

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043137**

(13) **B1**

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

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.26 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/277</i> (2006.01)
<i>A61K 9/20</i> (2006.01)
<i>A61J 3/10</i> (2006.01)
<i>A61P 25/02</i> (2006.01)
<i>A61P 25/28</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201900372 | |
| (22) Дата подачи заявки
2019.08.14 | |

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ТЕРИФЛУНОМИДА**

- | | |
|--|--|
| (43) 2021.02.26 | (56) EA-B1-028308
RU-C1-2493845
RU-2536258
WO-A1-2011032929 |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А. (AR) | |
| (72) Изобретатель:
Прочазка Фернандо, Кастанья
Эдгардо, Гомез Эрнан (AR) | |
| (74) Представитель:
Безрукова О.М. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к способу получения фармацевтической композиции терифлуномида в виде твердой лекарственной формы путем сухого гранулирования, предусматривающему смешивание активного вещества и вспомогательных веществ, прессование полученной смеси, отличающемуся тем, что вводят дезинтегрант перед прессованием смеси, прессование осуществляют до достижения твердости от 6 до 10 Кп, измельчают с обеспечением гранулята с размером от 150 до 400 мкм; и полученный гранулят дополнительно смешивают с дезинтегрантами и смазывающими веществами с последующим прессованием в готовый продукт. Предложенный способ позволяет изготавливать лекарственную форму терифлуномида с улучшенной стабильностью, растворимостью и, следовательно, биодоступностью действующего ингредиента.

043137

B1

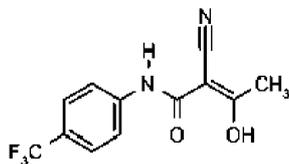
043137
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области химии и фармацевтики, в частности к способу получения твердой пероральной лекарственной формы терифлуномида, а также твердой пероральной лекарственной форме, изготовленной указанным способом.

Предпосылки создания изобретения

Терифлуноמיד представляет собой (4'-трифторметилфенил)-амид (Z)-2-циано-3-гидрокси-2-бутеновой кислоты.



Терифлуноמיד является белым или почти белым негигроскопичным порошком без запаха. Он практически нерастворим в воде, труднорастворим в ацетоне и малорастворим в этаноле, ацетонитриле и метилхлориде. Поскольку терифлуноמיד не содержит асимметричных центров, его энантиомеры невозможны. Присутствие полиморфов терифлуномида определяется путем дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и порошковой рентгеновской дифракции, при этом наблюдается рекристаллизация из различных растворов и только одна полиморфная форма. Кроме того, исследования путем рентгеновского дифракционного анализа на монокристалле показывают, что терифлуноמיד в твердом состоянии (кристаллическая фаза) представляет собой только Z-изомер.

Терифлуноמיד является иммуномодулирующим средством с противовоспалительными свойствами, который избирательно и обратимо ингибирует митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу (DHO-DH), требуемый для *de novo* синтеза пиримидина (<http://www.medzai.net/substances/teriflunomid.php>). В результате терифлуноמיד блокирует пролиферацию стимулированных лимфоцитов, для распространения которых требуется *de novo* синтез пиримидина, может уменьшать число активированных лимфоцитов в периферийной крови. Хотя точный механизм, посредством которого терифлуноמיד оказывает свое терапевтическое действие на рассеянный склероз, не известен, он уменьшает число активированных лимфоцитов, доступных для миграции в центральную нервную систему (ЦНС).

Известны фармацевтические композиции, представляющие собой унифицированные лекарственные формы терифлуномида, и способы их изготовления (WO 017037645 и WO 2017056104 A1).

Считается, что терифлуноמיד нерастворим в воде. Низкая биодоступность при пероральном приеме является существенным недостатком в особенности композиций, содержащих лекарственное вещество, которое слабо растворимо в воде при физиологическом уровне pH. На биодоступность при пероральном приеме влияет множество факторов, включая распределение частиц по размеру, гранулометрию и распад пероральной формы и скорость растворения лекарства. Во время терапевтического воздействия слабо растворимые в воде лекарства имеют тенденцию вытесняться из желудочно-кишечного тракта до их полного всасывания в кровоток. Они также имеют тенденцию медленно всасываться, что может приводить к более медленному терапевтическому действию. Терифлуноמיד относится к классу II БКС (биофармацевтической классификационной системы). Согласно БКС лекарственные средства классифицируются по их параметрам растворимости, всасывания и растворения. Соединения класса II БКС обладают низкой растворимостью и высокой биодоступностью.

