



(51) МПК
A61K 36/424 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013114221/15, 28.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 28.03.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.03.2013

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2014 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 20.11.2015 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 201100151142 A1, 20.01.2011. RU
 2337710 C2, 10.11.2008. RU 2307834 C1,
 10.10.2007.

Адрес для переписки:

630009, г.Новосибирск, а/я 123, ЗАО "ИНКО",
 пат.пов. Шехтман Е.Л.

(72) Автор(ы):

Душкин Александр Валерьевич (RU),
 Верещагин Евгений Иванович (RU),
 Душкин Михаил Иванович (RU),
 Петрова Екатерина Сергеевна (RU),
 Сунцова Любовь Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
 "Вита эст про" (RU)

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ПОВЫШЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ
 ГИНОСТЕММЫ ПЯТИЛИСТНОЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции, обладающей гипополипидемическим, гипотензивным, гепатопротекторным и гипогликемическим действием. Композиция, обладающая гипополипидемическим, гипотензивным, гепатопротекторным и гипогликемическим действием, содержит высушенные стебли, листья, побеги, усики

ГиноSTEMмы пятилистной и арабиногалактан из лиственницы Сибирской или Гмелина при определенном соотношении компонентов. Вышеописанная композиция обладает выраженным гипополипидемическим, гипотензивным, гепатопротекторным и гипогликемическим действием. 1 з.п. ф-лы, 3 ил., 5 табл., 5 пр.

RU 2 568 883 C 2

RU 2 568 883 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/424 (2006.01)*A61K 31/715* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)*A61P 9/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013114221/15, 28.03.2013**(24) Effective date for property rights:
28.03.2013

Priority:

(22) Date of filing: **28.03.2013**(43) Application published: **10.10.2014** Bull. № **28**(45) Date of publication: **20.11.2015** Bull. № **32**

Mail address:

**630009, g.Novosibirsk, a/ja 123, ZAO "INKO",
pat.pov. Shekhtman E.L.**

(72) Inventor(s):

**Dushkin Aleksandr Valer'evich (RU),
Vereshchagin Evgenij Ivanovich (RU),
Dushkin Mikhail Ivanovich (RU),
Petrova Ekaterina Sergeevna (RU),
Suntsova Ljubov' Petrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Vita ehst pro" (RU)**(54) **GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM COMPOSITION WITH HIGH PHARMACOLOGICAL ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to a composition possessing hypolipidemic, antihypertensive, hepatoprotective and hypoglycaemic action. The composition possessing hypolipidemic, antihypertensive, hepatoprotective and hypoglycaemic action contains dry stems, leaves,

shoots, tendrils of Gynostemma Pentaphyllum, and arabinogalactan from Syberian larch or gumhar in certain mixture ratio.

EFFECT: above composition possesses the hypolipidemic, antihypertensive, hepatoprotective and hypoglycaemic action.

2 cl, 3 dwg, 5 tbl, 5 ex

Изобретение относится к фармацевтике и может быть использовано при производстве биологически активных добавок и лекарственных препаратов на основе ГиноSTEMмы пятилистной.

Известны экстракты ГиноSTEMмы пятилистной (см. патент CN №102451215, МПК А61К 36/424, опубликовано 16.05.2012 г.; заявку на патент US №20080260877, МПК А61К 36/424, опубликовано 23.10.2008 г.).

Основным недостатком данных экстрактов является низкая водорастворимость (около 0,8 г/л) содержащихся в ГиноSTEMме пятилистной сложных гипенозидов и, как следствие, невысокая их экстрактивность из растительного материала, что приводит к необходимости использования для достижения лечебных результатов высоких терапевтических доз (100-300 мг/кг массы тела).

Известен этанольный экстракт ГиноSTEMмы пятилистной с повышенным содержанием гипенозидов дамулина А и В (см. заявку на патент US №20110015142, МПК А61К 31/58, опубликовано 20.01.2011 г.). Несмотря на повышенное содержание в данном экстракте гипенозидов он имеет недостатки, аналогичные другим экстрактам ГиноSTEMмы пятилистной: низкую водорастворимость действующих веществ и соответственно слабый терапевтический эффект.

