

Згідно з винаходом запропоновано нову сіль (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу, або її сольват, фармацевтичну композицію з вмістом такої сполуки та їх використання в медицині, особливо при лікуванні інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірусу гепатиту Б (ВГБ).

(1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол («сполука») та її антивірусне застосування, особливо проти ВІЛ-інфекції, описано в Європейському патенті EP № 0434450, який також відноситься до фармацевтично прийнятних похідних, конкретно, солей, естерів та солей таких естерів сполуки, і зокрема, до гідрохлоридної солі сполуки. Крім того, патентна заявка PCT № PCT GB 95/02014 описує сукцинат вищезгаданої сполуки.

Сполука (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол згідно з сучасними клінічними випробуваннями є анти-ВІЛ-фармацевтичним засобом. Тому існує необхідність придатності виготовленої сполуки до легкого відділення при масовому виробництві та легкості її формування у придатний для вживання людиною продукт. Ми винайшли, що виробництво вільної основи сполуки дає аморфну тверду речовину, яка утримує розчинник, а тому непридатна для великомасштабної очистки, або для формування без додаткових операцій очистки.

Тоді як описаний в патентній заявці PCT № PCT GB 95/02014 сукцинат має переваги при його виготовленні, наприклад, він легко утворює сіль при стехіометричному співвідношенні кислоти та основи і дуже легко кристалізується з розчину, він не є ідеальним для фармацевтичного формування, особливо таблетування. Зокрема, сукцинат сполуки злипається з утворенням грудкуватої маси, яку нелегко зсипати, і тому непридатний для використання при таблетуванні на виробничому обладнанні, так що для досягнення однорідного розміру часток потрібний додатковий етап високоенергетичного подрібнювання. Додатковим ускладненням, що супроводжує формування сукцинату сполуки, є можливість його існування в кількох кристалічних формах, які слабо відрізняються за своїми фізичними властивостями. Виготовлення сукцинату сполуки потребує великої уваги для попередження утворення небажаних форм, які за умови їх утворення потребують переробки у потрібну форму.

Ми винайшли, що переваги гемісульфату сполуки над розкритими гідрохлоридами та сукцинатом полягають в тому, що гемісульфат особливо придатний та корисний для виготовлення у широких масштабах, а зокрема, при виготовленні фармацевтичних композицій. Зокрема, гемісульфат утворює легкосіпучий порошок, який не має надзвичайної тенденції до злипання, легко сиплеться та ущільнюється, а тому є ідеальним для використання при таблетуванні на виробничому обладнанні, не потребуючи розмелювання. Можна думати, що сіль існує в одиничній морфологічній та кристалічній формі. Вона не є легкоутворюючою гідрати та сольвати (наприклад, при зберіганні), легко фільтрується та сохне, що полегшує її виготовлення. Наступною перевагою є висока розчинність гемісульфату у воді порівняно з сукцинатом, що робить гемісульфат особливо придатним для виготовлення рідких композицій.

Ми винайшли також, що коли гемісульфат виробляють способом солеобміну, це можна зробити перетворенням попередньої солі (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу, особливо глутарату чи сукцинату, через таку попередню сіль можна досягти оптичного збагачення. Отже потреба в будь-якому етапі виготовлення чи очистки для збільшення оптичної чистоти гемісульфату може бути зменшена чи виключена.

Згідно з першим аспектом винаходу запропоновано гемісульфат (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу чи його сольват, включаючи гідрат, що далі позначено як сполука згідно з винаходом.

Для уникнення сумнівів гемісульфат (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу означає утворену (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолом та сульфатною кислотою у стехіометричному співвідношенні 2 : 1 сіль.

Подальші аспекти винаходу включають:

а) сполуку згідно з винаходом для використання в медицині, зокрема при лікуванні вірусних інфекцій, конкретно, інфекцій ВІЛ та ВГБ.

б) спосіб лікування вірусних інфекцій, зокрема, інфекцій ВІЛ та ВГБ у людини, який включає вживання вказаною людиною ефективної кількості сполуки згідно з винаходом.

в) використання сполуки згідно з винаходом у виробництві ліків для лікування вірусних інфекцій, зокрема, інфекцій ВІЛ та ВГБ.

Сполука згідно з винаходом корисна при лікуванні інфекцій ВІЛ.

Фахівцям зрозуміло, що лікування означає як профілактику, так і лікування усталених інфекцій та симптомів.

Приклади викликаних інфекцією ВІЛ клінічних станів, які можна лікувати згідно з винаходом, включають синдром набутого імунодефіциту (СНІД), чи симптоми, що часто передують СНІД, або споріднені клінічні стани, як-то СНІД-споріднений комплекс (ССК), прогресуючу генералізовану лімфаденопатію (ПГЛ), саркому Капоші, тромбоцитопенічну тромбогемолітичну пурпуру, такі СНІД-споріднені неврологічні стани, як розсіяний склероз, або тропічний парепарез, та анти-ВІЛ-позитивні та ВІЛ-позитивні стани, включаючи СНІД-асимптоматичних пацієнтів.

