



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103597** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 249/18** (2006.01)**A61K 31/4196** (2006.01)**A61P 25/22** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 00547</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Марчетті Марцелло (ІТ),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>23.07.2008</b>		<b>Якоанджелі Томмазо (ІТ),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.11.2013</b>		<b>Чоттолі Джованні Баттіста (ІТ),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/976,535, MI2007A 001603</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>01.10.2007, 03.08.2007</b>		<b>ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А.,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, IT</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Віале Амеція, 70, І-00181 Рома, Італія (ІТ)</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>12.04.2010, Бюл.№ 7</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>		<b>ЕР 1108722 (А1), 20.06.2001</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/ЕР2008/059640, 23.07.2008</b>		<b>US 3381009 (А), 30.04.1968</b>
			<b>FR 8135 (М), 10.08.1970</b>
			<b>GB 1117068 (А), 12.06.1968</b>

**(54) ТРАЗОДОН ТА ГІДРОХЛОРИД ТРАЗОДОНУ В ОЧИЩЕНІЙ ФОРМІ****(57) Реферат:**

Спосіб одержання очищеної форми тразодону або гідрохлориду тразодону, в якому здійснюють етапи: (а) приготування органічної фази, яка включає тразодон, у принаймні одному органічному розчиннику; (b) приготування водної фази, яка включає принаймні одну основну сполуку; (c) змішування вищезгаданої водної фази з вищезгаданою органічною фазою; (d) нагрівання при температурі принаймні 40 °С протягом принаймні 30 хвилин; (i) видобування вищезгаданого тразодону; та, необов'язково, (f) обробку вищезгаданого тразодону хлористоводневою кислотою для одержання гідрохлориду тразодону. Тразодон або гідрохлорид тразодону включає менше ніж 15 ppm алкілюючих речовин, і фармацевтична композиція включає вищезгаданий гідрохлорид тразодону.

UA 103597 C2



Галузь винаходу

Даний винахід стосується очищеної форми тразодону та гідрохлориду тразодону і способу її одержання.

Зокрема, винахід стосується очищеної форми тразодону та гідрохлориду тразодону, яка включає менше, ніж 15 ppm алкілюючих речовин, доведена або потенційна генотоксичність яких є.

Рівень техніки

Тразодон або 2-[3-[4-(3-хлорофеніл)-1-піперазинілпропіл]-1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3(2H)-он, є антидепресантом, який, через його суттєвий вплив на серотонінові рецептори, не є ні психостимулятором, ні інгібітором MAO, ні трициклічним антидепресантом. Крім того, тразодон має анальгетичні властивості.

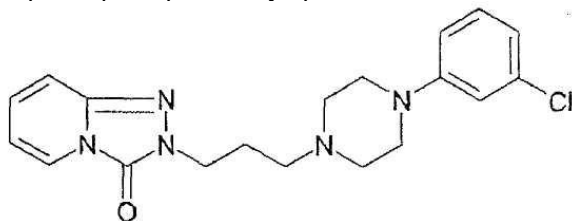
Тразодон послаблює характерні симптоми депресії, зокрема, страх, соматизацію, затримку психомоторної активності, іпохондрію, перепади настрою, подразливість, безсоння, апатію, відчуття втоми та брак енергії, пригнічений стан.

Тразодон також виявився ефективним для контролю над вираженням есенціальним тремором, можливо, за рахунок його серотонінергічної активності.

Крім того, антидепресантні та анкіолітичні властивості тразодону виявилися корисними для лікування від симптомів абстиненції від кокаїну, бензодіазепінів та алкоголю. Крім вищезгаданих видів активності, також дуже цікавою є активність, що викликає сон.

Тразодон в оптимальному варіанті застосовують у формі фармацевтично прийнятної кислоти адичійної солі. Оптимальною формою є форма гідрохлориду, одержана шляхом обробки вільної основи хлористоводневою кислотою.

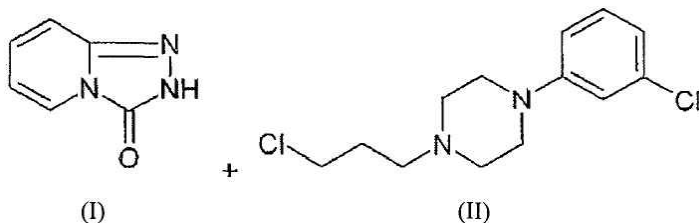
Гідрохлорид тразодону представляється такою структурною формулою:



HCl

Деякі економічно вигідні способи одержання гідрохлориду тразодону описуються у патентах US 3,381,009 та EP 1,108,722.

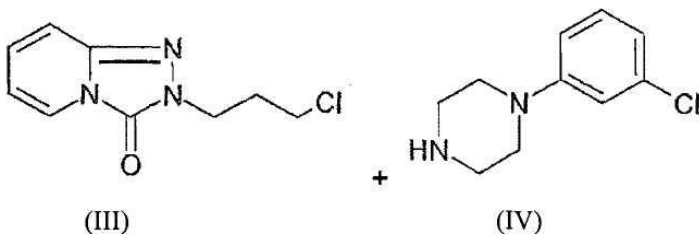
Перший спосіб включає реакцію s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону формули I з N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазином формули II:



(I)

(II)

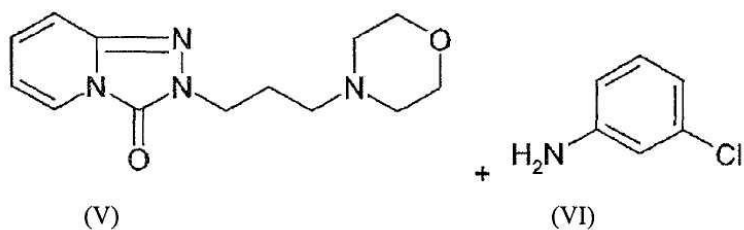
Другий спосіб включає реакцію 2-(3-хлоропропіл)-s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-ону формули III з N-(3-хлорофеніл)-піперазином формули IV:



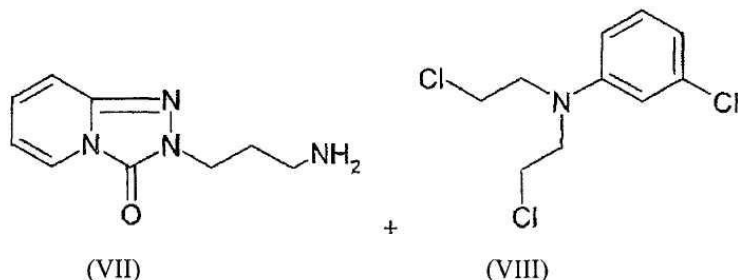
(III)

(IV)

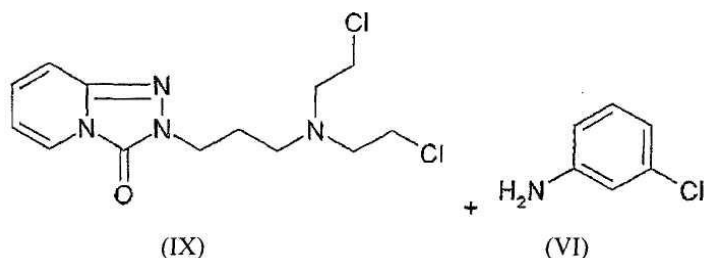
Третій спосіб включає реакцію 2-(3-морфоліно-4-іл-пропіл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-он формули V з 3-хлороаніліном формули VI



Четвертий спосіб включає реакцію 2-(3-амінопропіл)-s-триазоло[4,3-а]-піридин-3-ону формули VII з 3-хлор-N,N-біс(2-хлоретил)аніліном формули VIII:



П'ятий спосіб включає реакцію 2-{3-[біс-(2-хлороетил)-аміно]-пропіл}2H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ону формули IX з 3-хлораніліном формули VI.



Відразу після одержання тразодону може бути легко одержаний гідрохлорид тразодону шляхом реакції з хлористоводневою кислотою, наприклад, шляхом обробки органічного розчину тразодону водним розчином хлористоводневої кислоти, як описано, наприклад, у патенті ЕР 1,108,722.

Одержання вищезгаданих проміжних сполук зі сполук з I по IX вимагає застосування алкілюючих речовин з доведеною генотоксичністю, таких, як біс-(2-хлоретил)амін, які застосовують для одержання сполуки IV шляхом реакції зі сполукою VI; 1-бromo-3-хлоропропаном, який застосовують для одержання сполуки II шляхом реакції зі сполукою IV.

Сполуки II, III, VIII та IX також є алкілюючими речовинами, а отже, є потенційно генотоксичними. Крім вищезгаданих алкілюючих речовин, згідно з альтернативним способом одержання тразодону, існує можливість застосування подібних алкілюючих речовин, наприклад, біс-(2-брометил)амін або 1,3-дихлоропропану.

Вміст вищезгаданих алкілюючих речовин у кінцевому продукті який являє собою тразодон або гідрохлорид тразодону, має бути знижений до мінімально можливого. Зокрема, токсикологічну межу для споживання цих алкілюючих речовин було визначено як 1,5 мкг на день.

Таким чином, якщо брати за денну дозу 100 мг гідрохлориду тразодону, кількість алкілюючих речовин, присутніх у продукті як домішки, має бути меншою за 15 ppm. Якщо ж взяти максимальну денну дозу 600 мг гідрохлориду тразодону, то кількість алкілюючих речовин, присутніх у продукті як домішки, має бути навіть меншою за 2,5 ppm.

На жаль, спосіб одержання, описаний у вищезгаданих патентах US 3,381,009 та ЕР 1,108,722, не дозволяє знизити вміст цих алкілюючих речовин до рівня, нижчого за 15 ppm, не кажучи вже про 2,5 ppm.

Таким чином, заявник намагався розв'язати проблему розробки способу одержання тразодону та гідрохлориду тразодону, що дозволяє знижувати вміст цих алкілюючих речовин у кінцевому продукті до рівня, нижчого за 15 ppm. Крім того, вищезгаданий спосіб одержання повинен бути економічно вигідним і забезпечувати високий вихід кінцевого продукту.

Визначення

У представлених далі описі та формулі винаходу вираз "тразодон" означає тразодон у формі вільної основи, тоді, як вираз "гідрохлорид тразодону" означає сіль, утворену шляхом додавання до тразодону хлористоводневої кислоти.

Крім того, у представлених далі описі та формулі винаходу вираз "алкілюючі речовини" вжито для позначення речовин, які є здатними вводити алکیلну групу у сполуку, яку застосовують для синтезу тразодону або його проміжної сполуки.

Опис винаходу

Несподівано заявником було виявлено, що додавання водного розчину, який включає основну сполуку, до розчину тразодону в органічному розчиннику зменшує кількість алкілюючих речовин у кінцевому продукті до рівня, нижчого за 15 ppm.

Таким чином, даний винахід стосується способу одержання тразодону або гідрохлориду тразодону, який включає такі етапи:

- (а) приготування органічної фази, яка включає тразодон у принаймні одному органічному розчиннику;
- (b) приготування водної фази, яка включає принаймні одну основну сполуку;
- (c) змішування вищезгаданої водної фази з вищезгаданою органічною фазою;
- (d) нагрівання при температурі принаймні 40 °C протягом принаймні 30 хвилин;
- (e) видобування вищезгаданого тразодону; та, необов'язково,
- (f) обробку вищезгаданого тразодону хлористоводневою кислотою для одержання гідрохлориду тразодону.

Виробничий процес згідно з даним винаходом дозволяє зменшити кількість алкілюючих речовин у кінцевому продукті, який являє собою тразодон або гідрохлорид тразодону, до рівня, нижчого за 15 ppm, в оптимальному варіанті – нижчого за 10 ppm, у ще кращому варіанті – нижчого за 2,5 ppm.

