



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42739 (13) C2

(51) 7 A61K31/40, C07D209/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ФОТОРОЗКЛАДУ ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК, ТАБЛЕТКА ТА КАПСУЛА, ЩО ЇХ МІСТЯТЬ

(21) 96041574

(22) 24.04.1995

(24) 15.11.2001

(86) PCT/IB95/00287, 24.04.1995

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Ньюлін Віллард мол., US, Лафлін Шарон М., US

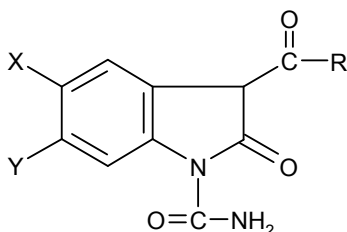
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) US 3784684, 08.01.1974.

EP, A2, 0074620, 23.03.1983.

RU 2017729, 15.08.1994

(57) 1. Способ ингибирования фоторазложения фармацевтически активного соединения путем введения средства, поглощающего свет, **отличающийся** тем, что в качестве фармацевтически активного соединения используют соединение формулы I:



и его знольной формы или его фармацевтически приемлемой основной соли,

где X - H, Cl или F;

Y - H или Cl;

R - бензил или тиенил, каждый необязательно замещенный Cl или F,

а в качестве средства, поглощающего свет, используют краситель, выбранный из группы, состоящей из желтого красителя N 6, красного красителя N 40, красного красителя N 3, желтого пигмента N 6, красного пигмента N 40 и красного пигмента N 3 или упаковочный материал, эффективный в поглощении света.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что X - Cl, Y - H, R - тиенил.

3. Способ по п. 2, **отличающийся** тем, что R - 2-тиенил.

4. Способ по п. 3, **отличающийся** тем, что фармацевтически приемлемая основная соль представляет собой натриевую соль.

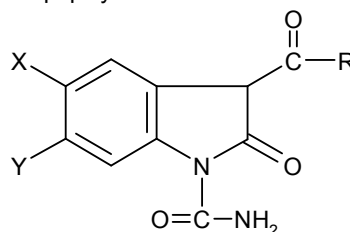
5. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что X - F, Y - Cl, R - тиенил или 4-хлортиен-2-ил.

6. Способ по п. 5, **отличающийся** тем, что R представляет 4-хлортиен-2-ил.

7. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что X представляет H, Y представляет Cl и R представляет бензил.

8. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что средство, поглощающее свет, представляет собой желтый краситель N 6.

9. Таблетка, содержащая фармацевтически активное соединение и средство, поглощающее свет, **отличающаяся** тем, что она покрыта оболочкой, включающей в качестве средства, поглощающего свет, краситель, выбранный из группы: желтый краситель N 6, красный краситель N 40, красный краситель N 3, желтый пигмент N 6, красный пигмент N 40, красный пигмент N 3 в количестве, достаточном для ингибирования фоторазложения фармацевтически активного соединения, а в качестве активного соединения она содержит соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую основную соль,

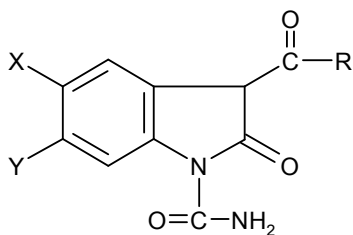
где X - H, Cl или F;

Y - H или Cl;

R - бензил или тиенил каждый, необязательно замещенный Cl или F.

10. Таблетка по п. 9, **отличающаяся** тем, что покрытие содержит желтый краситель N 6.