Задачами заявляемого изобретения являются: улучшение растворимости/экстрактивность компонентов ГиноSTEMмы пятилистной, повышение ее фармакологического (гиполипидемического, гепатопротекторного, гипотензивного и гипогликемического) действия, возможность снижения применяемых доз с сохранением базового терапевтического эффекта.

Техническим результатом изобретения является создание композиции на основе ГиноSTEMмы пятилистной, обладающей высокой растворимостью/экстрагируемостью биологически активных компонентов ГиноSTEMмы пятилистной в водной среде и повышенным фармакологическим действием.

Технический результат достигается за счет того, что состав композиции с повышенной фармакологической активностью на основе ГиноSTEMмы пятилистной (*Gynostemma pentaph yllum*) (далее композиция) со стоит из сухого сырья (высушенных стеблей, листьев, побегов и усиков) ГиноSTEMмы пятилистной (далее ГиноSTEMма) и полисахарида арабиногалактана из лиственницы Сибирской или Гмелина (далее арабиногалактан) при следующем соотношении компонентов, мас. %:

ГиноSTEMма пятилистная	16,7-50
Арабиногалактан	83,3-50

Частицы компонентов композиции могут иметь размеры менее 20 мкм, а также образовывать агломераты размерами 30-100 мкм.

Предлагаемое техническое решение иллюстрируется нижеследующими электронными микрофотографиями: на фиг.1 изображена субстанция арабиногалактана; на фиг.2 - порошок сухого сырья ГиноSTEMмы; на фиг.3 - композиция состава ГиноSTEMма: арабиногалактан в массовых соотношениях 1: 2, полученная при обработке смесей исходных компонентов на мельнице ВМ-1 в течение 2 часов.

В основу выбора состава композиции положено обнаруженное нами явление повышения экстрактивности сапонинов (гипенозидов) в смесях ГиноSTEMмы с арабиногалактаном, вероятно, за счет образования их водорастворимых межмолекулярных комплексов и способ получения твердых композиций ГиноSTEMмы и арабиногалактана путем механической обработки их смесей интенсивными механическими воздействиями. Арабиногалактан (Е.Н. Медведева, В.А. Бабкин, Л.А.

Остроухова. Арабиногалактан лиственницы - свойства и перспективы развития (обзор), Химия растительного сырья, 1 (2003), с.27-37) является полисахаридным метаболитом эндемиков сибирской лесной флоры лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), лиственницы Гмелина (*Larix Gmelinii*), лиственницы американской (*Larix laricina*), лиственницы западной (*Larix occidentalis*) и легко выделяется из древесины указанных деревьев. Содержание арабиногалактана составляет до 15% от веса сухой древесины. Химически арабиногалактан представляет собой полисахарид гребенчатого строения с м.м. ~18 кДа. Главная цепь состоит из звеньев галактозы, боковые цепи - из звеньев арабинозы и галактозы. Эта особенность строения способствует образованию прочных межмолекулярных комплексов лекарственных препаратов, молекулы которых вероятнее всего связываются межмолекулярными водородными вандерваальсовыми связями в пространстве, образованном боковыми цепями.

Целесообразность использования массовых соотношений Гиностеммы и арабиногалактана от 1:1 до 1:5 обусловлена следующим:

- при увеличении относительного содержания Гиностеммы (>1:1) в композиции достигаемое увеличение растворимости за счет образования водорастворимых комплексов недостаточно для усиления биологической активности;
- при понижении относительного содержания Гиностеммы (<1:5) композиция оказывается «перегружена» вспомогательным веществом (арабиногалактаном), что приводит к нежелательному увеличению общей дозы препарата, а также к увеличению его себестоимости.

Для получения композиции используют механохимический подход, заключающийся в обработке смеси твердых компонентов интенсивными механическими воздействиями - давлением и сдвиговыми деформациями, реализуемыми преимущественно в мельницах различного типа, осуществляющих ударно-истирающие воздействия на вещества. Смесь Гиностеммы и арабиногалактана подвергается механической обработке в шаровых мельницах. При этом параллельно происходят два процесса, обеспечивающие повышение экстрактивности сапонинов/гипенозидов.