Известно, что с ростом скорости растворения слабо растворимых лекарств во многих случаях повышается скорость и степень всасывания при пероральном приеме. Также известно, что скорость растворения лекарства в форме частиц повышается с увеличением площади их поверхности.

В настоящее время изучаются способы получения тонкоизмельченных лекарств и/или лекарств с большей площадью поверхности для перорального приема с целью повышения скорости их растворения.

Терифлуноמיד может существовать в полиморфной форме I, описанной в WO 2012/110911 A1. Свойства действующих фармацевтических ингредиентов имеют решающее значение для разработки лекарственной формы лекарственного препарата, а также для биодоступности лекарства. Микрометрические свойства частиц лекарства, такие как форма и размер, являются существенными для создания твердой унифицированной формы. В частности, общепризнанно, что размер частиц слабо растворимых ингредиентов является проблемой в силу его воздействия на растворение лекарства и, следовательно, его всасывание.

Сравнительный анализ растворения таблеток, изготовленных из частиц действующих фармацевтических ингредиентов различных размеров, показывает, что твердость таблетки снижается с увеличением размера частиц лекарственного вещества.

Из уровня техники известно, что традиционное уменьшение размера твердых фармацевтических ингредиентов достигается путем уменьшения размера частиц, в частности, с помощью микронизаторов (измельчителей с охлажденным диском).

Однако упомянутый традиционный способ микронизации является дорогим и имеет некоторые недостатки.

Микронизаторы отличаются низкой эффективностью и создают высокое механическое напряжение. Высокая подводимая мощность в процессе микронизации приводит к низкой текучести и прессуемости, что затрудняет применение микронизированного порошка на последующих стадиях изготовления лекарственной формы.

Указанные обстоятельства, связанные с отрицательным воздействием от применения микронизаторов, следует учитывать при получении терифлуномида. Кроме того, микронизированные частицы терифлуномида имеют тенденцию агломерироваться и, следовательно, в итоге может возникать эффект, противоположный предполагаемому эффекту.

Таким образом, актуальной задачей изготовления лекарственных форм терифлуномида является разработка усовершенствованных и эффективных способов получения составов на основе терифлуномида с высоким выходом, улучшенной текучестью порошка и равномерным распределением гранул.

Краткое изложение сущности изобретения

В изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции путем сухого гранулирования, причем фармацевтическая композиция представляет собой твердую лекарственную форму, отличающуюся высокой термостабильностью и стабильностью при хранении. Кроме того, также достигается повышение растворимости лекарства, что может способствовать улучшению биодоступности действующего начала.

Предложенный способ получения фармацевтической композиции представляет собой способ сухого гранулирования, предусматривающий смешивание активного вещества и вспомогательных веществ, прессование полученной смеси, отличающийся тем, что полученную прессованную смесь измельчают и калибруют, и полученный гранулят смешивают с дезинтегрантами и смазывающими веществами с последующим прессованием полученного продукта в таблетки.

Предложенный способ обеспечивает повышенную термостабильность, растворимость и стабильность получаемого продукта при его хранении по сравнению с известными техническими решениями.

Продуктом, получаемым заявленным способом, является твердая лекарственная форма, обладающая улучшенным профилем твердости, быстрой распадаемостью, высокой термостабильностью, растворимостью и стабильностью при хранении.

Краткое описание чертежей

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими чертежами.

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма полиморфа I терифлуномида.

На фиг. 2 показано распределение частиц терифлуномида по размеру.

На фиг. 3А и 3Б показаны сравнительные профили растворения продукта, полученного согласно изобретению, и препарата Aubagio (Абаджио) (ТМ).

Подробное описание изобретения

Предложенный способ получения фармацевтической композиции представляет собой способ сухого гранулирования, предусматривающий смешивание активного вещества и вспомогательных веществ, прессование полученной смеси, отличающийся тем, что полученную прессованную смесь измельчают и калибруют, а полученный гранулят смешивают с дезинтегрантами и смазывающими веществами с последующим прессованием полученного продукта в таблетки.