Сполуки згідно з винаходом можна вживати поодиночі або у сполученні з такими іншими придатними для лікування ВІЛ-інфекцій терапевтичними засобами, як інгібітори зворотної нуклеозидної транскриптази (ІЗНТ), наприклад, зидовудин, залцитабін, ламівудин, диданозин, ставудин, 5-хлор-2',3'-дидеокси-3'-флуоруридин, адефовір та (2R,5S)-5-флуор-1-[2-(гідроксиметил)-1,3-оксатіолан-5-іл]цитозин, ловарид, не-ІЗНТ, наприклад, невірапін, дельтауридин, α -АРА, НВУ-1293 та інгібітори ефавірензової ВІЛ-протеази, наприклад, саквінавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір та VX-478, інші анти-ВІЛ-засоби, наприклад, розчинний CD4, імуномодулятори, наприклад, інтерлейкін II, еритропоєтин, тукаресол, а також інтерферони, наприклад, α -інтерферон. Крім того, сполуку згідно з винаходом можна вживати в сполученні з іншими придатними для лікування ВГБ-інфекцій терапевтичними засобами, наприклад, ламівудином,

(2R,5S)-5-флуор-1-[2-(гідроксиметил)-1,3-оксатіолан-5-іл]цитозином, імуномодуляторами та інтерферонами, як описано вище. Такі сполучення можна вживати разом чи послідовно, так щоб проміжок між вживанням кожного з терапевтичних засобів не послаблював їх адитивного впливу.

Хоч сполуку згідно з винаходом можна вживати як чисту речовину, краще переважно представляти її у фармацевтичній композиції, що представляє подальшу ознаку винаходу.

Фармацевтична композиція включає сполуку згідно з винаходом разом з одним чи більше прийнятними носіями та, як варіант, іншими терапевтичними засобами. Носій повинен бути «прийнятним» з точки зору сумісності з іншими інгредієнтами композиції і нешкідливості для реципієнта.

Сполуки згідно з винаходом можна застосовувати будь-яким прийнятним для лікуемого стану шляхом, придатні шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи кризьшкірний, защічний та під'язичний), вагінальний та парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, внутрішньооболонковий та епідуральний). Треба розуміти, що переважний шлях може залежати, наприклад, від стану реципієнта.

Для кожного з позначених вище застосувань та призначень потрібна кількість індивідуального активного інгредієнту залежатиме від ряду факторів, включаючи суворість захворювання, індивідуальність реципієнта, і її визначає лікар. Взагалі, однак, для кожного з цих застосувань та призначень придатні ефективні дози лежатимуть в межах 1 - 120мг/кг маси тіла реципієнта на добу, переважно в межах 3 - 90мг/кг маси тіла на добу, краще в межах 5 - 60мг/кг маси тіла на добу, як-то 5 - 20мг/кг маси тіла на добу. Дозу, за бажанням, можна застосовувати двома, трьома, чотирма та більше піддозами, застосовуваними через прийнятні інтервали часу протягом доби.

Композиції включають придатні для таких шляхів застосування, як пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи защічний та під'язичний), вагінальний чи парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, внутрішньооболонковий та епідуральний). Звичайно композиції можна представляти у формі разових доз і виготовляти добре відомими в фармакології способами, які включають етап поєднання активного інгредієнту з носієм, що містить один чи більше допоміжних інгредієнтів. Звичайно, композиції готують тісним та однорідним змішуванням активного інгредієнту з рідкими носіями або дрібно розмеленими твердими носіями, або з обома, а далі, за необхідністю, формування продукту.

Придатні для перорального вживання композиції згідно з винаходом можна представити у формі таких дискретних одиниць, як капсули, кахети чи таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту; як порошки чи гранули; як розчини чи суспензії у водному чи неводному середовищі; або як емульсії вода-в-маслі чи масло-у-воді. Активний інгредієнт можна також представити у формі великої пілюлі, пасти або всередині ліпосом.

Таблетки можуть бути пресованими чи литими, як варіант з одним чи більше допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна виготовити пресуванням активного інгредієнту на придатному обладнанні у такому вільно сипучому стані, як порошок чи гранули, що змішані, як варіант, зі зв'язувальним засобом (наприклад, повідон, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза), мастильним засобом, інертним розріджувачем, розпушувальним засобом (наприклад, крохмальним гліколятом натрію, повідоном, поперечнозшитого натрій-карбоксиметилцелюлозою), ПАР або дисперсійним засобом. Литі таблетки можна виготовити литтям на придатному обладнанні суміші змоченого рідким інертним розріджувачем порошку сполуки. Таблетки можуть, як варіант, бути покритими чи мати насічку, і створеними для забезпечення повільного чи регульованого вивільнення активного інгредієнту з них, використовуючи, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу у різних пропорціях для забезпечення бажаних характеристик вивільнення.