1. Разрушение структуры растительных клеток Гиностеммы, что увеличивает доступность сапонинов/гипенозидов к прямому контакту с растворителем/водой - при водной экстракции. Учитывая, что размеры растительных клеток преимущественно находятся в интервале 15-60 мкм, желательна, чтобы частицы растительного сырья измельчались преимущественно до размеров менее 20 мкм.

2. Образование частиц - агрегатов разрушенных клеток Гиностеммы и частиц арабиногалактана, что, благодаря образованию контактов остатков клеточных структур, содержащих экстрактивные компоненты и арабиногалактана, способствует более эффективному образованию водорастворимых комплексов гипенозидов и арабиногалактана при гидратации получаемой композиции.

Полученная композиция имеет более высокую водорастворимость и экстрагируемость гипенозидов по сравнению с исходным сырьем Гиностеммы (см. пример 1) и, как следствие, более высокую биологическую активность - гипополидемическое действие (см. примеры 2, 3) и гипогликемическое действие (см. примеры 4, 5).

Настоящее изобретение подтверждается следующими экспериментами (примерами).

1. Исследование экстрактивности сапонинов/гипенозидов из композиций сухого сырья Гиностеммы и арабиногалактана.

Пример 1.

Смеси Гиностеммы с арабиногалактаном, взятые в весовых соотношениях 1:1, 1:2 и 1:5, были подвергнуты обработке ударно-истирающими воздействиями в шаровой

ротационной/валковой мельнице ВМ-1 в течение 2 часов (механическая активация). Затем была определена экстрактивность сапонинов (гипенозидов), для чего 0,6 г навески исследуемого материала суспендировали в 5 мл 20%-ного спирта при +37°C на магнитной мешалке (400 об/мин) в течение 20 минут. Концентрация сапонинов в растворе определялась с помощью фотометрической методики: сначала экстракт (0,5 мл) смешивали с 1 мл 5%-ного ванилина в уксусной кислоте и 4 мл 70%-ной хлорной кислоты, затем смесь выдерживали в термостате при температуре 60°C в течение 15 минут. Полученные образцы сканировали на спектрофотометре «СПЕКС ССП-700» в диапазоне длин волн 350-600 нм. В качестве калибровочных образцов использовали растворы растительного сапониона - глицирризиновой кислоты в различных концентрациях (см. Xie Z., Liu W., Huang H. Chemical composition of five commercial gynostemma pentaphyllum samples and their radical scavenging, antiproliferative, and anti-inflammatory properties // J. Agric. Food Chem. - 2010. - Vol.58. - P.11243-11249). Полученные данные экстрактивности приведены в Таблице 1.

Таблица 1.

Экстрактивность сапонинов из материалов, содержащих сырье Гиностеммы.

Вещество/Композиция	Количество экстрагированных сапонинов в исходных веществах и м/а композициях мг/г Гиностеммы*	Увеличение экстрактивности относительно сырья Гиностеммы в разы
Гиностемма (Г)	144,2	-
Гиностемма (Г) м/а**	290,4	2,0
Г+АГ(1:1) м/а	493,0	3,4
Г+АГ(1:2) м/а	541	3,7
Г+АГ(1:5) м/а	678	4,7

* - в пересчете на глицирризиновую кислоту
 ** м/а - механически активированная

Во всех случаях имеет место повышение экстрактивности сапонинов Гиностеммы до 3,4-4,7 раз. При этом по мнению авторов, за счет комплексообразования с арабиногалактаном возможна преимущественная экстракция малорастворимых фракций гипенозидов, обладающих наибольшей фармакологической активностью. Это предположение подтверждают проведенные биологические испытания (см. примеры реализации 2, 3).

2. Сравнительное исследование биологической активности (гиполипидемическое и гипогликемическое действия) механически активированных композиций на основе Гиностеммы.