В одном из предпочтительных воплощений способ предусматривает просеивание исходных веществ, включающих терифлуномид, кукурузный крахмал, натрия крахмал гликолят, крахмал и гидроксипропилметилцеллюлозу, через сито с ячейками 20-40 МЕШ и их подачу в мешалку. Перемешивание осуществляют в течение от 5 до 10 мин со скоростью от 5 до 15 об/мин. Затем полученный порошок прессуют с использованием плоских круглых пуансонов диаметром 22 мм до достижения твердости от 6 до 10 Кп (категория плотности).

Затем измельчают полученную в виде плоской таблетки прессованную смесь и калибруют в дробилке с последовательностью конических сит с размерами ячеек 40, 60 и 80 МЕШ (0,400-0,15 мм) и со скоростью 150 об/мин.

Механическая прочность (твердость) таблеток имеет существенное значение. Приемлемый показатель прочности прессования должен учитывать высвобождение действующего(их) ингредиента(ов) из лекарственной формы.

Согласно одному из широко применяемых испытаний по способности таблеток выдерживать механическое напряжение определяется их устойчивость к скалыванию и абразивному износу поверхности путем испытания на прочность во вращающемся барабане. Потеря веса в процентах после испытания на прочность во вращающемся барабане обозначается как хрупкость таблеток. Помимо потери действующего лекарственного вещества, скалывание и абразивный износ в каждом случае могут существенно влиять на успех последующих производственных операций, таких как нанесение покрытия и упаковывание, и на восприятие лекарственной формы потребителем. Другим показателем механической целостности таблеток является "разрушающее усилие", которое требуется, чтобы вызвать разрушение (т.е. разламывание) в заданной плоскости. Таблетки обычно помещают между двумя пластинами, одна из которых движется, прилагая к таблетке достаточное усилие, чтобы вызвать ее разрушение. В случае традиционных круглых (в поперечном сечении) таблеток прилагается нагрузка поперек их диаметра (иногда назы-

ваемая диаметальной нагрузкой) и разрушение происходит в этой плоскости.

В фармацевтической литературе разрушающее таблетку усилие обычно называется "твердостью". Твердость таблеток согласно изобретению определялась стандартными методами (Фармакопея США - USP 1216 и 1217).

В предложенном способе получают компактную массу, представляющую собой смесь крупных гранул и мелких частиц. Мелкие частицы заполняют пространство между более крупными гранулами, повышая плотность гранулята.

Средний размер крупных частиц колеблется в пределах от 400 до 150 мкм, а средний размер мелких частиц порошка колеблется в пределах от 2 до 20 мкм (фиг. 2).

Гранулометрический состав определялся ситовым методом согласно Фармакопее США (USP-786).

Каждое аналитическое сито взвешивают, определяя массу с точностью до 0,1 г. Точно взвешенное количество исследуемого образца помещают на верхнее (с самыми крупными ячейками) сито и накрывают сито крышкой. Набор сит перемешивают при встряхивании в течение 5 мин. Затем осторожно вынимают каждое сито из набора, не допуская потери материала. Каждое сито повторно взвешивают и определяют массу материала на каждом сите. Аналогично определяют массу материала на поддоне. Вновь собирают набор сит и перемешивают при встряхивании в течение 5 мин.

Каждое сито снимают и взвешивают, как было описано выше. После завершения анализа выверяют значения массы материала. Общие потери не должны превышать 5% от массы первоначального исследуемого образца. Анализ повторяют с новым образцом, но используя единое время просеивания, равное суммарному времени просеивания описанного выше образца. Подтверждают соответствие такого времени просеивания требованиям к определению конечной точки.

Получаемым продуктом является фармацевтическая композиция в форме таблеток для перорального приема, которая содержит действующие ингредиенты и наполнители, разбавители, дезинтегранты, связующие, регуляторы сыпучести и смазывающие вещества.

Смазывающие вещества используются для улучшения выталкивания таблетки после уплотнения смеси и, следовательно, для предотвращения ее прилипания к поверхностям прессования.

Регуляторы сыпучести добавляются для улучшения текучести порошка и тем самым облегчения заполнения формы для прессования и достижения лучшей однородности по весу.

Разбавители в основном используются для снижения концентрации действующего ингредиента в составе или для увеличения конечного веса таблетки.

Связующие вещества играют важную роль в когезии действующего ингредиента с остальными наполнителями.