В оптимальному варіанті згідно з оптимальним аспектом даного винаходу, виробничий процес згідно з даним винаходом дозволяє зменшити кількість алкілюючих речовин у кінцевому продукті до рівня, нижчого за 1 ppm.

Було виявлено, що спосіб згідно з даним винаходом є економічно вигідним, дозволяючи підтримувати вихід кінцевого продукту на рівні, вищому за 85 %, в оптимальному варіанті – вищому за 90 %.

В оптимальному варіанті вищезгадану органічну фазу представляє розчин тразодону у вищезгаданому органічному розчиннику.

В оптимальному варіанті вищезгаданий органічний розчинник може бути вибраний з-поміж будь-яких органічних розчинників, які є інертними по відношенню до тразодону і є здатними розчиняти тразодон.

В оптимальному варіанті вищезгаданий органічний розчинник вибирають з групи, до якої належать спирти, наприклад, етиловий спирт, пропіловий спирт, ізобутиловий спирт, гексиловий спирт та бензиловий спирт; етери, наприклад, етиловий етер, пропіловий етер; вуглеводні, наприклад, толуол, бензол, ксилол; кетони, наприклад, ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон; естери, наприклад, етилацетат. Оптимальним органічним розчинником для приготування органічної фази є ізобутиловий спирт.

В оптимальному варіанті вищезгадана органічна фаза включає кількість тразодону від 10 г до 50 г на 100 г органічної фази, у ще кращому варіанті – від 20 г до 35 г на 100 г органічної фази, у ще кращому варіанті – від 25 г до 30 г на 100 г органічної фази.

В оптимальному варіанті вищезгадану водну фазу представляє розчин основної сполуки у воді.

В оптимальному варіанті вищезгадана водна фаза включає принаймні одну основну сполуку, вибрану з групи, до якої належать принаймні одна неорганічна основа, принаймні одна органічна основа або їх суміші.

Прикладами прийнятних неорганічних основ є гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію, гідразин та гідроксиламін.

Прикладами прийнятних органічних основ є аліфатичні або ароматичні аміни, наприклад, метиламін, етиламін, пропіламін, бутиламін, діетиламін, триметиламін, триетиламін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N,N-диметилетаноламін, N-метилетаноламін, етилендіамін, піперидин, хінолін, імідазол, бензімідазол, гістидин, піридин, піколін, лютидин, колідин, морфолін, N-метилморфолін, бензиламін та циклогексиламін.

В оптимальному варіанті, вищезгадану основну сполуку додають у кількості від 0,05 до 1 моль на моль тразодону, у ще кращому варіанті – від 0,2 до 0,8 моль на моль тразодону, у ще кращому варіанті – від 0,4 до 0,6 моль на моль тразодону.

В оптимальному варіанті вищезгадану водну фазу додають у кількості від 30 г до 100 г на 100 г органічної фази, у ще кращому варіанті – від 40 г до 90 г на 100 г органічної фази, у ще кращому варіанті – від 50 г до 80 г на 100 г органічної фази.

В оптимальному варіанті вищезгадана водна фаза включає каталізатор фазового переходу.

В оптимальному варіанті вищезгаданий каталізатор фазового переходу вибирають з групи, до якої належать четвертинні амонієві солі та четвертинні фосфонієві солі.

В оптимальному варіанті вищезгадані четвертинні амонієві солі вибирають із групи, до якої належать бромистий бензилтрибутиламоній, хлористий бензилтрибутиламоній, бромистий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриметиламоній, бромистий цетилпіридиній, хлористий цетилпіридиній, бромистий цетилтриметиламоній, хлористий дидецилдиметиламоній, бромистий додецилтриметиламоній, додецилбензилтриметиламоній, хлористий метилтрибутиламоній, гідросульфат метилтрибутиламонію, хлористий метилтрикаприліламоній, хлористий метилтриоктиламоній, фенілбензилтриметиламоній, борогідрид тетрабутиламонію, бромистий тетрабутиламоній, хлористий тетрабутиламоній, фтористий тетрабутиламоній, гідросульфат тетрабутиламонію, гідроксид тетрабутиламонію, йодид тетрабутиламонію, перхлорат тетрабутиламонію, бромистий тетраетиламоній, хлористий тетраетиламоній, гідроксид тетраетиламонію, бромистий тетрагексиламоній, йодистий тетрагексиламоній, бромистий тетраметиламоній, хлористий тетраметиламоній, фтористий тетраметиламоній, гідроксид тетраметиламонію, йодистий тетраметиламоній, бромистий тетраоктиламоній, бромистий тетрапропіламоній, хлористий тетрапропіламоній, гідроксид тетрапропіламонію, хлористий трибутилметиламоній, хлористий триетилбензиламоній.

В оптимальному варіанті вищезгадані четвертинні амонієві солі вибирають із групи, до якої належать бромистий тетрабутиламоній, хлористий тетрабутиламоній, бромистий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриетиламоній, бензил бензилтриметиламоній, бензил триметиламоній бромід, бромистий бензилтрибутиламоній та хлористий бензилтрибутиламоній.

Серія каталізаторів фазового переходу Aliquat®, яка виробляється й реалізується на ринку компанією Cognis Corp., Tucson, Arizona, є оптимальною для застосування у виробничому процесі згідно з даним винаходом. Оптимальними прикладами є Aliquat® 100, Aliquat® 134, Aliquat® 175 та Aliquat® 336.

В оптимальному варіанті вищезгадані четвертинні фосфонієві солі вибирають із групи, до якої належать бензилтрифенілфосфонійбромід, бензилтрифенілфосфонійхлорид, бутилтрифенілфосфонійбромід, бутилтрифенілфосфонійхлорид, ацетат етилтрифенілфосфонію, етилтрифенілфосфонійбромід, етилтрифенілфосфоніййодид, гексадецилтрибутилфосфонійбромід, метилтрифенілфосфонійбромід, тетрабутилфосфонійбромід та тетрафенілфосфонійбромід.