Капсули можна виготовити наповненням сипучим чи спресованим порошком на придатному обладнанні, як варіант, з одною чи більше добавками. Приклади придатних добавок включають такі зв'язувальні засоби, як повідон, желатин, мастильні засоби, інертні розріджувачі, розпушувачі, як для таблеток. Капсули можна також створити з вмістом гранул або дискретних субодиноць для забезпечення повільного чи регульованого вивільнення основного інгредієнту. Цього можна досягти вичавлюванням та сферонізацією вологої суміші лікарняного засобу з екструзійною кислотою (наприклад, мікрокристалічною целюлозою) та таким розріджувачем, як лактоза. Отримані так сферіди можна покрити напівпроникною мембраною (наприклад, етилцелюлозою, Eudragit WE30D) для створення властивостей уповільненого вивільнення.

При інфікуванні очей чи інших зовнішніх тканин, наприклад, роту та шкіри, композиції краще наносити як топичну мазь чи крем з вмістом активного інгредієнту у кількості, наприклад, 0,075 - 20% за масою, переважно 0,2 - 15% за масою, а найкраще - 0,5 - 10% за масою. При створенні мазі активний інгредієнт можна застосовувати в парафіновій або змішуваній з водою основі. З іншого боку, активний інгредієнт можна вводити в крем на основі масло-у-воді чи вода-в-маслі.

За бажанням, водна фаза крему може включати, наприклад, щонайменше 40 - 45% за масою багатоатомного спирту, тобто спирту з двома чи більше гідроксильними групами в молекулі, як-то пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколь чи їх суміші. Топічні композиції можуть включати, за бажанням, сполуку, що посилює поглинання або проникнення активного інгредієнту через шкіру чи інші уражені ділянки. Приклади таких посилюючих проникнення крізь шкіру засобів включають диметилсульфоксид та відповідні аналоги. Масляну фазу емульсії згідно з винаходом можна складати з відомих інгредієнтів відомими способами. Хоча ця фаза може містити тільки емульгатор (відомий також як емульсифікатор), бажане також включення суміші щонайменше одного емульгатора з жиром чи олією або обома ними. Разом, емульгатори зі стабілізаторами чи без них утворюють так званий емульсійний віск, а віск разом з маслом та/або жиром утворюють так звану емульсійну основу, що створює масляну дисперсійну фазу композиції крему.

Придатні для використання в композиції згідно з винаходом емульгатори та стабілізатори емульсії включають Tween 60, Span 80, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, моностеарат гліцерину та

лаурилсульфат натрію.

Згідно з першим способом (А) сполуку згідно з винаходом можна виготовити змішуванням сульфатної кислоти з (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолом у стехіометричному співвідношенні 1 : 2, переважно у розчині, краще у водно-органічному розчиннику, переважно при підвищеній температурі, краще при температурі кипіння вибраної системи розчинників. При охолодженні утворюються кристали сполуки згідно з винаходом. Переважно кристалізацію викликають «затравкою» розчину невеликою кількістю сполуки згідно з винаходом. Як варіант, для поліпшення очистки продукту можна використовувати промивку та перекристалізацію.

Згідно з іншим способом (В) сполуку згідно з винаходом можна виготовити змішуванням моносольфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу з (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолом у співвідношенні практично 1 : 1, переважно у розчині.

Найкращий спосіб (С) виготовлення сполуки згідно з винаходом включає конверсію солі (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу в сполуку згідно з винаходом. Придатні для конверсії солі включають такі солі дикарбонових кислот, як сукцинат, глутарат, гемісуберат (тобто сіль, що утворена з основи та суберинової кислоти при співвідношенні 2 : 1), адипат, фумарат, гемісебацінат (тобто сіль, що утворена з основи та себацінової кислоти при співвідношенні 2 : 1) та пімелат. Можна застосовувати суміші солей дикарбонових кислот. Краще використовувати сукцинати та глутарати. Виготовлення сукцинату описано в патентній заявці РСТ № РСТ GB 95/02014. Інші корисні для конверсії в гемісульфат солі (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу включають бензоат та саліцилат та їх суміші. Такі солі складають подальшу ознаку винаходу.

Згідно з одним аспектом винаходу конверсію можна здійснити змішуванням сульфатної кислоти з (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолом в іншому, ніж гемісульфатне, стехіометричному співвідношенні. Для позбавлення від сумнівів прийняте стехіометричне співвідношення (тобто солі (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу : сульфатної кислоти) повинно бути 2 : 1, якщо сіль є сіллю 1 : 1 (тобто співвідношення (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу до кислоти – 2 : 1). Змішування проводять переважно у розчині, краще у водно-органічному розчиннику, переважно при підвищеній температурі, краще при температурі кипіння вибраної системи розчинників. При охолодженні утворюються кристали гемісульфату, як варіант, за допомогою затравки, як описано раніше. Цей спосіб інтерконверсії солі дає переваги з точки зору чистоти сполуки згідно з винаходом. Особливо корисною ознакою способу конверсії вищезгаданих солей є те, що конверсія призводить до підвищення оптичної чистоти, тобто зменшується кількість небажаного (1S,4R)-ізомеру одержаної так сполуки згідно з винаходом, ніж це було у вихідній солі. Придатні для використання у способі згідно з винаходом розчинники включають такі спирти, як наприклад, етанол чи 2-пропанол, які можна використовувати поодиночі чи в суміші, як варіант, у присутності іншого органічного розчинника, як-то ацетон, або у присутності води, з утворенням водно-органічної суміші розчинників.

