



(51) МПК
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4425 (2018.08); A61K 31/194 (2018.08); A61K 33/08 (2018.08); A61K 47/00 (2018.08); A61K 9/0053 (2018.08); A61K 9/0095 (2018.08); A61K 9/08 (2018.08); A61P 1/10 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2016138577, 23.06.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.06.2014

Дата регистрации:
04.10.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.03.2014 KR 10-2014-0032242

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2018 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 04.10.2018 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.10.2016

(86) Заявка РСТ:
KR 2014/005512 (23.06.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/141897 (24.09.2015)

Адрес для переписки:
191036, г. Санкт-Петербург а/я 24
'НЕВИНПАТ'

(72) Автор(ы):

НАМ Бон Гиль (KR),
 ЛИ Бйеун Джун (KR),
 ДЖИН СунДжи (KR)

(73) Патентообладатель(и):

Ферринг Интернэшнл Сентер СА (СН)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: KR 10-1155099 B1, 11.06.2012. RU 2473332 C2, 27.01.2013. US 2013/0149390 A1, 13.06.2013. RU 2353412 C2, 27.04.2009. RU 2342928 C2, 10.01.2009. RU 2482850 C2, 27.05.2013. WO 2014/032108 A1, 06.03.2014. US 5498425 A, 12.03.1996.

(54) Жидкая фармацевтическая композиция

(57) Реферат:

Описана жидкая фармацевтическая композиция, используемая в качестве средства для очищения толстого кишечника, которая является физически и химически стабильной. Композиция содержит пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту, яблочную кислоту и очищенную воду в массовом соотношении соответственно: (от 0,003 до 0,009) : (от 1 до 3) : (от 3,5 до 10,5) : (от 0,01 до 13) : 75, и подщелачивающий агент в количестве, необходимом для регулирования рН

фармацевтической жидкой композиции в диапазоне от 4,1 до 5,4. Подщелачивающий агент может быть выбран из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, бикарбоната натрия, раствора аммиака, цитрата калия, триэтаноламина и цитрата натрия. В композиции по изобретению в течение 24 месяцев образуются примеси в количестве 2,0% мас. или меньше и не происходит образования осадка, или осадок образуется в количестве 5,0% об. или меньше. 5 з.п. ф-лы, 1 ил., 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/4425 (2018.08); *A61K 31/194* (2018.08); *A61K 33/08* (2018.08); *A61K 47/00* (2018.08); *A61K 9/0053* (2018.08); *A61K 9/0095* (2018.08); *A61K 9/08* (2018.08); *A61P 1/10* (2018.08)

(21)(22) Application: **2016138577, 23.06.2014**(24) Effective date for property rights:
23.06.2014Registration date:
04.10.2018

Priority:

(30) Convention priority:
19.03.2014 KR 10-2014-0032242(43) Application published: **20.04.2018** Bull. № 11(45) Date of publication: **04.10.2018** Bull. № 28(85) Commencement of national phase: **19.10.2016**(86) PCT application:
KR 2014/005512 (23.06.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/141897 (24.09.2015)Mail address:
191036, g. Sankt-Peterburg a/ya 24 'NEVINPAT'

(72) Inventor(s):

**NAM Bon Gil (KR),
LI Bjeun Dzhun (KR),
DZHIN SunDzhi (KR)**

(73) Proprietor(s):

Ferring International Center SA (CH)(54) **LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: composition contains sodium picosulphate, magnesium oxide, citric acid, malic acid and purified water in a weight ratio, respectively: (from 0.003 to 0.009) : (from 1 to 3) : (from 3.5 to 10.5) : (from 0.01 to 13) : 75, and an alkalizing agent in an amount necessary to adjust the pH of the pharmaceutical liquid composition in the range of 4.1 to 5.4. Alkalizing agent can be selected from the group consisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium

bicarbonate, ammonia solution, potassium citrate, triethanolamine and sodium citrate. In the composition of the invention, impurities of 2.0 % by weight are formed within 24 months or less, and no precipitate forms, or the precipitate is formed in an amount of 5.0 % by volume or less.

EFFECT: liquid pharmaceutical composition used as an agent for cleaning the colon, which is physically and chemically stable.

6 cl, 1 dwg, 4 tbl

Область техники

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции и, более конкретно, к физически и химически стабильной жидкой фармацевтической композиции, содержащей пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту и яблочную кислоту.