Образцы Гиностеммы пятилистной тестировали в дозах 60 мг сухого порошка травы на 25 г веса животного. Дозировка подбиралась из расчета количества экстрагируемых веществ Гиностеммы пятилистной. Тестированию подвергались субстанция Гиностеммы пятилистной, а также ее композиции с арабиногалактаном в различных весовых соотношениях (от 1:1 до 1:5), содержащих одинаковые дозы Гиностеммы. Для сравнения биологической активности с прототипом получали этанольный экстракт Гиностеммы в соответствии с заявкой на патент US №20110015142.

В исследованиях использовали 6-недельных мышей-самцов инбредной линии С57/В1, 6-месячных крыс-самцов линии Wistar и крыс гипертензивной линии НИСАГ (виварий Института цитологии и генетики СО РАН).

Пример 2.

Для исследования гиполипидемического действия образцов на основе Гиностеммы использовали экспериментальную модель гиперлипидемии у мышей при однократном внутрибрюшинном введении Полоксамера-407. Животных рандомизировали на 6 групп,

в каждой группе - 10 мышей. 1-й (контрольной) группе внутривентрикулярно вводили 0,5 мл дистиллированной воды в течение 4 дней и внутривентрикулярно - 0,2 мл физиологического раствора. Образцы композиций Гиностеммы суспендировали в воде и вводили животным с помощью металлического зонда для кормления мышей ежедневно в течение 4 дней.

Полоксамер-407, растворенный в физиологическом растворе, вводили однократно на 3-е сутки эксперимента. На 5-е сутки животных декапитировали и получали плазму крови центрифугированием (3000 g, 15 мин). В плазме крови определяли содержание общего холестерина и триглицеридов энзиматическим микрометодом (в объеме 200 мкл) с помощью наборов «Bioscop» (Германия). Содержание липидов выражали в ммоль/л крови. Результаты исследований приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Гиполипидемический эффект композиций на основе Гиностеммы пятилистной.

	Композиции на основе Гиностеммы пятилистной					
	Контроль	Этанольный экстракт (прототип)	Гиностемма пятилистная с арабиногалактаном		Гиностемма пятилистная после механохимической активации	Интактная группа
			(1:2 m/m)	(1:4 m/m)		
Триглицериды, ммоль/л	30,37±2,2	21,68±1,9	11,38±1,6	17,58±2,0	17,06±2,1	0,71±0,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,87±0,3	4,52±0,28	2,58±0,29	3,39±0,31	3,86±0,28	1,35±0,1

Примечание: Достоверность различий между группами $p < 0,05$.

При развитии гиперлипидемии, индуцированной Полоксамером-407, ланильный экстракт Гиностеммы (прототип) снижал содержание триглицеридов и общего холестерина на 29 и 23% соответственно, в то время как композиции Гиностеммы с арабиногалактаном оказывали более сильное гиполипидемическое действие. Максимальный эффект наблюдался при использовании образца Гиностемма пятилистная:арабиногалактан 1:2. Композиция в данном соотношении вызывала снижение уровня холестерина и триглицеридов на 56 и 63% соответственно.

Пример 3.

Исследования проводили на крысах (Wistar), содержащихся на жировой диете в течение 10 недель. Крыс рандомизировали на 5 групп (в каждой группе - 6 животных). 1-я группа включала интактных крыс, содержащихся на стандартной диете (322 ккал/100 г: белки 19%, углеводы 60% и жиры 6%); брикетированный корм 120-1 «Лабораторснаб» Москва); 2-я контрольная группа крыс получала жировую диету (443 ккал/100 г, белки 17%, углеводы 60% и жиры 16%) в течение 10 недель и ежедневные внутривентрикулярные введения воды (0,5 мл) в течение последних 5 недель (placebo); третья группа получала жировую диету (10 недель) и в течение последних 5 недель ежедневные внутривентрикулярные введения прототипа (этанольного экстракта Гиностеммы), суспендированного в 0,5 мл воды; 4-я группа - жировую диету (10 недель) и в течение последних 5 недель ежедневные внутривентрикулярные введения композиции Гиностеммы и арабиногалактана (1:2). После 10 недельного эксперимента животных декапитировали, центрифугированием получали сыворотку крови. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина и триглицеридов энзиматическим методом, как было описано выше (пример 1). Печень очищали от крови перфузированием раствором Хенкса. Взвешивали кусочки правой доли, обрабатывали трипсином и ЭДТА в растворе Хенкса для получения суспензии гепатоцитов, фильтровали и клетки центрифугировали при 800 g 5 мин. Гомогенат печени (1:3 - вес:объем 0,2М трис-НСI буфера, pH 7,4) получали из кусочков левой доли печени. Клетки печени фиксировали 4%