Сполуку (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол можна синтезувати відповідно до EP № 0434450 або інакше, патентної заявки РСТ № РСТ GB 9500225, що надані як посилання.

Сукцинат сполуки (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол можна синтезувати відповідно до патентної заявки РСТ № РСТ GB 95/02014, що надана як посилання.

Далі винахід описано прикладами, що ілюструють, але не обмежують його рамок.

ПМС означає промисловий метилований спирт (денатурований етанол), а ІП - ізопропанол.

Інтермедіат 1 Виготовлення (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Гідрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (EP № 0434450, 80г) гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 5 годин в промисловому метилованому спирті (800мл) з циклопропіламіном (110мл). Суміш охолодили до 70 - 75°C і краплями додали водний розчин гідроксиду натрію (10M, 55мл, 2 молярних еквіваленти). Утворену суспензію охолодили до 20 - 25°C та профільтрували, зібрану тверду речовину промили двічі по 60мл ПМС. Поєднані фільтрати та промивні розчини обробили активованим вугіллям (8г) і фільтр-допоміжником Harborlite J2 (4г) та нагріли до 40 - 50°C. Через приблизно 0,5 години суміш охолодили до 15 - 20°C та видалили тверду речовину фільтруванням промили (2x160мл та 1x80мл) ПМС і поєднані фільтрати та промивні розчини концентрували під зниженим тиском до остаточного об'єму приблизно 240мл. Додали 560мл ПМС і концентрували суміш під зниженим тиском до остаточного об'єму приблизно 240мл. Розбавлення та реконцентрування повторили і одержаний концентрат розбавили 240мл ПМС та гріли до отримання завершального розчину, який розділили на 4 однакових порції.

Одну порцію концентрували відгонкою під зниженим тиском до остаточного об'єму приблизно 60мл. Додали 140мл ацетону і реконцентрували суміш до приблизно 60 мл. Розбавлення та реконцентрування повторили двічі з одержанням об'єму рідини приблизно 80мл. Утворену суспензію охолодили до 0 - 5°C, продукт відфільтрували, промили холодним (0 - 5°C) ацетоном (2x40мл) та сушили під вакуумом, одержавши потрібну сполуку як оранжеву тверду речовину (16,8г, 90%).

¹H ЯМР (D₂O) δ: 7,71 (s, 1, пурин CH), 6,22(m, 1, =CH), 5,93(m, 1, =CH), 5,37(m, 1, NCH), 3,61 (m, 2, OCH₂), 3,04(br.m, 1, CH циклопропіла), 2,82(br.m, 1, CH), 2,80-2,70(m, 1, CH), 1,58-1,50(m, 1, CH), 0,90-0,60(m, 4, 2xCH₂ циклопропіла).

Приклад А. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суміш 25мл води та 100мл ПМС нагріли при перемішуванні до 45 - 55°C та додали сукцинат (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (WO № 96/06844, 50г) і влили 12,5мл ІП. Суміш гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,5 годин до утворення прозорого розчину, потім охолодили до 65 - 75°C та додали розчин 6,07г

концентрованої сульфатної кислоти у 12,5мл води. Додали суміш 37,5мл ПМС та 12,5мл води і охолодили розчин до 45 - 55°C, після чого засіяли аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Після перемішування при цих температурах приблизно 1 годину для початку сталої кристалізації, додали ще 300мл ПМС, підтримуючи температуру суміші 45 - 55°C. Суспензію охолодили до 0 - 5°C протягом 2 годин, продукт відфільтрували, двічі по 75мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як жовтувато-коричневий порошок (34,3г, 90%) з т.пл. 224 - 225°C з розкладанням.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,76(br.m, 1, пурин NH), 8,53(vbr.m, 1, пурин NH), 7,80(s, 1, пурин CH), 6,67(br.m, 1, NH), 6,13(m, 1, =CH), 5,87(m, 1, =CH), 5,40(m, 1, NCH), 3,45(d, J=5,8 Гц, 2, OCH₂), 2,96(br.m, 1, CH циклопропіла), 2,87(br.m, 1, CH), 2,67-2,57(m, 1, CH), 1,65-1,55(m, 1, CH), 0,84-0,64(m, 4, 2xCH₂ циклопропіла).