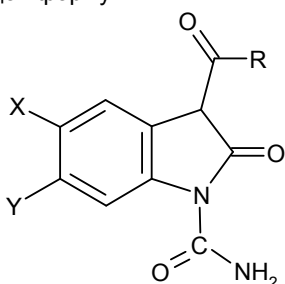
11. Капсула, содержащая фармацевтически активное соединение и оболочку, включающую краситель, поглощающий свет, **отличающаяся** тем, что в качестве активного соединения она содержит соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую основную соль,

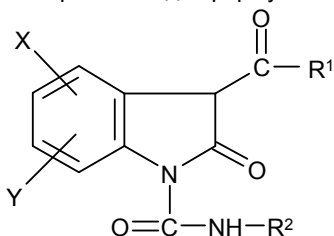
где X - H, Cl или F;
Y - H или Cl;

Это изобретение относится к фоторазложению определенных 3-замещенных-2-оксиндол-1-карбоксамидов формулы



и их фармацевтически приемлемых основных солей, где X представляет H, Cl или F; Y представляет H или Cl; и R представляет бензил или тиенил, каждый необязательно замещенный Cl или F.

Патент США 4569942 раскрывает некоторые 2-оксиндол-1-карбоксамиды формулы



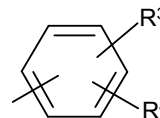
где X представляет H, фтор, хлор, бром, (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио, трифторметил, (C₁-C₄)алкилсульфинил, (C₁-C₄)алкилсульфонил, нитро, фенил, (C₂-C₄)алканоил, бензоил, теноил, (C₁-C₄) алканамидо, бензамидо или N,N-диалкилсульфамидо, содержащий 1-3 атомов углерода в каждом из указанных алкилов, Y представляет H, фтор, хлор, бром, (C₁-C₄) алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄) алкилтио и трифторметил; R¹ представляет (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇) циклоалкил, (C₄-C₇) циклоалкенил, фенил, замещенный фенил, фенилалкил, содержащий 1-3 атомов углерода в указанном алкиле, (замещенный фенил)алкил, содержащий 1-3 атома углерода в указанном алкиле, (замещенный фенокси)алкил, содержащий 1-3 атома углерода в указанном алкиле, (тиофенокси)алкил, содержащий 1-3 атома углерода в указанном алкиле, нафтил, бицикло- 2.2.1 гептан-2-ил, бицикло 2.2.1. гепт-5-ен-2-ил или -(CH₂)_n-Q-R; n равно 0, 1 или 2; Q представляет двухвалентный радикал

R - бензил или тиенил каждый, необязательно замещенный Cl или F,

а в качестве красителя - выбранный из группы: желтый краситель N 6, красный краситель N 40, красный краситель N 3, желтый пигмент N 6, красный пигмент N 40 и красный пигмент N 3 в количестве, достаточном для ингибирования фоторазложения указанного фармацевтически активного ингредиента.

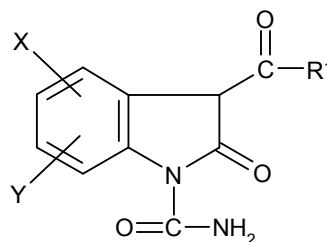
12. Капсула по п. 11, **отличающаяся** тем, что указанная оболочка капсулы содержит желтый краситель N 6.

полученный из фурана, тιοфена, пиррола, пирозола, имидазола, тиазола, изотиазола, оксазола, изоксазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола, тетрагидрофурана, тетрагидротιοфена, тетрагидропирани, тетрагидротииопирани, пиридина, пиримидина, пиазина, бензо [b] фурана, и бензо [b] тιοфена; и R² представляет (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇) циклоалкил, бензил, фурил, тиенил, пиридил или



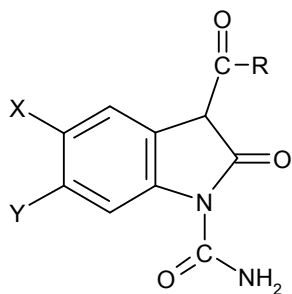
где R³ и R⁴ каждый представляет H, фтор, хлор, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или трифторметил. Указанный патент также раскрывает тот факт, что указанные 2-оксиндол-1-карбоксамиды являются ингибиторами циклооксигеназы и липогеназы, обладают анальгезирующей активностью у млекопитающих и являются пригодными при лечении болевых и смягчающих боль симптомов хронических нарушений, таких как воспаление и боль связанная с ревматоидными артритом и остеоартритами.