парафармарльдегидом и окрашивали 0,5% жировым красным (Sigma-Aldrich) в 60% изопропанол. Затем образцы отмывали в течение 2 ч раствором фосфатного буфера на шейкере. После отмывки окрашенные Жировым красным клетки дважды центрифугировали при 800 g 10 мин и Жировой красной экстрагировали изопропанолом в течение 1 ч. Образцы экстрагированного из клеток Жирового красного переносили в 96-луночный планшет и фотометрировали в ридере Titrotek (Англия) при длине волны 520 нм. Полученные результаты аккумуляции общих неполярных липидов в печени выражали в регистрируемой оптической плотности экстрагированного Жирового красного на г сырого веса печени. Для определения концентрации общего холестерина и триглицеридов в гомогенате печени экстрагировали липиды методом Фолча (хлороформ:метанол - 2:1, об/об), экстракт высушивали под вакуумом и в сухом остатке определяли концентрацию липидов в растворе изопропанола, содержащего 0,1% Nonidet (Sigma-Aldrich), энзиматическим методом, как было описано выше (пример 2). Результаты исследований приведены в Таблице 3.

Таблица 3.
Сравнительный эффект композиции Гиностеммы и арабиногалактана (1:2) и экстракта Гиностеммы (прототипа) на содержание липидов в крови и печени крыс, содержащихся в течение 10 недель на жировой диете (M±m, n=6).

Группы животных	Липиды крови, моль/л		Содержание липидов в печени		
	Триглицериды	Холестерин	Общие липиды, О.П./г веса печени	Триглицериды, мг/г веса печени	Холестерин, мг/г веса печени
1. Интактные	0,81±0,06	1,12±0,09	4,33±0,37	17,7±1,42	15,98±0,16
2. Жировая диета (контроль)	1,68±0,13	1,97±0,21	6,69±0,71	56,72±5,91	28,83±3,24
3. Жировая диета + экстракт Гиностеммы	1,26±0,19*	1,76±0,32	5,6±0,42*	40,23±4,6*	24,81±2,96
4. Жировая диета + композиция Гиностеммы и арабиногалактана (1:2)	0,91±0,12***#	1,41±0,16*	4,48±0,44***#	24,88±2,6***#	19,12±0,84***#

Примечание. Достоверные различия между группой 2 и 3,4 - * (p<0,05) и ** (p<0,01); достоверные различия между группами 3 и 4 # (p<0,05).

Данные, полученные в эксперименте, моделирующем развитие гиперлипидемии и жирового гепатоза у крыс при жировой диете, показывают, что под воздействием композиции Гиностеммы и арабиногалактана (1:2) происходит значительное снижение уровня общих липидов (на 33%), триглицеридов (на 56%) и холестерина (на 33%) в печени и уровня триглицеридов (на 56%) и холестерина (на 28,4%) в крови. Гиполипидемическое действие заявленной композиции значительно превышает действие прототипа (экстракта Гиностеммы). При действии прототипа снижение уровня общих липидов, триглицеридов и холестерина в печени и уровня триглицеридов и холестерина в крови составило 16,3; 29; 13,94; 25 и 11% соответственно.

Пример 4.

Для исследования гипогликемического эффекта композиций Гиностеммы использовали мышей-самцов линии C57/B1, находящихся на стандартной диете. Животных рандомизировали на 3 группы, в каждой группе - по 5 мышей. В течение трех дней животным внутрижелудочно вводили образцы Гиностеммы, контрольной группе - дистиллированную воду. На 4-й день, предварительно оставив мышей без корма на 6 часов, измеряли уровень глюкозы в крови с помощью глюкометра «One Touch Ultra» и отмечали полученное значение как «0» точку. Далее внутрибрюшинно вводили раствор глюкозы в количестве 0,5 г на 100 г веса и измеряли концентрацию последней через 3 часа. Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Гипогликемический эффект композиции.