Приклад Б. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію сукцинату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (WO № 96/06844, 1000г) гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,5 годин в промисловому метилованому спирті (7000мл) до утворення прозорого розчину, потім охолодили до 70°C та додали розчин 121г концентрованої сульфатної кислоти у 1000мл ПМС. Після затравки аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу суміш перемішували при 70°C, даючи кристалізуватися продукту, через приблизно 0,5 години суміш охолодили до 20 - 30°C протягом 2 годин, профільтрували, двічі по 2000мл промили фільтр ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як жовтувато-коричневий порошок (764г, 92%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад В. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію сукцинату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (10г) гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,5 годин в ПМС (30мл) та воді (5мл) до утворення прозорого розчину, потім охолодили до 55 - 65°C та додали розчин 1,21г концентрованої сульфатної кислоти у 2,5мл води, а потім суміш ПМС (7,5мл) та води (2,5мл). Розчин охолодили до 45 - 55°C та протягом приблизно 0,25 години додали при цій температурі 80мл ацетону. Утворену суспензію охолодили до 0 - 5°C протягом приблизно 1 години. Продукт відфільтрували, двічі по 40мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як темно-жовтий порошок (6,28г, 82%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад Г. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол (інтермедіат 1) (5,98г) суспендували в ПМС (40мл) та гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,5 годин, потім охолодили до 70 - 75°C та краплями додали суміш розчину концентрованої сульфатної кислоти в ПМС (10М, 1,03мл, 0,5 молярних еквіваленти) з 10мл ПМС. Кислоту змили ще 10мл ПМС і утворену суспензію охолодили до 45 - 55°C. Продукт відфільтрували, двічі по 12мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як блідо-жовтий твердий продукт (6,15г, 88%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад Д. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Наступну порцію розчину інтермедіату 1 в ПМС гріли при 75 - 80°C до повного розчинення, потім охолодили до 70 - 75°C та краплями додали розчин концентрованої сульфатної кислоти (3,90г) в ПМС (30мл) з утворенням оранжевої суспензії. Суміш охолодили до 0 - 5°C протягом приблизно 2 годин та продукт відфільтрували, двічі по 40мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як жовтувато-оранжевий твердий продукт (17,7г, 76%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

5,0г цього продукту суспендували в суміші ІП (40мл) та води (10мл) і гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,5 годин, потім дали охолонути до 55 - 65°C, після чого засіяли аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію охолодили до 0 - 5°C і підтримували цю температуру протягом приблизно години, продукт відфільтрували, двічі по 5мл промили ІП та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як темно-жовтий порошок (4,4г, 88%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад Е. Виготовлення бензоату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Гідрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (EP № 0434450, 70г) гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 4 годин в промисловому метилованому спирті (700мл) з циклопропіламіном (94,5мл). Розчин охолодили до 45 - 50°C і обробили активованим вугіллям (7г) і фільтр-допоміжником Harborlite J2 (3,5г). Через приблизно 0,5 години суміш охолодили до 20 - 25°C та профільтрували. Тверду речовину промили (2x140мл) ПМС і поєднані фільтрати та промивні розчини концентрували відгонкою під зниженим тиском до остаточного об'єму приблизно 240мл. Додали 560мл ПМС і концентрували суміш під зниженим тиском до об'єму приблизно 210мл. Розбавлення та реконцентрування повторили і одержаний концентрат розбавили 240мл ПМС та кінцевий концентрат розділили на 7 однакових порцій.

Одну порцію розбавили 80мл ПМС і гріли до повного розчинення, потім одною порцією додали 4,85г бензойної кислоти і гріли до повного розчинення при 70 - 75°C, а потім повільно охолодили. При 40 - 45°C суміш засіяли аутентичним бензоатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу і охолодили до 0 - 5°C, твердий продукт відфільтрували, двічі по 20мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як білу тверду речовину (8,7г, 64%) з т.пл. 156 - 157°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,95(m, 2, бензоат CH), 7,63(m, 1, бензоат CH), 7,61(s, 1, пурин CH), 7,50(m, 2, бензоат CH), 7,28(br.m, 1, NH), 6,11(m, 1, =CH), 5,86(m, 1, =CH), 5,81(br.m, 1, OH), 5,39(m, 1, NCH), 3,45(d, J=6,0Гц, 2, OCH₂), 3,04(br.m, 1, CH циклопропіла), 2,87(br.m, 1, CH), 2,65-2,55(m, 1, CH), 1,63-1,53(m, 1, CH),

0,70-0,54(m, 4, 2xCH₂ циклопропіла).

