композиции помалидомида
№ 013072018

Компонент	мг (%)
Помалидомид	0,5 (0,2)
Кальция гидрофосфата дигидрат	93,8 (40,8)
Натрия крахмал гликолят	115 (50)
Тальк	2,3 (1)
Кроскармеллоза натрия	16,1 (7)
Натрия стеарил fumarат	2,3 (1)
Вес содержимого капсулы	230,0

Пример 4. Композиции помалидомида в форме капсул.

На основании методики получения композиции помалидомида в форме капсул и примера 1 были получены следующие составы, содержащие помалидомид в количестве 4 мг.

Таблица 8

Составы композиций помалидомида № 005082018,
006082018 и 007082018

Компонент	№005082018, мг (%)	№006082018, мг (%)	№007082018, мг (%)
Помалидомид	4 (3,3)	4 (3,3)	4 (3,3)
Натрия крахмал гликолят	24 (20)	48 (40)	42 (35)
Маннитол	88,4 (73,7)	63,8 (53,2)	70,4 (58,7)
Кремния диоксид коллоидный	2,4 (2)	3 (2,5)	3 (2,5)
Стеарат магния	1,2 (1)	1,2 (1)	0,6 (0,5)
Вес содержимого капсулы	120,0	120,0	120,0

Таблица 9

Составы композиций помалидомида № 001072018,
02072018 и 03072018

Компонент	№001072018, мг (%)	№002072018, мг (%)	№003072018, мг (%)
Помалидомид	4 (2,7)	4 (3,3)	4 (3,3)
Натрия крахмал гликолят	70,5 (47)	48 (40)	36 (30)
Ксилит	66,5 (44,3)	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза	-	62,6 (52,2)	74,6 (62,2)
Кремния диоксид коллоидный	3 (2)	2,4 (2)	2,4 (2)
Стеариновая кислота	6 (4)	3 (2,5)	3 (2,5)
Вес содержимого капсулы	150,0	120,0	120,0

Таблица 10

Составы композиций помалидомида № 004072018,
005072018 и 006072018

Компонент	№004042018, мг (%)	№005072018, мг (%)	№006072018, мг (%)
Помалидомид	4 (3,1)	4 (3,1)	4 (3,1)
Натрия крахмал гликолят	45,5 (35)	26 (20)	65 (50)
Крахмал 1500 прежелатинизированный	76,6 (58,9)	94,8 (72,9)	57,1 (43,9)
Тальк	2,6 (2)	3,25 (2,5)	2,6 (2)
Натрия стеарил фумарат	1,3 (1)	1,95 (1,5)	1,3 (1)
Вес содержимого капсулы	130,0	130,0	130,0

Таблица 11

Составы композиций помалидомида № 007072018,
008072018 и 009072018

Компонент	№007072018, мг (%)	№008072018, мг (%)	№009072018, мг (%)
Помалидомид	4 (2,7)	4 (2,7)	4 (2,7)
Натрия крахмал гликолят	49,5 (33)	52,5 (35)	37,5 (25)
Крахмал картофельный	83 (55,3)	82,25 (54,8)	97,25 (64,8)
Поливинилпирролидон	10,5 (7)	6,75 (4,5)	6,75 (4,5)
Кремния диоксид коллоидный	1,5 (1)	3 (2)	3 (2)
Натрия стеарил фумарат	1,5 (1)	1,5 (1)	1,5 (1)
Вес содержимого капсулы	150,0	150,0	150,0

Таблица 12

Составы композиций помалидомида № 010072018,
011072018 и 012072018

Компонент	№010072018, мг (%)	№011072018, мг (%)	№012072018, мг (%)
Помалидомид	4 (2,7)	4 (2,7)	4 (2,7)
Натрия крахмал гликолят	75 (50)	70,5 (47)	33 (22)
Магния карбонат основной	62 (41,3)	-	96,5 (64,3)
Сорбит	-	68 (45,3)	-
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	-	-	7,5 (5)
Кремния диоксид коллоидный	3 (2)	4,5 (3)	4,5 (3)
Натрия стеарил фумарат	6 (4)	3 (2)	4,5 (3)
Вес содержимого капсулы	150,0	150,0	150,0