	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	Контроль	Этанольный экстракт (прототип)	Гиностемма пятилистная с арабиногалактаном (1:2 т/т)
«0»	9,4±0,42	8,2±0,39	8,0±0,17
3 ч	9,5±0,48	8,3±0,41	6,9±0,21

Гипогликемический эффект Гиностеммы. Достоверность различий между группами (p<0,05).

Полученные данные показывают, что даже непродолжительный прием Гиностеммы способствует снижению уровня глюкозы в крови.

Пример 5.

Исследование гипотензивного действия образцов Гиностеммы проводили на крысах гипертензивной линии НИСАГ. Крысам через зонд внутрижелудочно однократно вводили образцы Гиностеммы в 1 мл воды, контрольным животным вводили тем же способом 1 мл воды. Через 2 ч после введения измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление неинвазивным методом с помощью рекордера CODA 2 (Kent Scientific, Torrington, CT) без использования наркоза, помещая крыс в термостатированные камеры.

Результаты, выраженные в мм рт.ст, приведены в Таблице 5.

Таблица 5.

Сравнительное влияние этанольного экстракта Гиностеммы пятилистной (прототип) и композиций Гиностеммы пятилистной и арабиногалактана на артериальное давление у крыс линии НИСАГ (M±m, n=6).

Артериальное давление, мм рт.ст.	Введение воды	Введение прототипа	Введение композиции Гиностемма:арабиногалактан (1:2)	Введение композиции Гиностемма:арабиногалактан (1:4)
Систолическое	179,5±12	160±15,4	131±12,5*#	146±11*
Диастолическое	118±11	99,8±8,1	81±7,4*#	92±8,9*

Примечание. * - достоверные отличия от контроля (p<0,05); # - достоверные отличия от прототипа (p<0,05).

Данные демонстрируют, что гипотензивное действие заявленной композиции превышает действие прототипа. Наибольшим эффектом обладала композиция Гиностеммы и арабиногалактана в соотношении 1:2 (снижение систолического и диастолического артериального давления на 26 и 31,5%). Экстракт Гиностеммы (прототип) снижал систолическое и диастолическое артериальное давление только на 11 и 16% соответственно.

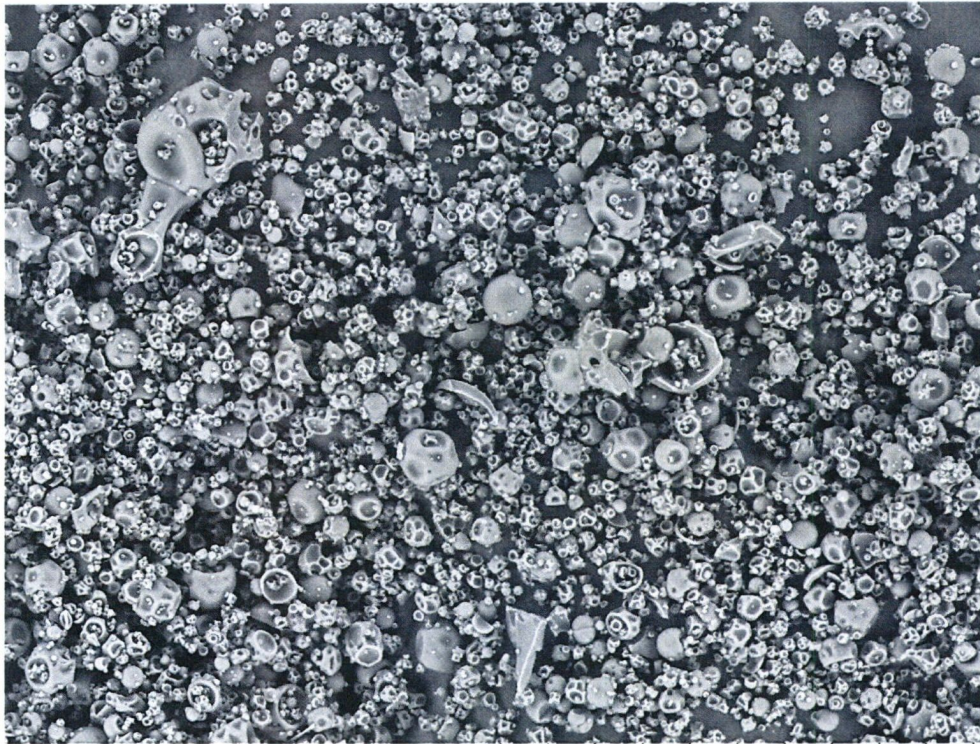
Таким образом, проведение ряда испытаний заявляемой композиции подтверждает технические результаты, получаемые при ее использовании: повышение растворимости/экстрактивности Гиностеммы и ее фармакологического действия - гиполипидемического, гепатопротекторного, гипотензивного и гипогликемического эффектов.