Приклад Є. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію бензоату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (5г) в 25мл ІП нагріли до 60 - 65°C та додали розчин 0,64г концентрованої сульфатної кислоти у 1,25мл води і нагріли утворену непрозору суспензію до 70 - 75°C. Суміш охолодили до 20 - 25°C та профільтрували, твердий продукт двічі по 10мл промили ІП та сушили у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як білу тверду речовину (3,57г, 87%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад Ж. Виготовлення глутарату (1S,4R)- цис -4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Гідрохлорид (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (EP № 0434450, 25г) гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 4 годин в промисловому метилованому спирті (250мл) з циклопропіламіном (30мл). Розчин охолодили до 45 - 50°C, розбавили 75мл ПМС і обробили активованим вугіллем (1г) і фільтр-допоміжником Harborlite J2 (0,5г). Через приблизно 1 годину суміш охолодили до 20 - 25°C та профільтрували. Тверду речовину промили 50мл ПМС і поєднані фільтрати та промивні розчини розбавили 150мл ПМС і концентрували відгонкою під зниженим тиском до приблизно 75мл. Суміш розбавили 90мл ПМС і знов концентрували суміш під зниженим тиском до приблизно 75мл. Розбавлення та реконцентрування повторили двічі і кінцевий концентрат нагріли до 70 - 75°C з утворенням розчину, до якого додали попередньо нагрітий до 70 - 75°C розчин 13г глутарової кислоти у 75мл ПМС, суміш розбавили 90мл ПМС, охолоджували протягом 2 годин до приблизно 20°C, потім охолодили до 0 - 5°C перемішували протягом приблизно 2 годин і відфільтрували продукт, який двічі по 50мл промили ПМС та сушили у вакуумі при 45°C, одержавши потрібну сполуку як світло-коричневу тверду речовину (27,1г, 78%) з т.пл. 184-188°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,60(s, 1, пурин CH), 7,50(m, 2, бензоат CH), 7,27(br.m, 1, NH), 6,10(m, 1, =CH), 5,86(m, 1, =CH), 5,82(br.m, 1, OH), 5,39(m, 1, NCH), 3,44(d, J=5,9Гц, 2, OCH₂), 3,04(br.m, 1, CH циклопропіла), 2,87(br.m, 1, CH), 2,65-2,55(m, 1, CH), 2,24(t, J=7,2Гц, 4, глутарат 2xCH₂), 1,70(m, J=7,2Гц, 2, тутарат CH₂), 1,62-1,54(m, 1, CH), 0,68-0,54(m, 4, 2xCH₂ циклопропіла).

Приклад З. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію глутарату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (20г) в суміші 80мл ІП та 20мл води нагріли до кипіння з утворенням розчину. Розчин охолодили до приблизно 75°C та додали розчин 2,4г концентрованої сульфатної кислоти у 5мл води. Утворений розчин розбавили сумішшю 16мл ІП та 4мл води, а потім 20мл ІП, охолодили до 50 - 55°C та засіяли аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу і перемішували протягом приблизно 30 хвилин, до утворення суспензії протягом приблизно 15 хвилин додали 160мл ІП, охолодили приблизно до 25°C протягом приблизно 2 годин, а потім приблизно до 0 - 5°C і перемішували протягом приблизно 2 годин. Потім твердий продукт відфільтрували, двічі по 40 мл промили ІП та сушили у вакуумі при приблизно 45°C, одержавши потрібну сполуку як світло-коричневу тверду речовину (14,98г, 93%) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад І. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу з сукцинату в присутності енантіомеру. Суміш сукцинату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу та його енантіомеру (134г) з енантіомерним співвідношенням 97,5 : 2,5, що показано хіральною ВЕРХ (елюент 1,0 об'єм/об'єм ацетонітрил у водному 0,05М буферному розчині з фосфатом калію з рН 6, колонка ChromTech Chiral-FGP, 100x4,0мм, потік 1,0мл/хвил, детектування при 220nm) суспендували в 302мл ізопропанолу (ІП) та 67мл води і кип'ятили до утворення прозорого розчину, який охолодили до 75 - 80°C та додали до нього розчин 16,26г концентрованої сульфатної кислоти у 33,5мл води і очистили розчин від замушення гарячим фільтруванням, пропускаючи крізь фільтр 134мл суміші ІП та води (3 : 1). Поєднані фільтрати та промивні розчини охолодили до 45 - 55°C та засіяли аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу, додали при цій температурі ще 604мл ІП і утворену суспензію охолодили до 0 - 5°C, відфільтрували, двічі по 200мл промили продукт ІП та сушили у вакуумі при приблизно 45°C, одержавши потрібну сполуку як білу кристалічну речовину (75г, 68%).

Аналізом продукту хіральною ВЕРХ (умови описані вище) показано енантіомерне співвідношення 99,2 : 0,8.

Ряд подібних дослідів провели в масштабі 8г з різними енантіомерними співвідношеннями для вихідного сукцинату тим же експериментальним способом. Результати зібрані в нижченаведену таблицю:

енантіомерне співвідношення для вихідного сукцинату	енантіомерне співвідношення для отриманого сукцинату
99,5:0,5	99,9:0,1
99,0:1,0	99,7:0,3
98,0:2,0	99,5:0,5
96,0:4,0	99,0:1,0

Приклад ІІ. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу з глутарату в ПРИСУТНОСТІ енантіомеру. Суміш глутарату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу та його енантіомеру (100г) з енантіомерним співвідношенням 98,6 : 1,4, що показано хіральною ВЕРХ (умови, як в прикладі І) суспендували в 400мл ізопропанолу (ІП) та 100мл води і кип'ятили до утворення прозорого розчину, який охолодили до 70 - 75°C та додали до нього розчин 12,01г концентрованої сульфатної кислоти у 25мл води, потім 100мл суміші ІП та води (4 : 1), а далі 100мл ІП. Розчин охолодили до 50 - 55°C та засіяли аутентичним гемісульфатом (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9H-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу, додали при цій температурі ще 800мл ІП і утворену суспензію охолодили до 0 - 5°C,

відфільтрували, двічі по 200мл промили продукт ІП та сушили у вакуумі при приблизно 45°C, одержавши потрібну сполуку як білу кристалічну речовину (72г, 90%).