Дезинтегранты играют важную роль в способствовании желаемому распаду таблетки в текучей среде, такой как вода или желудочный сок, и последующему высвобождению действующего ингредиента.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления продукт, полученный предложенным способом, содержит лактозы моногидрат (наполнитель), микрокристаллическую целлюлозу (наполнитель), натрия крахмал гликолят (дезинтегрант), гидроксипропилметилцеллюлозу (связующее вещество), стеарат магния (смазывающее вещество для твердых лекарственных формы, которое обеспечивает текучесть порошков и требуется для формирования таблеток).

Фармацевтическая композиция согласно изобретению предпочтительно изготавливается в форме таблеток, содержащих от 7 до 14 мг терифлуномида.

Согласно изобретению фармацевтический продукт может содержать одно или несколько активных ингредиентов, в частности иммуномодулирующее средство с противовоспалительными свойствами, которое избирательно и обратимо ингибирует митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу (DHO-DH), требуемый для *de novo* синтеза пиримидина.

Настоящее изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1.

Для получения таблетки использовали ингредиенты в количественном соотношении, как указано в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиент	Терифлуномид 14 мг	
	мг/таблетка	%
Терифлуномид	14,000	9,3
Лактозы моногидрат	93,425	62,3
Кукурузный крахмал	20,000	13,3
Микрокристаллическая целлюлоза	10,500	7,0
Натрия крахмал гликолят	8,000	5,3
Стеарат магния	0,500	0,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,500	2,3
Коллоидная двуокись кремния	0,071	0,05

Таблетка получена заявленным способом, предусматривающим просеивание исходных веществ,

включающих терифлуноמיד, кукурузный крахмал, 40-50% натрия крахмал гликолят и гидроксипропил-метилцеллюлозу, через сито с ячейками 20-40 МЕШ и их подачу в мешалку. Затем перемешивают продукт в течение от 5 до 10 мин со скоростью от 5 до 15 об/мин. Прессуют смешанный порошок с использованием плоских круглых пуансонов диаметром 22 мм до достижения твердости от 6 и до 10 Кп и затем измельчают в дробилке с последовательностью конических сит с ячейками 40, 60 и 80 МЕШ до получения соответствующей гранулометрии (фиг. 2).

Затем смешивают полученный гранулят с дезинтегрантами и смазывающими веществами. Перемешивают продукт в течение от 5 до 10 мин со скоростью от 5 до 15 об/мин. Затем прессуют смешанный порошок пуансонами, применимыми для изготовления таблеток для последующего нанесения покрытия.

Пример 2.

Растворимость изготовленных таблеток (образцы 1 и 2) измеряют с помощью лопастной мешалки согласно Фармакопее США в 1000 мл 0,05 М фосфатного буфера с рН 6,8 при 37°C и скорости вращения 50 об/мин. Растворение измерялось после хранения продукта в течение 6 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75% и в течение 24 месяцев при температуре 25°C и относительной влажности 60%. Результаты приведены в табл. 2 и 3.

Образец 1 получен в соответствии с примером 1 при использовании 40% натрия крахмал гликолята, сита с ячейками 20 МЕШ посредством перемешивания в течение 5 мин со скоростью 5 об/мин с последующим прессованием смешанного порошка с использованием плоских круглых пуансонов диаметром 22 мм до достижения твердости 10 Кп, а затем измельчения в дробилке с последовательностью конических сит с ячейками 40, 60, 80 МЕШ до получения соответствующего гранулометрического состава (фиг. 2).

Смешивают полученный гранулят с дезинтегрантами и смазывающими веществами в миксере. Перемешивают продукт в течение 5 мин со скоростью 5 об/мин, затем прессуют смешанный порошок пуансонами, применимыми для изготовления таблеток для последующего нанесения покрытия.

Образец 2 получают с использованием 50% натрия крахмал гликолята, сита с ячейками 40 МЕШ с последующим перемешиванием в течение 10 мин со скоростью 15 об/мин. Прессуют смешанный порошок с использованием плоских круглых пуансонов диаметром 22 мм до достижения твердости 6 Кп и затем измельчают в дробилке с последовательностью конических сит с ячейками 40, 60, 80 МЕШ до получения соответствующей гранулометрии.

Смешивают полученный гранулят с дезинтегрантами и смазывающими веществами в миксере. Перемешивают продукт в течение 10 мин со скоростью 15 об/мин. Затем прессуют смешанный порошок пуансонами, применимыми для изготовления таблеток для последующего нанесения покрытия.