В оптимальному варіанті вищезгадана водна фаза включає кількість каталізатора фазового переходу від 0,05 г до 0,5 г на 100 г водної фази, у ще кращому варіанті – від 0,1 г до 0,3 г на 100 г водної фази, у ще кращому варіанті – від 0,15 г до 0,2 г на 100 г водної фази.

В оптимальному варіанті вищезгаданий етап нагрівання (d) здійснюють при температурі між 40° та точкою кипіння суміші органічної фази та водної фази протягом періоду часу від 30 хвилин до 300 хвилин, в оптимальному варіанті – від 60 до 240 хвилин, у ще кращому варіанті – від 90 до 180 хвилин.

В оптимальному варіанті етап видобування (e) здійснюють шляхом відокремлення водної фази від органічної фази, що включає тразодон, і охолодження останньої до температури, нижчої за 30 °С, в оптимальному варіанті – нижчої за 20 °С, у ще кращому варіанті – нижчої за 10 °С, для сприяння кристалізації та осадженню тразодону, який остаточно відокремлюють, наприклад, шляхом фільтрації.

В оптимальному варіанті на кінцевому етапі обробки (f) тразодон в оптимальному варіанті розчиняють у прийнятному органічному розчиннику, вибраному, наприклад, з тих, які вказувалися вище для приготування органічної фази. Розчинником, якому віддають перевагу на цьому етапі, є ацетон. Одержаний таким чином розчин обробляють водним розчином хлористоводневої кислоти, як описано у патенті EP 1,108,722. Осад гідрохлориду тразодону після цього фільтрують, промивають і висушують згідно з традиційними способами, відомими спеціалістам у даній галузі.

Тразодон та гідрохлорид тразодону, одержані способом згідно з даним винаходом, характеризуються вмістом алкілюючих речовин, доведена або потенційна генотоксичність яких є нижчою за 15 ppm.

Залежно від виробничого процесу, вибраного для одержання тразодону та гідрохлориду тразодону, алкілюючими речовинами, присутніми як домішки, є, наприклад, біс-(2-хлоретил)амін,

1-бромо-3-хлоро-пропан, N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин (формула II), 2-(3-хлоропропіл)-s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-он (формула III), 3-хлор-N, N-біс(2-хлоретил)анілін (формула VIII), 2-{3-[біс-(2-хлороетил)-аміно]-пропіл}-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3-он (формула IX), біс-(2-брометил)амін та 1,3-дихлоропропан.

Зокрема, алкілюючі речовини, які трапляються найчастіше, представляють біс-(2-хлоретил)амін, 1-бромо-3-хлоро-пропан та N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин.

біс-(2-хлоретил)амін (CAS No. 334-22-5) та 1-бромо-3-хлоро-пропан (CAS No. 109-70-6) є відомими генотоксичними речовинами, які вказуються у TOXNET – базі даних, яка публікується Національною медичною бібліотекою США на веб-сайті <http://toxnet.nlm.nih.gov/>.

Генотоксична активність N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазину визначали на гістидин-залежних ауксотрофних мутантах штамів *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA 98 та TA100 і на триптофан-залежних мутантах штаму *Escherichia coli* WP2 uvrA (pKM101), підданої дії розчину N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазину у диметилсульфоксиді (DMSO) і з застосуванням DMSO як негативного контролю. Здійснювали два незалежні випробування мутації, як у присутності, так і за відсутності мікросомальної фракції печінки (суміш S9) щура, обробленої фенотербіталом та 5,6-бензофлавоном. Випробування являли собою стандартні тести Еймса і здійснювалися згідно з регулюючими рекомендаціями. Суттєве підвищення повернення до прототрофії спостерігалось для штаму TA1535 у присутності суміші S9. У двох аналізах підвищення було пов'язане з концентрацією і досягалося після піддавання дії 1500 мкг на планшет N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазину, що у 6,4 та 5,1 перевищувало контрольний показник. Таким чином, було зроблено висновок, що N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин демонструє генотоксичну активність у вищезгаданій бактеріальній системі після метаболічної активації.

Несподівано було виявлено, що загальний вміст вищезгаданих алкілюючих речовин у тразодоні або у гідрохлориді тразодону, одержаному з застосуванням способу згідно з даним винаходом, був нижчим за 15 ppm, в оптимальному варіанті – нижчим за 10 ppm, у ще кращому варіанті – нижчим за 2,5 ppm. В оптимальному варіанті втілення вміст кожної з вищезгаданих алкілюючих речовин у тразодоні або у гідрохлориді тразодону, одержаному з застосуванням способу згідно з даним винаходом, був нижчим за 1 ppm.

Таким чином, даний винахід також стосується тразодону або гідрохлориду тразодону, який включає менше, ніж 15 ppm алкілюючих речовин, в оптимальному варіанті – менше, ніж 10 ppm, у ще кращому варіанті – менше, ніж 2,5 ppm.

В оптимальному варіанті втілення даний винахід також стосується тразодону або гідрохлориду тразодону, який включає менше, ніж 1 ppm, в оптимальному варіанті – менше, ніж 0,5 ppm, кожної алкілюючої речовини.

В оптимальному варіанті вищезгадані алкілюючі речовини вибирають із групи, до якої належать біс-(2-хлоретил)амін, 1-бромо-3-хлоро-пропан; та N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин (формула II), 2-(3-хлоропропіл)-s-триазоло-[4,3-a]-піридин-3-он (формула III), 3-хлор-N,N-біс(2-хлоретил)анілін (формула VIII), 2-{3-[біс-(2-хлороетил)-аміно]-пропіл}-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-3-он (формула IX), біс-(2-брометил)амін та 1,3-дихлоро-пропан.

У ще кращому варіанті вищезгадані алкілюючі речовини вибирають із групи, до якої належать біс-(2-хлоретил)амін, 1-бромо-3-хлоропропан та N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин.