Патент США 4556672 раскрывает некоторые 3-ацил-замещенные-2-оксиндол-1-карбоксамиды формулы:



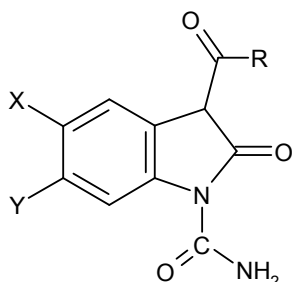
где X, Y и R¹ имеют значения как описано выше для соединений патента США 4569942.

Патент США 4861794 раскрывает применение соединений формулы:



и их фармацевтически приемлемых основных солей, где X представляет H, Cl, или F, Y представляет H или Cl и R представляет бензил или тиенил для ингибирования биосинтеза интерлейкина-1(1L-1) и для лечения нарушений и дисфункций опосредованных 1L-1.

Данное изобретение относится к способу ингибирования фоторазложения соединения формулы 1:

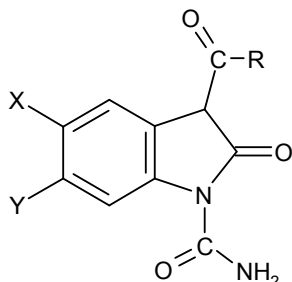


и его енольной формы или его фармацевтически приемлемых солей; где X представляет H, Cl, или F; Y представляет H или Cl; и R представляет бензил или тиенил каждый необязательно замещенный Cl, или F; указанного фоторазложения возникающего от испускаемого света из источника света, которое включает введение средства, поглощающего свет между указанным соединением и указанным источником света.

В предпочтительном способе этого изобретения указанное средство, поглощающее свет представляет краситель, выбранный из группы, состоящей из желтого № 6, красного № 40, красного № 3, желтого пигмента № 6, красного пигмента № 40 и красного пигмента № 3.

В другом предпочтительном способе этого изобретения указанное средство, поглощающее свет, представляет желтый краситель № 6.

В другом варианте это изобретение относится к таблетке, содержащей фармацевтически активный ингредиент, выбранный из соединения формулы:

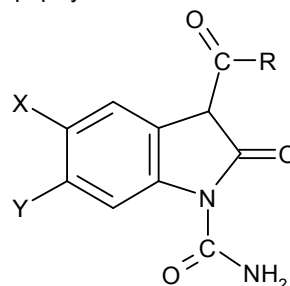


или его фармацевтически приемлемой основной соли, где X представляет H, Cl, или F; Y представляет H или Cl; и R представляет бензил или тиенил каждый необязательно замещенный Cl, или F;

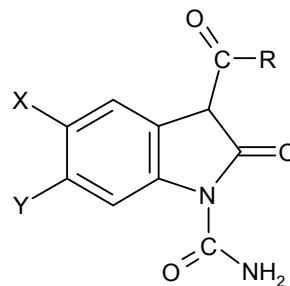
указанной таблетке, которая покрыта составом, содержащим достаточное количество желтого красителя № 6, красного красителя № 40, красного красителя № 3, желтого пигмента № 6, красного пигмента № 40 и красного пигмента № 3 достаточное для ингибирования фоторазложения указанного фармацевтически активного ингредиента.

В предпочтительном варианте это изобретение включает таблетку с покрытием, где указанное покрытие содержит желтый краситель № 6 в количестве достаточном для ингибирования фоторазложения указанного фармацевтически активного ингредиента.

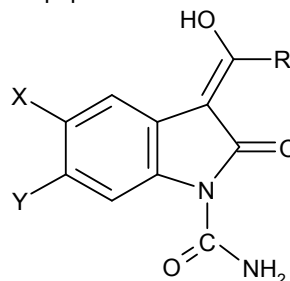
В другом предпочтительном варианте это изобретение включает капсулу, содержащую фармацевтически активный ингредиент, выбранный из соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой основной соли, где X представляет H, Cl, или F; Y представляет H или Cl; и R представляет бензил или тиенил каждый необязательно замещенный Cl, или F; указанную оболочку капсулы, содержащую количество желтого красителя, № 6, красного красителя № 40, красного красителя № 3, желтого пигмента № 6, красного пигмента № 40 и красного пигмента № 3, достаточное для ингибирования фоторазложения указанного фармацевтически активного ингредиента.