Таблица 13

Составы композиций помалидомида № 014072018,
015072018 и 016072018

Компонент	№014072018, мг (%)	№015072018, мг (%)	№016072018, мг (%)
Помалидомид	4 (3,3)	4 (3,3)	4 (3,3)
Натрия крахмал гликолят	60 (50)	48 (40)	42 (35)
Маннитол	88,4 (73,7)	63,8 (53,2)	70,4 (58,7)
Кремния диоксид коллоидный	2,4 (2)	1,2 (1)	3,6 (3)
Натрия стеарил фумарат	1,2 (1)	1,8 (1,5)	0,6 (0,5)
Вес содержимого капсулы	120,0	120,0	120,0

Таблица 14
Составы композиций помалидомида № 017072018 и 018072018

Компонент	№017072018, мг (%)	№018072018, мг (%)
Помалидомид	4 (3,1)	4 (3,1)
Кальция гидрофосфата дигидрат	94,15 (72,4)	65,55 (50,4)
Натрия крахмал гликолят	26 (20)	58,5 (45)
Кремния диоксид коллоидный	3,9 (3)	1,3 (1)
Натрия стеарил фумарат	1,95 (1,5)	0,65 (0,5)
Вес содержимого капсулы	130,0	130,0

Таблица 15
Составы композиций помалидомида № 019072018 и 020072018

Компонент	№019072018, мг (%)	№020072018, мг (%)
Помалидомид	4 (3,1)	4 (3,1)
Кальция гидрофосфата дигидрат	59,05 (45,4)	(58,9)
Натрия крахмал гликолят	65 (50)	52 (40)
Кремния диоксид коллоидный	1,3 (1)	2,6 (2)
Натрия стеарил фумарат	0,65 (0,5)	1,3 (1)
Вес содержимого капсулы	130,0	130,0

Пример 5. Композиции помалидомида в форме таблеток.

На основании методики получения композиции помалидомида в форме таблеток из примера 2 были получены следующие составы.

Таблица 16
Составы композиций помалидомида № 021072018, 022072018 и 023072018

Компонент	№021072018, мг (%)	№022072018, мг (%)	№023072018, мг (%)
Помалидомид	1 (0,7)	3 (2,1)	4,0 (2,8)
Кальция гидрофосфата дигидрат	79,6 (54,9)	77,6 (53,5)	76,6 (52,8)
Натрия крахмал гликолят	45,5 (31,4)	45,5 (31,4)	45,5 (31,4)
Повидон	8,3 (5,7)	8,3 (5,7)	8,3 (5,7)
Кремния диоксид коллоидный	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)	2,6 (1,8)
Натрия стеарил фумарат	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)	1,3 (0,9)
Оболочка Орадгу (оранж.)	6,7 (4,6)	6,7 (4,6)	6,7 (4,6)
Вес содержимого капсулы	145,0	145,0	145,0

Пример 6. Исследование сравнительной кинетики растворения.

Сравнительный тест кинетики растворения проводился с использованием композиций в форме капсул, содержащих 4 мг помалидомида (состав № 003082018 из примера 3 и все составы из примера 4) по настоящему изобретению и препарата "Имновид 4 мг" производства "Селджен Интернешнл Сарл.", Швейцария, Серия С2168А (№ РУ ЛП-002985 от 07.05.2015). Исследование проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 "Растворение для твердых дозированных лекарственных форм" на аппарате "лопастная мешалка" ERWEKA DT 820 при скорости вращения 50 об/мин при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Среда растворения - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Объем среды растворения - 900 мл. Временные точки отбора проб: 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин. Количественное определение высвободившегося помалидомида проводили методом ВЭЖХ.

По результатам тестирований было установлено, что высвобождение не менее 90% действующего вещества из композиций по настоящему изобретению происходит за период времени не более 30 мин, тогда как высвобождение не менее 90% действующего вещества из композиции препарата "Имновид 4 мг" происходит за более длительный период времени - 40 мин.