Гідрохлорид тразодону згідно з даним винаходом може вигідно застосовуватися для одержання фармацевтичних композицій, змішаних з принаймні одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Таким чином, даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка включає гідрохлорид тразодону згідно з даним винаходом, як описано вище, разом з принаймні одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" означає, без особливих обмежень, будь-який матеріал, придатний для одержання фармацевтичної композиції, призначеної для введення живій істоті.

Такими матеріалами, відомими спеціалістам у даній галузі, є, наприклад, антиадгезиви, зв'язувальні речовини, дезінтегратори, наповнювачі, розріджувачі, ароматизатори, барвники, флюїдизатори, мастила, консерванти, зволожувачі, абсорбенти та підсолоджувачі.

Прикладами прийнятних фармацевтично прийнятних наповнювачів є цукри, такі, як лактоза, глюкоза або цукроза, крохмалі, такі, як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль, целюлоза та її похідні, такі, як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози, трагакантова камедь, солод, желатин, тальк, масло какао, воски, олії, такі, як

арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія, гліколі, такі, як пропіленгліколі, поліюлі, такі, як гліцерин, сорбіт, маніт та поліетиленгліколь, естери, такі, як етилолеат та етиллаурат, агар-агар, буфери, такі, як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію, альгінова кислота, вода, ізотонічні розчини, етанол, буферні розчини, поліестери, полікарбонати, поліангідриди та ін.

Фармацевтичну композицію згідно з даним винаходом може представляти будь-яка композиція, яка може бути застосована для введення гідрохлориду тразодону згідно з даним винаходом, в оптимальному варіанті – композиції для перорального або парентерального введення, наприклад, таблетки, пастилки, капсули, розчини, суспензії, дисперсії та сиропи.

Винахід пояснюється на представлених нижче прикладах, які не обмежують його обсягу.

#### ПРИКЛАД 1

Приготування у присутності сильної основи (NaOH)

37,1 г тразодону (дорівнює приблизно 0,100 моль), одержаного згідно з прикладом 1 патенту US 3,381,009, поміщали у 500-мілілітрову колбу разом із 140 мл ізобутилового спирту. Потім додавали 100 мл водного розчину NaOH при 2 % і утворену в результаті суміш нагрівали до приблизно 80 °C, а потім тримали при цій температурі з перемішуванням протягом приблизно 3 годин.

Після цього органічну фазу відокремлювали від водної фази, а потім промивали водою. Залишкову воду, присутню в органічній фазі, видаляли шляхом азеотропної перегонки. Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів чистого тразодону, які відокремлювали шляхом фільтрації.

Вологий продукт (приблизно 40 г) розчиняли у приблизно 270 мл ацетону, нагрівали до розчинення, а потім до розчину додавали водний розчин 12N HCl до pH від 3 до 4 для утворення з чистого тразодону солі та одержання відповідного гідрохлориду.

Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів гідрохлориду тразодону. Утворений таким чином гідрохлорид тразодону фільтрували, промивали ацетоном і висушували при зниженому тиску. Наприкінці висушування одержували 35,5 г гідрохлориду тразодону (дорівнює приблизно 0,087 моль), з виходом продукту, який дорівнює приблизно 87 %.

Таблица 1

#### Алкилюючі речовини

	біс-(2-хлоретил)амін	1-бromo-3-хлоро-пропан	N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин
Початковий вміст (ppm)	10	15	50
Кінцевий вміст (ppm)	<0,46	<0,2	<0,04

#### ПРИКЛАД 2

Приготування у присутності слабкої основи (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

37,1 г тразодону (дорівнює приблизно 0,100 моль), одержаного згідно з прикладом 1 патенту US 3,381,009, поміщали у 500-мілілітрову колбу разом з 140 мл ізобутилового спирту. Потім додавали 100 мл водного розчину, який містив 5,3 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, утворену в результаті суміш нагрівали до приблизно 80 °C і залишали при цій температурі з перемішуванням протягом приблизно 4 годин.

Після цього органічну фазу відокремлювали від водної фази, а потім промивали водою. Залишкову воду, присутню в органічній фазі, видаляли шляхом азеотропної перегонки. Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів чистого тразодону, які відокремлювали шляхом фільтрації.

Вологий продукт (приблизно 42 г) розчиняли у приблизно 270 мл ацетону, нагрівали до розчинення, а потім до розчину додавали водний розчин 12N HCl до pH від 3 до 4 для утворення з чистого тразодону солі та одержання відповідного гідрохлориду.

Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів гідрохлориду тразодону. Утворений таким чином гідрохлорид тразодону фільтрували, промивали ацетоном і висушували при зниженому тиску. Наприкінці висушування одержували 37,0 г гідрохлориду тразодону (дорівнює приблизно 0,091 моль), з виходом продукту, який дорівнює приблизно 91 %.



Таблиця 2

## Алкілюючі речовини

	біс-(2-хлоретил)амін	1-бromo-3-хлоро-пропан	N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин
Початковий вміст (ppm)	5	20	35
Кінцевий вміст (ppm)	<0,46	<0,2	<0,4

## ПРИКЛАД 3

Приготування у присутності слабкої основи ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) та каталізатора фазового переходу (хлористого бензилтриетиламонію)

5 37,1 г тразодону (дорівнює приблизно 0,100 моль), одержаного згідно з прикладом 1 патенту US 3,381,009, поміщали у 500-мілілітрову колбу разом з 140 мл ізобутилового спирту. Потім додавали 100 мл водного розчину, який містив 5,3 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та 150 мг хлористого бензилтриетиламонію, і утворену в результаті суміш нагрівали до приблизно 80 °C і залишали при цій температурі з перемішуванням протягом приблизно 2 годин.

10 Після цього органічну фазу відокремлювали від водної фази, а потім промивали водою. Залишкову воду, присутню в органічній фазі, видаляли шляхом азеотропної перегонки. Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів чистого тразодону, які відокремлювали шляхом фільтрації.