Формула изобретения

1. Композиция, обладающая гиполипидемическим, гипотензивным, гепатопротекторным и гипогликемическим действием, характеризующаяся тем, что содержит высушенные стебли, листья, побеги, усики Гиностеммы пятилистной и арабиногалактан из листовенницы Сибирской или Гмелина при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- высушенные стебли, листья, побеги, усики Гиностеммы пятилистной - 16,7-50;
 - арабиногалактан - 50-83,3,
- при этом размер частиц компонентов композиции не превышает 20 мкм.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что частицы компонентов образуют агрегаты размерами 30-100 мкм.



TM-1000_4758

L D2.2 x300 300 um

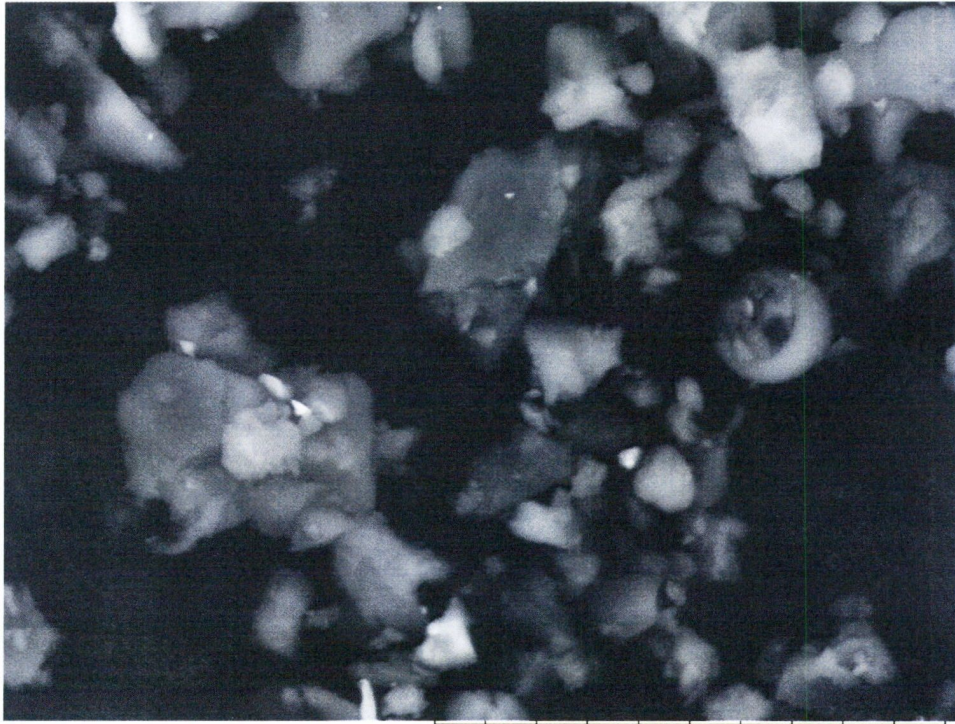
Фиг. 1



TM-1000_5897

L D2.5 x100 1 mm

Фиг. 2



TM-1000_4778

L D2.2 x5.0k 20 um

Фиг. 3