5 Предшествующий уровень техники

Лекарственное средство, содержащее лимонную кислоту, оксид магния и пикосульфат натрия, используется в качестве слабительного для подготовки перед хирургическим вмешательством, колоноскопией или рентгенологическим исследованием толстого кишечника и в настоящее время имеется в продаже под названием порошок «Пиколайт»
10 (Picolight). Это лекарственное средство представляет собой белый порошок, который используют в растворенном в воде состоянии при пероральном приеме.

Данное лекарственное средство в лекарственной форме в виде порошка следует принимать после растворения содержимого одной упаковки в подходящем количестве воды. Однако некоторые пациенты могут испытывать затруднение при выполнении
15 растворения лекарственного средства в воде, а некоторые пациенты, которые не в состоянии понять, как правильно его использовать, могут запить водой после помещения порошка в полость рта. В этом случае, экзотермическая реакция, происходящая при растворении порошка в воде, может привести к ожогу полости рта пациента.

Поэтому лекарственное средство в форме порошка можно растворить в воде заранее
20 и хранить в холодильнике или другом используемом для хранения месте до приема. Однако, в этом случае, лимонная кислота и оксид магния, которые являются главными ингредиентами, могут взаимодействовать друг с другом с образованием цитрата магния, и оставшийся после взаимодействия оксид магния может со временем ускорить процесс осаждения цитрата магния на дно. Таким образом, если такое лекарственное средство
25 не разбавлено хорошо водой перед приемом, невозможно достигнуть надлежащего эффекта, поскольку нет возможности принять выпавшее в осадок количество. При понижении pH лекарственного средства наблюдается тенденция к уменьшению количества выпавшего осадка. Однако в этом случае возникает проблема, связанная с тем, что пикосульфат натрия становится нестабильным.

30 Таким образом, для решения описанных выше задач требуется физически и химически стабильная жидкая фармацевтическая композиция.

Описание

Техническая задача

Ввиду вышесказанного, согласно настоящему изобретению предложена физически
35 и химически стабильная жидкая фармацевтическая композиция, содержащая пикосульфат натрия, оксид магния и лимонную кислоту.

Однако цели настоящего изобретения не ограничиваются одной целью, изложенной в данном описании. Упомянутая выше и другие цели настоящего изобретения будут более понятны среднему специалисту в области техники, к которой настоящее
40 изобретение имеет отношение, посредством отсылки к приведенному ниже подробному описанию настоящего изобретения.

Техническое решение

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложена жидкая фармацевтическая композиция, содержащая пикосульфат натрия, оксид магния,
45 лимонную кислоту и яблочную кислоту.

Эту жидкую фармацевтическую композицию можно использовать для очищения толстого кишечника в качестве слабительного средства для подготовки перед хирургическим вмешательством, колоноскопией или рентгенологическим исследованием

толстого кишечника.

Однократная доза жидкой композиции может быть различной в зависимости от содержания активного ингредиента, но, в качестве неограничивающего примера, может находиться в диапазоне от 50 мл до 500 мл. В иллюстративном воплощении она может находиться в диапазоне от 100 мл до 300 мл или может находиться в диапазоне от 150 мл до 200 мл, но не ограничивается этим.

Для устранения неудобства, связанного с растворением лекарственного средства в форме порошка в воде перед приемом, предполагается изменить лекарственную форму с порошковой на жидкую. В то же время согласно настоящему изобретению предложена жидкая фармацевтическая композиция, являющаяся физически и химически стабильной при хранении.

В одном из примеров, изменение содержания каждого из ингредиентов в жидкой фармацевтической композиции в течение 24 месяцев может находиться в пределах $\pm 5,0\%$ масс. по отношению к массе каждого ингредиента, и могут образовываться примеси А (4-[(пиридин-2-ил)(4-гидроксифенил)метил]фенилсульфат натрия) из пикосульфата натрия в количестве 2,0% масс. или меньше. Кроме того, может не происходить образования осадка, или может образовываться осадок в количестве 5,0% об. или меньше.

Согласно результатам экспериментов авторов настоящего изобретения, в случае использования органической кислоты или неорганической кислоты, отличной от яблочной кислоты, трудно ожидать такой стабильности, как описано выше. Яблочная кислота может включать как L-яблочную кислоту, так и D-яблочную кислоту.

Для получения описанной выше стабильности рН фармацевтического жидкого препарата составляет от 4,1 до 5,4.

Согласно результатам экспериментов авторов настоящего изобретения подтверждено, что превосходная стабильность проявляется в определенном диапазоне рН. Если рН жидкой фармацевтической композиции меньше 4,1, то содержание примесей А из пикосульфата натрия возрастает, и это нежелательно, поскольку пациент может испытывать дискомфорт при приеме медицинского средства, связанный с сильным кислым вкусом. С другой стороны, если рН жидкой фармацевтической композиции больше чем 5,4, то это нежелательно в связи с затруднениями при растворении оксида магния, приводящими к образованию осадка.

Жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит очищенную воду и может содержать ряд эксципиентов. Очищенную воду используют для приготовления указанного лекарственного средства в форме жидкости, а эксципиенты могут быть использованы для придания превосходных вкусовых качеств с целью улучшения соблюдения приверженности лечению и повышения стабильности жидкой фармацевтической композиции.

Например, эксципиенты могут включать, но не ограничиваются этим стабилизатор, консервант, подсластитель и ароматизирующий ингредиент.

Регулирующим рН агентом является подщелачивающий агент. В случае подщелачивающего агента можно регулировать снижение рН, обусловленное присутствием яблочной кислоты.

В качестве подщелачивающего агента можно использовать, но не ограничиваясь этим, например, гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, раствор аммиака, цитрат калия, триэтаноламин и цитрат натрия и тому подобное. В иллюстративном воплощении могут быть использованы гидроксид натрия, гидроксид калия, цитрат натрия и тому подобное, но не ограничиваются этим.

Пикосульфат натрия, оксид магния, лимонная кислота и яблочная кислота имеют массовое соотношение (от 0,003 до 0,009) : (от 1 до 3) : (от 3,5-10,5) : (от 0,01 до 13) (пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота : яблочная кислота).

Иллюстративный способ приготовления жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет описан ниже.

Этот способ может включать стадии взвешивания лимонной кислоты и оксида магния с получением смеси, смешивания яблочной кислоты и регулирующего рН агента с полученной смесью, смешивания пикосульфата натрия со смесью и добавления очищенной воды к смеси.

Взвешивание также может включать стадию взвешивания и приготовления по отдельности каждого из предназначенных для использования ингредиентов.

В одном из примеров, перед добавлением очищенной воды, к смеси или стерилизованной смеси могут быть добавлены подсластитель, ароматизирующий ингредиент или их смесь. Подсластитель и/или ароматизирующий ингредиент может быть использован для придания превосходных вкусовых качеств с целью улучшения соблюдения приверженности лечению.

Полезные эффекты

Воплощения по настоящему изобретению обеспечивают по меньшей мере следующие эффекты.

Благодаря обеспечению жидкой фармацевтической композиции, содержащей пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту и яблочную кислоту, возможно улучшить приверженность лечению и удобство при приеме лекарственного средства, а также облегчить хранение и транспортировку.

Эффекты настоящего изобретения не ограничиваются описанными выше, и специалистам в данной области техники из следующего далее описания будут очевидны и другие эффекты, не изложенные в данном описании.

Описание графических материалов

На ФИГ. 1 представлена блок-схема процесса, иллюстрирующая способ приготовления жидкой фармацевтической композиции согласно одному из воплощений настоящего изобретения.

Способ осуществления изобретения

Несмотря на то, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные изменения, и оно может включать несколько воплощений, в разделе «Подробное описание» будут детально описаны конкретные воплощения, показанные на графических материалах. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено этими конкретными воплощениями, и могут быть внесены различные изменения, эквивалентные варианты и замены без отклонения от объема и сущности изобретения.

Воплощение 1

Жидкую фармацевтическую композицию готовили путем растворения в очищенной воде, взятой в массовом отношении 75, смеси пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота D,L - яблочная кислота в массовом соотношении 0,005:1,75:6:4,19, бензоата натрия в массовом отношении 0,043 в качестве консерванта, динарийэдетата гидрата в массовом отношении 0,035 в качестве стабилизатора, гидроксида натрия в массовом отношении 2,1 в качестве регулирующего рН агента, ацесульфама калия в массовом отношении 0,1 и сукралозы в массовом отношении 0,1 в качестве подсластителей, а также ароматизирующего ингредиента с апельсиновым вкусом и запахом в массовом отношении 0,043.

Сравнительный пример 1

Порошковую композицию готовили путем включения смеси пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота в массовом соотношении 0,005:1,75:6, гидрокарбоната натрия в массовом отношении 0,21 в качестве эксципиента, ацесульфама калия qs (в достаточном количестве) в качестве подсластителя и ароматизирующего ингредиента с апельсиновым вкусом и запахом qs (в достаточном количестве).