15 Вологий продукт (приблизно 38,5 г) розчиняли у приблизно 270 мл ацетону, нагрівали до розчинення, а потім до розчину додавали водний розчин 12N HCl до pH від 3 до 4 для утворення з чистого тразодону солі та одержання відповідного гідрохлориду.

20 Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів гідрохлориду тразодону. Утворений таким чином гідрохлорид тразодону фільтрували, промивали ацетоном і висушували при зниженому тиску. Наприкінці висушування одержували 36,7 г гідрохлориду тразодону (дорівнює приблизно 0,090 моль), з виходом продукту, який дорівнює приблизно 90 %.

Таблиця 3

## Алкілюючі речовини

	біс-(2-хлоретил)амін	1-бromo-3-хлоро-пропан	N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин
Початковий вміст (ppm)	5	20	35
Кінцевий вміст (ppm)	<0,46	<0,2	<0,04

## ПРИКЛАД 4

25 Приготування у присутності сильної основи (KOH)

37,1 г тразодону (дорівнює приблизно 0,100 моль), одержаного згідно з прикладом 1 патенту US 3,381,009, поміщали у 500-мілілітрову колбу разом з 140 мл метилізобутилкетону. Потім додавали 100 мл водного розчину, який містив 2,8 г KOH, і утворену в результаті суміш нагрівали до приблизно 80 °C і залишали при цій температурі з перемішуванням протягом приблизно 3 годин.

30 Після цього органічну фазу відокремлювали від водної фази, а потім промивали водою. Залишкову воду, присутню в органічній фазі, видаляли шляхом азеотропної перегонки. Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів чистого тразодону, які відокремлювали шляхом фільтрації.

35 Вологий продукт (приблизно 38 г) розчиняли у приблизно 270 мл ацетону, нагрівали до розчинення, а потім до розчину додавали водний розчин 12N HCl до pH від 3 до 4 для утворення з чистого тразодону солі та одержання відповідного гідрохлориду.

40 Утворений в результаті розчин охолоджували до 5 °C для осадження кристалів гідрохлориду тразодону. Утворений таким чином гідрохлорид тразодону фільтрували, промивали ацетоном і висушували при зниженому тиску. Наприкінці висушування одержували 35,5 г гідрохлориду

тразодону (дорівнює приблизно 0,087 моль), з виходом продукту, який дорівнює приблизно 87 %.

Таблиця 4

## Алкілюючі речовини

	біс-(2-хлоретил)амін	1-бромо-3-хлоропропан	N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин
Початковий вміст (ppm)	7	10	50
Кінцевий вміст (ppm)	<0,46	<0,2	<0,4

5 Початковий та кінцевий вміст алкілюючих речовин, показаний вище у Таблицях з 1 по 4, визначали згідно з представленими нижче процедурами.

Аналіз для визначення біс-(2-хлоретил)аміну у гідрохлориді тразодону шляхом спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянках

10 Аналіз ґрунтується на реакції біс-(2-хлоретил)аміну з 4-(4-нітробензил)-піридином згідно з видозміненою процедурою Friedman-Boger, як описано у публікації Anal. Chem. 33, 906-910, 1961, "Colorimetric estimation of nitrogen mustards in aqueous media".

15 Стисло кажучи, розчин 4-(4-нітробензил)піридину в ацетоні додавали до водного розчину гідрохлориду тразодону (0,25 г/мл). Утворену в результаті суміш нагрівали до 100 °C протягом 20 хвилин, а потім швидко охолоджували на льодяній ванні. До розчину додавали 1 мл ацетону та 3 мл 1N гідроксиду натрію. Забарвлену похідну після цього екстрагували у хлороформі (3 мл). Значення оптичної густини при 544 нм записували відносно порожньої проби, а другу похідну (8) розраховували на основі отриманого значення. Вміст у ppm біс-(2-хлоретил)аміну у гідрохлориді тразодону визначали шляхом застосування способу зовнішнього стандарту.

20 Реакція була специфічною для біс-(2-хлоретил)аміну, оскільки не було одержано забарвленої похідної за умов, описаних для інших алкілюючих агентів, таких, як 1-бромо-3-хлоропропан та N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин.

Лінійність перевіряли від 1 до 10 ppm біс-(2-хлоретил)аміну. Точність калібраторів завжди становила від 85 до 115 % від теоретичного значення.

25 Нижню межу кількісного аналізу (LLOQ) встановлювали на 1 ppm на основі показників прецизійності (виміряних як стандартне відхилення,  $\sigma$ ) контрольної проби таким чином:  $\delta_{\text{LLOQ}} = \delta_{\text{blank}} + 10 \cdot \sigma = 0,00048 + 10 \cdot 0,00024 = 0,00288$ , що відповідає 1,1 ppm.

Межу виявлення (LOD) встановлювали на 0,46 ppm на основі показників прецизійності (виміряних як стандартне відхилення,  $\sigma$ ) контрольної проби таким чином:  $\delta_{\text{LOD}} = \delta_{\text{blank}} + 3 \cdot \sigma = 0,00048 + 10 \cdot 0,00024 = 0,00288$ , що відповідає 0,46 ppm.

30 Прецизійність визначали шляхом розрахунку коефіцієнта мінливості (CV%) шести визначень. CV% при 5 ppm дорівнював 12,2 %, а при 10 ppm дорівнював 11,2 %.

Аналіз для визначення 1-бромо-3-хлоропропану у гідрохлориді тразодону за вільним простором

35 Гідрохлорид тразодону розчиняли у розчині води/метанолу. Після повного розчинення розчин поміщали у парофазний автодозатор і вміст 1-бромо-3-хлоропропану визначали шляхом газової хроматографії з застосуванням капілярної колонки середньої полярності. Елюат колонки спостерігали за допомогою детектора іонізації полум'я. Вміст 1-бромо-3-хлоропропану визначали як межу виявлення відносно стандартного зразка з відомим вмістом (2 ppm).