Таблица 2

Растворимость	Терифлуноמיד 14 мг		
	40°C/относительная влажность 75% – 6 месяцев		
	Образец 1	Образец 2	Абджио (ТМ)
25 минут	99%	95%	84%

Таблица 3

	Терифлуноמיד 14 мг		
	25°C/ относительная влажность 60% – 24 месяца		
	Образец 1	Образец 2	Абджио (ТМ)
25 минут	94%	97%	81%

Представленные в табл. 2 и 3 результаты демонстрируют, что таблетки, полученные заявленным способом, имеют оптимальный профиль растворения в течение срока годности в случае хранения при температуре 25°C и относительной влажности 60%, а также в экстремальных условиях при относительной влажности 75% и температуре 40°C в течение 6 месяцев по сравнению с препаратом Абджио (ТМ).

Растворение действующего ингредиента на 10-15% превышает уровни, требуемые техническими условиями на продукт (фиг. 3А и 3Б).

Пример 3.

Зависимость растворимости и распадаемости таблетки от твердости.

Была проанализирована растворимость и распадаемость 7 партий продукта по 3 образца в каждой, полученных в соответствии с примером 1 и имеющих твердость от 6 до 12 Кп соответственно. В табл. 4 и 5 представлены средние значения.

Растворимость образцов определялась на 25-й минуте (табл. 4).

Таблица 4

<u>Твердость (Кп)</u>	<u>Растворимость (%)</u>
6	100
7	100
8	100
9	100
10	96
11	89
12	85

Таблица 5

<u>Твердость (Кп)</u>	<u>Распадаемость (мин)</u>
6	4
7	4
8	4
9	4
10	6
11	9
12	11

Представленные данные демонстрируют улучшенный профиль твердости продукта от 6 до 10 Кп согласно изобретению по сравнению с продуктом, имеющим твердость 11-12 Кп, обеспечивающий улучшенную растворимость и распадеемость.

Под распадеемостью подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в определенные сроки. Распадаемость определялась стандартными методами. В качестве идентификатора процесса распадеемости используется устройство типа "качающаяся корзинка".

Прибор состоит из сборной корзинки, химического стакана для жидкости, камеры термостата, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах $37 \pm 2^\circ\text{C}$ и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости.

Сборная корзинка состоит из двух пластмассовых дисков с шестью концентрически расположенными отверстиями по диаметру, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска. В отверстия дисков вставлены 6 стеклянных трубок. Корзина снабжена 6 направляющими пластмассовыми дисками, которые вставляются в стеклянные трубки.

Перед началом исследований камеру термостата на 2/3 наполняют дистиллированной водой. Химический стакан наполняют дистиллированной водой с температурой 30°C . Затем включают нагрев, желаемую температуру 37°C устанавливают и поддерживают постоянной в течение опыта контактным термометром, помещенным в термостат. При достижении температуры, установленной на контактном термометре, начинают определение распадеемости.

В каждую трубку сборной корзинки помещают одну таблетку. Корзинку опускают в стакан, заполненный жидкостью, размещают так, чтобы при движении она не касалась его стенок, и включают электродвигатель прибора.

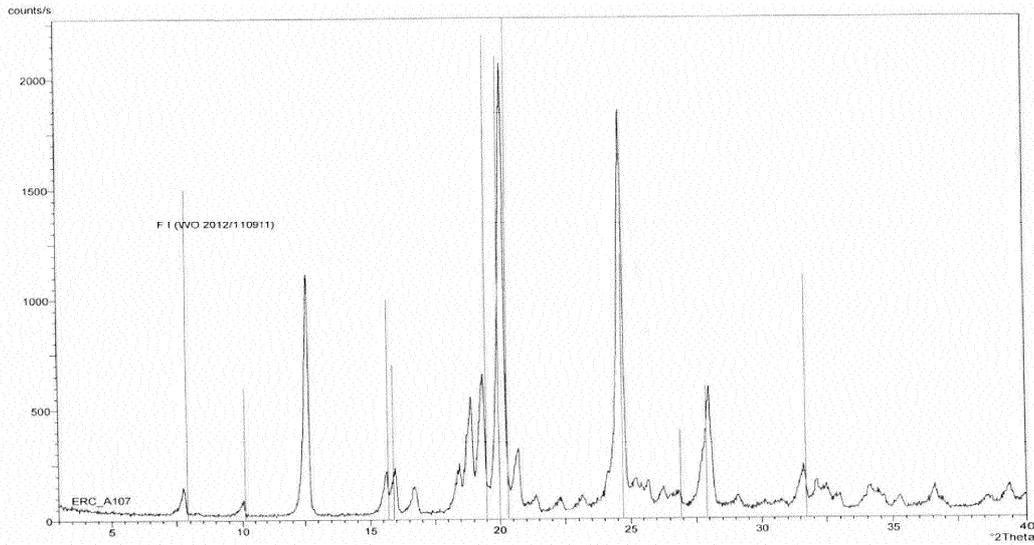
За процессом распадеемости наблюдают визуально. Таблетка считается распавшейся, если все ее частицы за исключением остатков пленочного покрытия прошли через сетку нижнего диска корзинки. Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения фармацевтической композиции терифлуномида в виде твердой лекарственной формы путем сухого гранулирования, предусматривающий смешивание активного вещества и вспомогательных веществ, прессование полученной смеси, отличающийся тем, что