Экспериментальный пример 1

Содержания пикосульфата натрия, оксида магния и лимонной кислоты, которые являются основными компонентами раствора, приготовленного путем растворения жидкой композиции согласно воплощению 1 в объеме воды 150 мл, сравнивали с их содержанием в растворе, приготовленном путем растворения порошковой композиции из сравнительного примера 1 в объеме воды 150 мл. Метод сравнения содержания представляет собой экспериментальный метод в соответствии с Британской фармакопеей 2004 г. «Порошок соединения пикосульфата натрия для перорального раствора (Compound sodium picosulfate powder for oral solution)», и измерение проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты показаны ниже в Таблице 1.

Таблица 1

Наименование ингредиента (показатели содержания)	Воплощение 1	Сравнительный пример 1
Пикосульфат натрия (от 90,0 до 110,0%)	100,7%	100,1%
Оксид магния (от 90,0 до 110,0%)	101,0%	101,4%
Лимонная кислота (от 90,0 до 110,0%)	100,1%	99,7%

В результате проведенного эксперимента, как видно из данных Таблицы 1, можно заключить, что нет никакой существенной разницы между содержаниями основных компонентов в композициях согласно воплощению 1 и сравнительному примеру 1. Поэтому считается, что как порошковая композиция, так и жидкая композиция оказывают одинаковый эффект в качестве средства для очищения толстого кишечника.

Экспериментальный пример 2

Жидкую композицию готовили путем растворения в очищенной воде, взятой в массовом отношении 75, смеси пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота в массовом соотношении 0,005:1,75:6, и добавления, в качестве солюбилизующего агента, каждого из солюбилизующих агентов, выбранных из полиоксиэтилен гидрогенизированного касторового масла, полиэтилен сорбитан моноолеата, полиоксиэтилен-октил-додецилового эфира, полисорбата 20, полисорбата 60 и полисорбата 80, в количестве 5,0% масс, по отношению к общей массе жидкости. Жидкую композицию оставляли в условиях комнатной температуры (25°C, 60%) с целью проверки, происходит ли образование осадка, и измеряли момент времени (в сутках), когда происходило образование осадка в количестве 5,0% об. на дне контейнера для образца. Результаты показаны ниже в Таблице 2.

Таблица 2

Наименование ингредиентов	Условия комнатной температуры (момент времени, когда происходит образование осадка, сутки)
Полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло	20
Полиэтилен сорбитан моноолеат	17
Полиоксиэтилен-октил-додециловый эфир	17
Полисорбат 20	23
Полисорбат 60	22
Полисорбат 80	20

Как можно увидеть из Таблицы 2, можно утверждать, что происходит образование осадка в количестве 5,0% об. или более в результате применения солубилизирующего агента, и что солубилизирующий агент не предотвращает образования осадка.

Экспериментальный пример 3

Жидкую композицию готовили путем растворения в очищенной воде, взятой в массовом отношении 75, смеси пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота в массовом соотношении 0,005:1,75:6, используя, в качестве органической кислоты в массовом соотношении 4,19, каждую кислоту, выбранную из лимонной кислоты, D,L - яблочной кислоты, малеиновой кислоты, тартрата, fumarовой кислоты, молочной кислоты, цитрата натрия, аспарагиновой кислоты, янтарной кислоты, глутаминовой кислоты, соляной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты и уксусной кислоты, и добавления, в качестве регулирующего рН агента, гидроксида натрия в массовом отношении 2,1 для каждого значения рН. Жидкую композицию оставляли в течение 24 месяцев в условиях комнатной температуры (25°C, 60%) с целью проверки, происходит ли образование осадка. Измеряли момент времени (в сутках), когда происходило образование осадка в количестве 5,0% об. на дне контейнера для образца, и эти данные показаны ниже в Таблице 3. Измеряли содержание примесей из пикосульфата натрия, образовавшихся в течение 24 месяцев, и оно показано ниже в Таблице 4.

Таблица 3

	Наименование ингредиентов	pH	Условия комнатной температуры (момент времени, когда происходит образование осадка, сутки)
5	Гидроксид натрия + лимонная кислота	5,4	2
10		4,7	18
		4,1	280
15	Гидроксид натрия + D,L-яблочная кислота	5,4	-
		4,7	-
		4,1	-
20	Гидроксид натрия + малеиновая кислота	5,4	2
		4,7	10
		4,1	350
25	Гидроксид натрия + тарtrat	5,4	2
		4,7	2
		4,1	77
30	Гидроксид натрия + фумаровая кислота	5,4	2
		4,7	18
		4,1	98
35	Гидроксид натрия + цитрат натрия	5,4	2
		4,7	10
		4,1	91
40	Гидроксид натрия + аспарагиновая кислота	5,4	2
		4,7	18
		4,1	77
45	Гидроксид натрия + янтарная кислота	5,4	2
		4,7	18
		4,1	98
	Гидроксид натрия + глутаминовая кислота	5,4	2
		4,7	14
		4,1	98

Как можно увидеть из Таблицы 3, можно утверждать, что в течение 24 месяцев происходит образование осадка во всех случаях применения органических кислот, отличных от яблочной кислоты.