## Умови хроматографії

Газовий хроматограф	Trace Ultra
Аналітична колонка	Капілярна колонка, L=30 м, внутрішній діаметр 0,53 мм, 3 мкм (RTX 1301 або еквівалент)
Стационарна фаза	6 % ціанопропілфеніл, 94 % диметилполісилоксан
Температура печі	90 °C протягом 2 хв з наступним підвищенням до 130 °C при 10 °C/хв і підтриманням при 130 °C протягом 1 хв
Мобільна фаза (тиск)	Азот (100 кПа)
Детектор	FID (повітря 350 кПа, водень 35 кПа)
Час утримання	Приблизно 3,5 хв для 1-бromo-3-хлоропропану
Тривалість	7 хв
Температура інжектора	250 °C
Температура детектора	250 °C
Тиск водню	35 кПа
Тиск повітря	350 кПа

## Умови для автодозатора

Парофазний автодозатор	Perkin Elmer TurboMatrix 40
Робочий режим	безперервний
Діаметр трубки для перенесення	0,25 мм
Температура зразка	90 °C
Температура голки	150 °C
Температура трубки для перенесення	170 °C
Час термостатичного контролю	15 хвилин
Час герметизації	1 хвилина

5 100 мг гідрохлориду тразодону точно зважували у 22 мл пробірці, а потім додавали водний розчин метанолу при 0,025 % (об'єм/об'єм). Пробірку герметично закривали алюмінієвою гвинтовою кришкою і вкритою політетрафторетиленом бутилкаучуковою мембраною, а потім поміщали у парофазний автодозатор.

Лінійність перевіряли від 0,2 до 9,3 ppm 1-бromo-3-хлоропропану, отримуючи коефіцієнт кореляції, який дорівнював 0,992 (шляхом аналізу регресії найменших квадратів).

10 Межі виявлення (LOD) та нижню межу кількісного аналізу (LLOQ) визначали за співвідношенням сигналу/шуму (S/N) у такий спосіб:

$$\text{LOD}=3 \times \text{S/N}=0,2 \text{ ppm}$$

$$\text{LLOQ}=10 \times \text{S/N}=0,5 \text{ ppm}$$

15 Прецизійність, яку визначали на основі шести повторюваних визначень, дорівнювала 3,6 % (CV) при 0,5 ppm.

Точність визначали як % видобування. У межах лінійної ділянки вона завжди становила 100 % з огляду на теоретичну концентрацію.

20 Аналіз для визначення 1-(3-хлорофеніл)-4-(3-хлоропропіл) піперазину (CCP) у гідрохлориді тразодону шляхом високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією (HPLC/MS/MS).

Гідрохлорид тразодону розчиняли у воді і упорскували до аналізатора. Хроматографічного розділення досягали з застосуванням аналітичної колонки з оберненням фаз алкіламідного типу.

- 5 Елюат з колонки спостерігали за допомогою позитивної мас-спектрометрії з застосуванням способу "моніторингу множинних реакцій" (MRM).

#### Умови хроматографії

Система HPLC	Agilent series 1200 (або еквівалент)
Аналітична колонка	ABZ Plus, 75 × 4.6 мм, 3 мкм (Supelco)
Температура печі	40 °C
Розчинник А	Метанол
Розчинник В	ацетат амонію, 5 мМ+0,1 % (об'єм/об'єм) мурашиної кислоти
Робоча швидкість потоку	2 мл/хв, застосовували розділення для зменшення потоку в іонному джерелі до 0,3 мл/хв.
Елюювання	Ізократичний розчинник А/В=12/88 (об'єм/об'єм) 3 хв
Продування	Ізократичний розчинник А/В=80/20 (об'єм/об'єм) 5 хв
Об'єм введення	5 мкл
Час утримання	Приблизно 2,5 хв для ССР
Тривалість	10,0 хв

#### Умови мас-спектрометрії:

Мас-спектрометр	Sciex API3000 LC/MS/MS
Джерело	Turbo Ion Spray®
Режим	Позитивні іони
Виявлення	Моніторинг множинних реакцій (MRM)
Резолюція	Q1 низька резолюція (маса = 273,1 amu), Q3 одинична резолюція (маса = 154,1 amu).

- 10 Лінійність перевіряли від 0,4 до 8 ppm 1-(3-хлорофеніл)-4-(3-хлоропропіл) піперазин, отримуючи коефіцієнт кореляції, який дорівнював 0,9987 (шляхом аналізу регресії найменших квадратів).

Точність завжди становила від 85 % до 115 % від теоретичного значення.

Нижню межу кількісного аналізу (LLOQ) встановлювали на 0,4 ppm на основі показників точності (85 %) та прецизійності (CV=6,7 %), отриманих для шести визначень.