вводят дезинтегрант перед прессованием смеси, прессование осуществляют до достижения твердости от 6 до 10 Кп, измельчают с обеспечением гранулята с размером от 150 до 400 мкм; и

полученный гранулят дополнительно смешивают с дезинтегрантами и смазывающими веществами с последующим прессованием в готовый продукт.

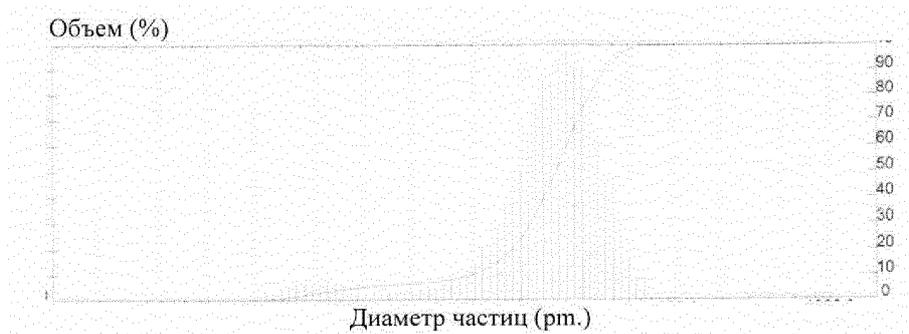


Фиг. 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТИЦ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНГРЕДИЕНТА ПО РАЗМЕРАМ