Таблица 4. Примеси (в течение 24 месяцев)

Наименование ингредиентов	pH	Условия комнатной температуры (масс.%)
Гидроксид натрия + лимонная кислота	5,4	0,19
	4,7	0,32
	4,1	2,61
Гидроксид натрия + D,L-яблочная кислота	5,4	0,25
	4,7	0,39
	4,1	1,98
Гидроксид натрия + малеиновая кислота	5,4	0,31
	4,7	0,49
	4,1	2,91
Гидроксид натрия + тарترات	5,4	0,26
	4,7	0,46
	4,1	2,97
Гидроксид натрия + фумаровая кислота	5,4	0,18
	4,7	0,60
	4,1	2,75

Заменяющий лист

5	Гидроксид натрия	5,4	0,26
	+	4,7	0,74
	молочная кислота	4,1	2,74
10	Гидроксид натрия	5,4	0,18
	+	4,7	0,46
	цитрат натрия	4,1	2,25
15	Гидроксид натрия	5,4	0,21
	+	4,7	0,58
	аспарагиновая кислота	4,1	2,95
20	Гидроксид натрия	5,4	0,24
	+	4,7	0,66
	янтарная кислота	4,1	2,18
25	Гидроксид натрия	5,4	0,15
	+	4,7	0,49
	глутаминовая кислота	4,1	2,27

Как можно увидеть из Таблицы 4, можно утверждать, что в случае включения яблочной кислоты примеси А (4-[(пиридин-2-ил)(4-гидроксифенил)метил]фенилсульфат натрия) из пикосульфата натрия образуются в количестве 2,0% масс. или меньше во всем вышеупомянутом диапазоне рН.

Далее воплощения по настоящему изобретению будут описаны со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

На ФИГ. 1 представлена блок-схема, иллюстрирующая способ приготовления жидкой фармацевтической композиции согласно одному из воплощений настоящего изобретения.

Этот способ приготовления жидкой фармацевтической композиции может включать стадии взвешивания лимонной кислоты и оксида магния с получением смеси (S110), смешивания яблочной кислоты и гидроксида натрия со смесью, полученной на стадии S110 (S120), смешивания пикосульфата натрия со смесью, полученной на стадии S120 (S130), и добавления очищенной воды к смеси со стадии S130 (S140).

На стадии S110 к смеси могут быть добавлены регулирующий рН агент, стабилизатор, подсластитель и тому подобное.

В некоторых случаях, стадия S110 и стадия S120 могут быть осуществлены одновременно, и стадии S110, S120 и S130 могут быть осуществлены одновременно. Кроме того, несмотря на то, что стадии S110, S120 и S130 проиллюстрированы в указанном порядке, порядок стадий не ограничивается этим.

Несмотря на то, что воплощения настоящего изобретения описаны в целях иллюстрации, специалистам в данной области техники будет очевидно, что возможны различные модификации, добавления и замены, без отклонения от объема и сущности изобретения, изложенных в прилагаемой формуле изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Жидкая фармацевтическая композиция, используемая в качестве средства для очищения толстого кишечника, которая является физически и химически стабильной,

содержащая пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту, яблочную кислоту и очищенную воду в массовом соотношении (от 0,003 до 0,009) : (от 1 до 3) : (от 3,5 до 10,5) : (от 0,01 до 13) : 75 (пикосульфат натрия : оксид магния : лимонная кислота : яблочная кислота : очищенная вода) и подщелачивающий агент в количестве, необходимом для регулирования рН фармацевтической жидкой композиции в диапазоне от 4,1 до 5,4.

2. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где однократная доза жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от 50 мл до 500 мл.

3. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая эксципиент.

4. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 3, где эксципиент представляет собой по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из стабилизатора, консерванта, подсластителя и ароматизирующего ингредиента.

5. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где подщелачивающий агент представляет собой по меньшей мере один подщелачивающий агент, выбранный из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, бикарбоната натрия, раствора аммиака, цитрата калия, триэтаноламина и цитрата натрия.

6. Жидкая фармацевтическая композиция по п. 1, где физическая и химическая стабильность означает, что в течение 24 месяцев образуются примеси в количестве 2,0% мас. или меньше и не происходит образования осадка, или образуется осадок в количестве 5,0% об. или меньше.

25

30

35

40

45

Фиг. 1