Аналізом продукту хіральною ВЕРХ (умови, як в прикладі І) показано енантімерне співвідношення 99,6 : 0,4.

Приклад І. Виготовлення саліцилату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанол (інтермедіат 1) (1г) та 0,482г саліцилової кислоти в приблизно 25мл ПМС нагріли до утворення прозорого розчину, який охолодили до приблизно 20°C, і утворену суспензію профільтрували, а твердий продукт сушили у вакуумі при приблизно 40°C, одержавши потрібну сполуку як білий твердий продукт (1,163г, 78%) з т.пл. 195-198°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,78(dd, J=7,7Гц, J=1,7Гц, 1H, ароматичний CH), 7,66(s, 1H, пурин CH), 7,66(br.m, 1H, NH), 7,43-7,48(m, 1H, ароматичний CH), 6,85-6,92(m, 2H, 2хароматичний CH), 6,11(m, 1H, =CH), 6,11(br.m, 1H, OH), 5,87(m, 1H, =CH), 5,40(m, 1, NCH), 3,45(d, J=5,9Гц, 2, OCH₂), 3,034(br.m, 1H, CH циклопропіла), 2,87(br.m, 1, CH), 2,65-2,55(m, 1H, CH), 1,63-1,55(m, 1H, CH), 0,73-0,58(m, 4, 2xCH₂ циклопропіла).

Приклад К. Виготовлення моносольфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (10,00г) в 40мл ПМС нагріли при перемішуванні до утворення прозорого розчину, краплями додали розчин 6,99 концентрованої сульфатної кислоти в 15мл ПМС і гріли під зворотним холодильником протягом 0,25 години до утворення знов прозорого розчину, який охолодили до 20 - 30°C протягом приблизно години, при цьому відбувалася кристалізація. Суспензію далі охолодили до 0 - 5°C протягом приблизно 0,25 години, перемішували при цій температурі приблизно 1 годину, профільтрували, двічі по 15мл промили ПМС і сушили продукт у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як дрібний білий порошок (9,07г, 67,5%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,78(2H, m), 0,93(2H, m), 1,10(3H, t, J=7,1Гц) (етанол), 1,63(1H, dt, J=13,8, 5,5Гц), 2,64(1H, dt, J=13,8, 8,8Гц), 2,8-3,0(3H, br.m), 3,46(2H, m), 3,74(2H, q, J=7,1Гц) (етанол), 5,42(1H, m), 5,88(1H, m), 6,17(1H, m), 5,4-7,8(br.взаємозамінний), 8,00(1H, s).

Приклад К. Виготовлення гемісульфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу. Суспензію моносольфату (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (5,00г) та (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу (3,725г) в 30мл ІП та 10мл води гріли під зворотним холодильником протягом приблизно 0,25 години до утворення прозорого розчину, який охолодили до приблизно 50 - 55°C і протягом приблизно 0,25 години додали 40мл ІП, підтримуючи температуру 50 - 55°C, при цьому відбувалася кристалізація. Суміш далі охолодили до 20 - 30°C протягом приблизно 1 години, а потім до 0 - 5°C протягом приблизно 0,25 години, перемішували при цій температурі приблизно 1 годину, профільтрували, двічі по 10мл промили ІП і сушили продукт у вакуумі при 40 - 45°C, одержавши потрібну сполуку як дрібний білий порошок (5,17г, 59,1) з ідентичним наведеному у прикладі А спектром.

Приклад 1 Композиції таблеток

Нижченаведені композиції А, Б та В виготовлені вологою грануляцією інгредієнтів з розчином повідону, а потім додаванням стеарату магнію та пресуванням.

Композиція А

	мг/табл.	мг/табл.
(а) Активний інгредієнт	250	250
(б) Лактоза В.Р.	210	26
(в) Повідом В.Р.	15	9
(г) Крохмальний гліколят натрію	20	12
(д) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція Б

	мг/табл.	мг/табл.
(а) Активний інгредієнт	250	250
(б) Лактоза В.Р.	150	-
(в) Авіцел РН 101	60	26
(г) Повідом В.Р.	15	9
(д) Крохмальний гліколят натрію	20	12
(е) Стеарат магнію	5	3
	500	300

Композиція В1 (з регульованим вивільненням)

Ця композиція виготовлена вологою грануляцією інгредієнтів (нижче) з розчином повідону, а потім додаванням стеарату магнію та пресуванням.

	мг/табл.
(а) Активний інгредієнт	500
(б) Гідроксиметилцелюлоза (Methocel K4M Premium)	112
(в) Лактоза В.Р.	53
(г) Повідом В.Р.	28
(д) Стеарат магнію	7
	700

Капсули виготовлені диспергуванням активного інгредієнту в лецитині та арахісовій олії і заповненням дисперсією м'яких еластичних желатинових капсул.

Композиція В (капсули з регульованим вивільненням)

Капсули з регульованим вивільненням виготовлені екструдуванням інгредієнтів а, б та в на екструдері з наступною сфероїдизацією екструдату та сушкою. Сухі гранули покривали регулюючою вивільнення мембраною (г) та заповнювали ними двочасткові тверді желатинові капсули.