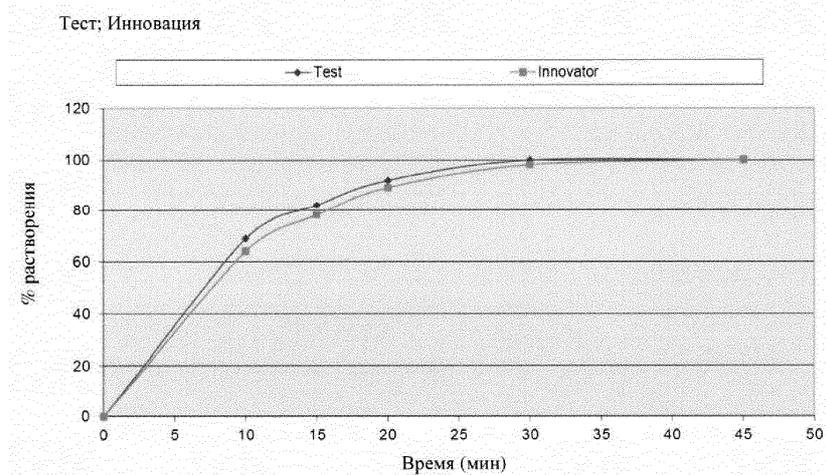
Образец: Терифлуноמיד Файл: TUTEUR Sample С.: SIZERS DATA Примечания к образцу: L.ERC-A107/14-016	Трек:	Информация об образце: Номер эксперимента: 12 Номер записи: 240	Измерено: Анализ выполнен: Четверг 25 июня 2015 г., 10:32 Источник результата: усредненный		
Информация о системе					
Диапазон линз: 300 RF мм Форма: 30HD Модель анализа: Полидисперсный	Длина луча: 2,40 мм	Пробоотборник: [Индекс преломления (ИП) частицы = 1.5295, 0.1000] ИП дисперсанта: 1.3300	Затемнение: Остаточное: 0		
Модификации: Отсутствуют					
Статистическая обработка результата					
Тип распределения: По объему	Концентрация=0.17106%	Плотность = 1.000 г/см ³	Удельная площадь поверхности: 1,1580 м ² /г		
Средние диаметры: D [4,31] = 19,19 мкм	D (v, 0.1) = 4,85 мкм D [3,2] = 5,18 мкм	D (v, 0.5) = 17,27 мкм Разброс = 1,804E+00	D (v, 0.9) = 36,00 мкм Однородность = 5,525E-01		
Мелкая фракция (мкм)	Крупная фракция (мкм)	Внизу (%)	Мелкая фракция (мкм)	Крупная фракция (мкм)	Внизу (%)
0.05	0.00	0.00	6.53	2.80	16.3
0.06	0.00	0.00	7.72	3.80	20.2
0.07	0.00	0.00	9.00	4.99	25.2
0.08	0.00	0.00	10.48	6.28	31.7
0.09	0.00	0.00	12.21	7.54	38.8
0.11	0.00	0.00	14.22	8.57	47.3
0.13	0.00	0.00	16.57	9.30	56.6
0.15	0.01	0.01	19.31	9.74	66.6
0.17	0.03	0.04	22.49	9.01	75.1
0.20	0.09	0.12	26.20	7.76	83.1
0.23	0.22	0.35	30.53	6.22	89.8
0.27	0.43	0.78	35.56	4.60	94.3
0.31	0.57	1.35	41.43	3.08	97.1
0.36	0.61	1.96	48.27	1.81	99.4
0.42	0.66	2.62	56.23	0.85	99.8
0.49		3.33			
0.58	0.71	3.96	65.51	0.09	100.0
0.67	0.64	4.53	76.32	0.00	100.0
0.78	0.57	4.98	88.91	0.00	100.0
0.91	0.45	5.34	103.58	0.00	100.0
1.06	0.36	5.63	120.67	0.00	100.0
1.24	0.29	5.87	140.58	0.00	100.0
1.48	0.24	6.11	163.77	0.00	100.0
1.75	0.24	6.37	190.80	0.00	100.0
2.08	0.26	6.69	222.28	0.00	100.0
2.48	0.33	7.10	258.95	0.00	100.0
2.97	0.40	7.59	301.68	0.00	100.0
3.58	0.49	8.20	351.46	0.00	100.0
4.34	0.61	8.99	409.45	0.00	100.0
5.29	0.79	10.06	477.01	0.00	100.0
6.49	1.07	11.53	555.71	0.00	100.0
8.01	1.47	13.56	647.41	0.00	100.0
10.00	2.04		754.23	0.00	100.0

Фиг. 2



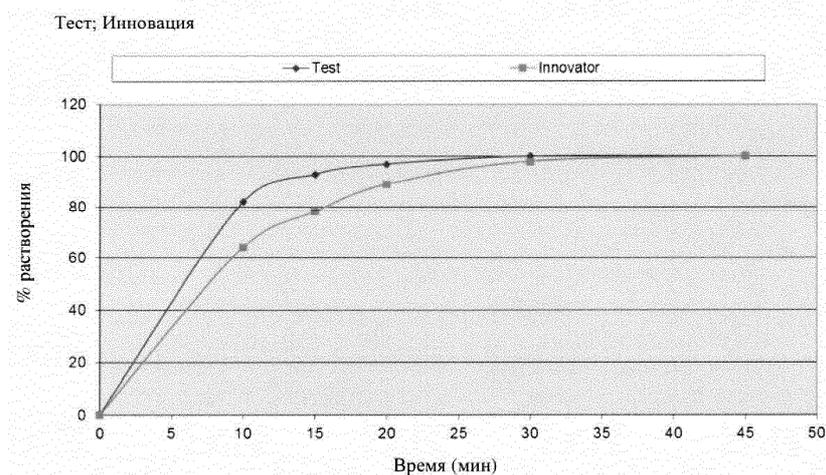
Фиг. 2 (продолжение)

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ РАСТВОРЕНИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУХОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ**



Фиг. 3А

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРОФИЛИ РАСТВОРЕНИЯ
БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУХОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ**



Фиг. 3Б