На фигуре представлены усредненные профили высвобождения действующего вещества композиций помалидомида из композиции препарата "Имновид 4 мг" (Производитель "Селджен Интернешнл Сарл.", Швейцария, Серия С2168А) и композиции препарата (помалидомид 4 мг), описанного в примере 3 (состав № 003082018) настоящего изобретения в тесте сравнительной кинетики растворения. Среда растворения - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Диапазон времени изучения высвобождения действующего вещества от 10 до 60 мин. Названная фигура очень наглядно демонстрирует преимущества композиций по настоящему изобретению в части более эффективного высвобождения действующего вещества, а именно, согласно представленной фигуре высвобождение помалидомида из композиции по примеру 3 (состав № 003082018) составило 65% через 10 мин, 80% через 15 мин, 85% через 20

мин, 91% через 30 мин, 94% через 45 мин и 95% через 60 мин, тогда как высвобождение помалидомида из препарата "Имновид 4 мг" составило: 62% через 10 мин, 77% через 15 мин, 83% через 20 мин, 88% через 30 мин, 91% через 45 мин и 92% через 60 мин.

В свете вышеизложенного композиции по настоящему изобретению обладают преимуществом в плане биодоступности помалидомида в сравнении с зарегистрированным препаратом "Имновид" (№ РУ ЛП-002985 от 07.05.2015), поскольку позволяют более эффективно высвободить помалидомид из лекарственной формы, а следовательно, и доставлять в организм больного помалидомид.

Пример 7. Сравнительное изучение стабильности композиций помалидомида.

Стабильность композиций помалидомида в условиях ускоренного старения оценивали при 40°C/75% относительной влажности и определяли содержание примесей в течение 0; 1; 3 и 6 месяцев (с августа 2018 г. по февраль 2019 г.). Исследованию подверглись все образцы из примеров 3, 4 по настоящему изобретению. В качестве композиции помалидомида для сравнения (композиция сравнения) использовали композицию препарата "Имновид 4 мг" (Производитель "Селджен Интернешнл Сарл.", Швейцария, Серия C2168A).

Для определения содержания примесей в композициях помалидомида использовали ВЭЖХ в следующих условиях:

Колонка	Zorbax SB – CN, 250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм
Подвижная фаза	Подвижная фаза А : Подвижная фаза Б = 90 : 10 Na октансульфонат АсN:MeOH =50:50 KH ₂ PO ₄

В результате изучения стабильности композиций помалидомида полученные значения величины примесей для композиций помалидомида по настоящему изобретению и композиции сравнения были ниже предела чувствительности метода в течение всего периода исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что композиции по настоящему изобретению характеризуются прекрасной стабильностью и не уступают по этому показателю оригинальному зарегистрированному препарату помалидомида "Имновид" (№ РУ ЛП-002985 от 07.05.2015). Таким образом, достигается один из заявленных технических результатов изобретения - высокая стабильность композиций помалидомида, которая не уступает оригинальному зарегистрированному препарату.

Пример 8. Сравнительное исследование биодоступности композиций помалидомида на здоровых добровольцах.

Дата начала исследования: 01.11.2018.

Дата завершения исследования: 12.12.2018.

Дата подготовки отчета об исследовании: 07.03.2019.

Цель исследования: Сравнить биодоступность композиции помалидомида по изобретению (пример 3, состав № 003082018) и композиции помалидомида препарата "Имновид 4 мг" (Производитель "Селджен Интернешнл Сарл.", Швейцария, Серия C2168A) у здоровых добровольцев.

Методология: Одноцентровое, рандомизированное, открытое, двухпериодное, с двумя последовательными приемами, перекрестное сравнительное исследование биоэквивалентности у здоровых добровольцев мужского пола, проводимое в условиях приема лекарственных средств натощак.

Число пациентов: Скринировано - 34; рандомизировано - 30; получили препарат в период I - 30; получили препарат в период II - 29; исключены - 0; выбыли - 1; завершили - 29; включены в фармакологический анализ - 29; включены в статистический анализ - 29.

Диагноз и основные критерии для включения добровольцев в исследование: Все включенные в исследование добровольцы были признаны здоровыми по результатам стандартного клинико-лабораторного обследования и соответствовали всем критериям включения/невключения.

Критерии включения добровольцев.

1. Здоровые некурящие добровольцы мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно.

Понятие "здоровый" определяется как отсутствие отклонений от нормы, выявленных из медицинского анамнеза, а также при проведении стандартных клинических, лабораторных и инструментальных обследований

2. Наличие подписанного и датированного участником клинического исследования информационного листка с формой информированного согласия.

3. Индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м²

Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	25 °C
Детектор	спектрофотометрический 210 нм
Объем пробы	20 мкл
Время хроматографирования	50 мин

4. Добровольцы-мужчины должны быть согласны использовать двойные барьерные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 7 дней после приема последней дозы.

Длительность применения: Общая длительность участия добровольца в исследовании, включая пе-

риод скрининга, составляла не более 25 дней. Было предусмотрено два периода длительностью около 60 ч каждый (день 0/день 7 (госпитализация не менее чем за 12 ч до приема одного из исследуемых препаратов) и заканчивается в день 3/день 10 (через 48 ч от приема препарата). Период "отмывки" между днями приема препарата составлял 7 дней.

Аналитические методы: Метод - ВЭЖХ-МС; аналит. - Помалидомид; диапазон калибровочной кривой - 0,5-200 нг/мл.

Отбор проб: В каждом периоде осуществлялся сбор образцов крови в объеме \approx 5 мл, в количестве 15 проб по схеме: 0 ч, 0,5 ч (30 мин), 1 ч, 1,5 ч (1 ч 30 мин), 2 ч, 2,5 ч (2 ч 30 мин), 3 ч, 3,5 ч (3 ч 30 мин), 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч от момента приема препарата.

Фармакокинетический анализ: на основе полученных данных по концентрации помалидомида в различных временных точках (кривые "концентрация-время") были определены следующие параметры биодоступности: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{\text{extrap}\%}$.

Результаты исследования: в таблице ниже приведены обобщенные параметры биодоступности исследованных композиций помалидомида.

Таблица 17

Обобщенные параметры биодоступности композиций помалидомида

Параметр	Ед.изм.	Состав №003082018 N=29	Имновид® 4мг N=29
AUC_{0-t}^a	нгхч/мл	301,7874 \pm 77,47717	291,9333 \pm 66,49478
$AUC_{0-\infty}^a$	нгхч/мл	323,4321 \pm 86,19586	306,3437 \pm 69,43613
$AUC_{\text{extrap}\%}^a$	%	6,42 \pm 3,044	4,70 \pm 2,250
a – представлено как $M \pm SD$, M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение			

Согласно результатам исследования биодоступности композиции помалидомида из примера 3 (состав № 003082018) по настоящему изобретению (исследуемый препарат) в сравнении с композицией препарата помалидомида "Имновид 4 мг" (препарат сравнения) биодоступность исследуемого препарата по меньшей мере на 3% превышает биодоступность препарата сравнения. В связи с этим настоящее изобретение предоставляет композиции помалидомида, которые не уступают в биодоступности известному зарегистрированному препарату помалидомида "Имновид" (№ РУ ЛП-002985 от 07.05.2015), а даже немного его превосходят. Таким образом, достигается один из заявленных технических результатов изобретения - повышение биодоступности помалидомида в композициях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний и расстройств, связанных с повышенной продукцией фактора некроза опухоли (ФНО) в организме человека, содержащая помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,1 до 10% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 20 до 50% от общей массы композиции, фармацевтически приемлемые вспомогательные соединения, содержащие по меньшей мере один наполнитель, выбранный из группы, включающей крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, прежелатинизированный крахмал, магния карбонат основной, магния окись, целлюлозу микрокристаллическую, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, кальция карбонат, кальция гидрофосфата дигидрат, кальция гидрофосфат безводный, сорбит, ксилит, маннит, поливинилпирролидон, и по меньшей мере одну антифрикционную добавку, выбранную из группы, включающей тальк, кремния диоксид коллоидный, стеариновую кислоту, стеараты магния и кальция, натрия стеарил фумарат, натрия лаурил сульфат, в количестве от 40 до 79,9% от общей массы композиции.

2. Композиция по п.1, которая содержит помалидомид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 0,6 до 4% от общей массы композиции, натрия крахмал гликолят в количестве от 22 до 47% от общей массы композиции, кальция гидрофосфата дигидрат в количестве от 45 до 70% от общей массы композиции, кремния диоксид коллоидный в количестве от 1 до 3% от общей массы композиции и натрия стеарил фумарат в количестве от 0,5 до 1,5% от общей массы композиции.

3. Композиция по любому из пп.1, 2, которая выполнена в виде желатиновых капсул, содержащих желатин, диоксид титана и по меньшей мере один краситель.