	мг/табл.
(а) Активний інгредієнт	250
(б) Мікрокристалічна целюлоза	125
(в) Лактоза В.Р.	125
(г) Етилцелюлоза	13
	<hr/> 513

Композиція Г (покриті плівкою таблетки)

Такі покриті плівкою таблетки виготовлені прямим пресуванням. Гемісульфат (1S,4R)-цис-4-[2-аміно-6-(циклопропіламіно)-9Н-пурин-9-іл]-2-циклопентен-1-метанолу просіювали та змішували з мікрокристалічною целюлозою та крохмальним гліколятом натрію. Стеарат магнію та колоїдний діоксид силіцію просіювали та змішували з іншими інгредієнтами. Суміш пресували в таблетки, які далі покривали стандартними способами нанесення плівки.

	мг/табл.
(а) Гемісульфат	351,0
(б) Мікрокристалічна целюлоза	414,6
(в) Крохмальний гліколят натрію	24,0
(г) Стеарат магнію	8,0
(д) Колоїдний діоксид силіцію	2,4
	<hr/>
Спільна маса серцевини таблеток	800
<u>Покриття таблеток</u>	
(е) Opadry™ Yellow	24,0 (г)
(є) Очищена вода USP	за потребою
	<hr/>
Спільна маса таблеток	824

Кількість колоїдного діоксиду силіцію у серцевині таблетки можна змінювати до, наприклад, 0,8г.

Приклад 2. Композиція для ін'єкцій

Активний інгредієнт	0,200г
Стерильний, позбавлений пірогену сросфатний буфер (рН 7)	до 10мл

Активний інгредієнт розчиняли в основній частині фосфатного буферу (35 - 40°C), доводили до потрібного об'єму та фільтрували крізь стерильний мікропоровий фільтр у янтарні стерильні склянки на 10мл (тип 1), закривали стерильними корками запечатували.

Приклад 3. Внутрішньом'язова ін'єкція

Активний інгредієнт	0,20г
Бензиловий спирт	0,10г
Глікофуrol 75	1,45 г
Вода для ін'єкцій	до 3мл

Активний інгредієнт розчиняли в глікофуrolі, додавали бензиловий спирт, а далі воду до 3мл та фільтрували крізь стерильний мікропоровий фільтр і запечатували в стерильні склянки на 3мл (тип 1).

Приклад 4. Суспензія в сироті

Активний інгредієнт	0,2500г
Розчин сорбіту	0,10г
Гліцерин	1,45г
Диспергуєма целюлоза	до 3мл
Бензоат натрію	
Віддушка, персик 17.42.3169	
Очищена вода	

Бензоат натрію розчиняли в порції очищеної води, додавали розчин сорбіту. Додавали та диспергували активний інгредієнт. В гліцерині диспергували загущувач (диспергуєму целюлозу). Дві дисперсії змішували та доводили до потрібного об'єму очищеною водою.

Приклад 5. Супозиторій

	мг/супозит.
Активний інгредієнт	250
Твердий жир BP (Witepsol H-15 - Dynamit Nobel)	770
	<hr/> 1020

Активний інгредієнт використовували як порошок, в якому щонайменше 90% часток мали діаметр 0,63µm чи менше. П'яту частину Witepsol H-15 плавляли на чашці з паровим обігрівом при максимум 45°C. Активний інгредієнт просіювали через сито на 200µm та додавали до розплавленої основи при перемішуванні, використовуючи сілверсон з ріжучою голівкою до утворення однорідної дисперсії. Витримуючи суміш при 45°C, додавали до суспензії залишок Witepsol H-15 та перемішували до гомогенізації суміші. Готову суспензію пропускати через сітку з нержавіючої сталі на 250µm та при

постійному перемішуванні давали охолонути до 45°C. При температурі 38 - 40°C сумішшю заповнювали придатні пластикові форми і давали супозиторіям охолонути до кімнатної температури.

Приклад 6 Песарій

	мг/песс.
Активний інгредієнт	250
Безводна декстроза	380
Картопляний крохмаль	363
Стеарат магнію	7
	<hr/>
	1000

Активний інгредієнт використовували як порошок, в якому щонайменше 90% часток мали діаметр 0,63µм чи менше.

Вищезазначені інгредієнти змішували безпосередньо, а песарії виготовляли прямим пресуванням отриманої суміші.

Приклад 7 Топічна композиція

	Крем.
Активний інгредієнт	5,00г
Гліцерин	2,00г
Цетостеариловий спирт	6,75г
Лаурилсульфат натрію	0,75г
Білий м'який парафін	2,50г
Рідкий парафін	5,00г
Хлоркрезол	0,10г
Очищена вода	до 100,00г

Активний інгредієнт розчиняли в суміші гліцерину та води і нагрівали до 70°C. Інші інгредієнти нагрівали до 70°, обидві частини змішували разом та емульгували. Охолоджували та заповнювали сумішшю упаковку.