- 15 Межу виявлення (LOD) встановлювали на 0,04 ppm за співвідношенням сигналу/шуму (S/N): LOD=3xS/N=0,04 ppm.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Спосіб одержання очищеної форми тразодону або гідрохлориду тразодону, в якому здійснюють етапи:
- а) приготування органічної фази, яка включає від 10 г до 50 г тразодону на 100 г органічної фази, у принаймні одному органічному розчиннику, вибраному з групи, що включає спирти, етери, вуглеводні, кетони та естери;
- 25 б) приготування водної фази, яка включає принаймні одну основну сполуку;
- с) змішування водної фази з органічною фазою, причому водну фазу додають у кількості від 30 г до 100 г на 100 г органічної фази;
- д) нагрівання суміші, отриманої на стадії (с), при температурі принаймні 40 °C протягом принаймні 30 хвилин;
- 30 е) видобування тразодону шляхом перекристалізації, фільтрування, промивання і сушіння; та, необов'язково,
- ф) обробку розчину тразодону у принаймні одному органічному розчиннику, вибраному з групи, що включає спирти, етери, вуглеводні, кетони та естери, за допомогою водного розчину хлористоводневої кислоти для одержання гідрохлориду тразодону шляхом осадження,
- 35 фільтрування, промивання і сушіння.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тразодон або гідрохлорид тразодону включає менше ніж 15 ppm алкілюючих речовин.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тразодон або гідрохлорид тразодону включає менше ніж 10 ppm алкілюючих речовин.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тразодон або гідрохлорид тразодону включає менше ніж 2,5 ppm алкілюючих речовин.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що тразодон або гідрохлорид тразодону включає менше ніж 1 ppm алкілюючих речовин.
6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник вибирають з групи, до якої належать етиловий спирт, пропіловий спирт, ізобутиловий спирт, гексильовий спирт, бензиловий спирт, етиловий етер, пропіловий етер, толуол, бензол, ксилол, ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон та етилацетат.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що водна фаза включає принаймні одну основну сполуку, вибрану з групи, до якої належать принаймні одна неорганічна основа, принаймні одна органічна основа або їх суміші.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що неорганічну основу вибирають з групи, до якої належать гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, фосфат натрію, фосфат калію, гідроксид амонію, оксид магнію, гідразин та гідроксиламін.
9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що органічну основу вибирають з групи, до якої належать аліфатичні аміни та ароматичні аміни.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що основну сполуку додають у кількості від 0,05 до 1 моль на моль тразодону.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що водна фаза включає каталізатор фазового переходу.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що каталізатор фазового переходу вибирають з групи, до якої належать четвертинні амонієві солі та четвертинні фосфонієві солі.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що четвертинні амонієві солі вибирають з групи, до якої належать бромистий бензилтрибутиламоній, хлористий бензилтрибутиламоній, бромистий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриметиламоній, бромистий цетилпіридиній, хлористий цетилпіридиній, бромистий цетилтриметиламоній, хлористий дидецилдиметиламоній, бромистий додецилтриметиламоній, хлористий додецилтриметиламоній, хлористий метилтрибутиламоній, гідросульфат метилтрибутиламонію, хлористий метилтрикаприліламоній, хлористий метилтриоктиламоній, хлористий фенілтриметиламоній, борогідрид тетрабутиламонію, бромистий тетрабутиламоній, хлористий тетрабутиламоній, фтористий тетрабутиламоній, гідросульфат тетрабутиламонію, гідроксид тетрабутиламонію, йодид тетрабутиламонію, перхлорат тетрабутиламонію, бромистий тетраетиламоній, хлористий тетраетиламоній, гідроксид тетраетиламонію, бромистий тетрагексиламоній, йодистий тетрагексиламоній, бромистий тетраметиламоній, хлористий тетраметиламоній, фтористий тетраметиламоній, гідроксид тетраметиламонію, йодистий тетраметиламоній, бромистий тетраоктиламоній, бромистий тетрапропіламоній, хлористий тетрапропіламоній, гідроксид тетрапропіламонію, хлористий трибутилметиламоній та хлористий триетилбензиламоній.
14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що четвертинні амонієві солі вибирають із групи, до якої належать бромистий тетрабутиламоній, хлористий тетрабутиламоній, бромистий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриетиламоній, хлористий бензилтриметиламоній, бензилтриметиламонійбромід, бромистий бензилтрибутиламоній та хлористий бензилтрибутиламоній.
15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що четвертинні фосфонієві солі вибирають із групи, до якої належать бензилтрифенілфосфонійбромід, бензилтрифенілфосфонійхлорид, бутилтрифенілфосфонійбромід, бутилтрифенілфосфонійхлорид, ацетат етилтрифенілфосфонію, етилтрифенілфосфонійбромід, етилтрифенілфосфоніййодид, гексадецилтрибутилфосфонійбромід, метилтрифенілфосфонійбромід, тетрабутилфосфонійбромід та тетрафенілфосфонійбромід.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 12-15, який **відрізняється** тим, що водна фаза включає кількість каталізатора фазового переходу від 0,05 г до 0,5 г на 100 г водної фази.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що етап нагрівання (d) здійснюють при температурі між 40 °C та точкою кипіння суміші органічної фази та водної фази протягом періоду часу від 30 хвилин до 300 хвилин.
18. Фармацевтична композиція, що містить тразодон або гідрохлорид тразодону, одержаний відповідно до способу за п. 1, менше ніж 15 ppm алкілюючих речовин та принаймні один фармацевтично-прийнятний експіцієнт.

19. Фармацевтична композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що містить менше ніж 10 ppm алкілуючих речовин.
20. Фармацевтична композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що містить менше ніж 2,5 ppm алкілуючих речовин.
- 5 21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 18-20, яка **відрізняється** тим, що алкілуючі речовини вибирають з групи, яка включає біс-(2-хлоретил)амін, 1-бromo-3-хлоропропан, N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин, 2-(3-хлоропропіл)-s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-он, 3-хлор-N,N-біс(2-хлоретил)анілін, 2-{3-[біс-(2-хлороетил)-аміно]-пропіл}-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-он, біс-(2-брометил)амін та 1,3-дихлоропропан.
- 10 22. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 18-21, яка **відрізняється** тим, що включає менше ніж 1 ppm будь-якої з алкілуючих речовин.
23. Фармацевтична композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що алкілуючі речовини вибирають з групи, яка включає біс-(2-хлоретил)амін, 1-бromo-3-хлоропропан, N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин, 2-(3-хлоропропіл)-s-триазоло-[4,3-а]-піридин-3-он, 3-хлор-N,N-біс(2-хлоретил)анілін, 2-{3-[біс-(2-хлороетил)-аміно]-пропіл}-2H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-он, біс-(2-брометил)амін та 1,3-дихлоропропан.
- 15 24. Фармацевтична композиція за п. 22 або п. 23, яка **відрізняється** тим, що алкілуючі речовини вибрані з групи, яка включає біс-(2-хлоретил)амін, 1-бromo-3-хлоропропан та N-(3-хлорофеніл)-N'-(3-хлоропропіл)-піперазин.
- 20

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---



---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601