и их енольные формы:



и их фармацевтически приемлемые основные соли, где X представляет H, Cl, или F; Y представляет H или Cl; и R представляет бензил или тиенил каждый необязательно замещенный Cl, или F; а их получение раскрывают в патентах США 4556672 и 5290802, которые вводятся здесь ссы-

кой. Было найдено, что эти соединения являются фоточувствительными и разлагаются под действием света. Это изобретение относится к способам предотвращения фоторазложения соединений формулы 1 и их енольных форм за счет ингибирования света при контактировании с указанными соединениями.

Термин "источник света", как он использован в пределах данного описания, обозначает солнечный свет или любой искусственный источник света, который продуцирует свет с длинами волн короче 600 нм. Термин "средство, поглощающее свет" обозначает материалы, которые блокируют полностью или большую часть длин волн света, такие как матовое стекло или металлы; или материалы, которые поглощают свет с длинами волн ниже 600 нм, такие как ультрафиолетовые стабилизаторы или красители.

Средство поглощающее свет может быть использовано в упаковочных материалах, таких как блистерные упаковки, саше и бутылки. Химические средства, поглощающие свет такие как ультрафиолетовые стабилизаторы могут быть введены в упаковочный материал, включающий блистерные упаковки, саше или бутылки или предпочтительно вводят в оболочку капсулы или в покрытие для таблеток. Химические средства, поглощающие свет, могут быть также смешаны непосредственно с активным ингредиентом до его таблетирования или введения в оболочку капсулы.

"Ингибирование фоторазложения" обозначает статистически значительное снижение в образовании индуцированных светом продуктов разложения, описанных в описании ниже.

Способы ингибирования фоторазложения, описанные ниже, предпочтительно представляют здесь те способы, в которых используют соединение формулы 1, приведенное выше, где X представляет Cl, Y представляет H и R представляет тиенил; те, где X представляет F; Y представляет Cl; и R представляет тиенил или 4-хлортиен-2-ил; те, где X представляет F, Y представляет Cl и R представляет 2-тиенил; и те, где X представляет H; Y представляет Cl и R представляет бензил. Особенно предпочтительными являются способы, где X представляет Cl, Y представляет H и R представляет 2-тиенил. Соединения формулы 1 могут существовать в их енольной форме; все такие енольные формы и их соли рассматривают в этом изобретении.

Как раскрыто в патентах США 4556672 и 5290802, соединения, защищенные этим изобретением представляют кислые и основные формы солей. Все такие основные соли находятся в пределах объема настоящего изобретения и могут быть получены как описано в упомянутых патентах. Такие пригодные соли в пределах объема этого изобретения, включают соли органического и неорганического типа и включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные с аммиаком, органическими аминами, гидроокисями щелочных металлов, карбонатами щелочных металлов, бикарбонатами щелочных металлов, гидридами щелочных металлов, алкоксидами щелочных металлов, гидроокисями щелочноземельных металлов, карбонатами щелочноземельных металлов, гидридами щелочноземельных металлов и алкокси-

дами щелочноземельных металлов. Характерные примеры оснований, которые образуют такие основные соли включают аммиак, первичные амины, такие как н-пропиламин, н-бутиламин, анилин, циклогексиламин, бензиламин, п-толуидин, этаноламин и глюкамин; вторичные амины, как диэтиламин, диэтанолламин, N-метилглюкамин, N-метиланилин, морфолин, пирролидин, пиперидин; третичные амины, такие как триэтиламин, триэтанолламин, N,N-диметиланилин, N-этилпиперидин и N-метилморфолин; гидроокиси такие, как гидроокись натрия; алкоксиды, такие как этоксид натрия и метоксид калия; гидриды, такие как гидрид кальция и гидрид натрия; и карбонаты, такие, как карбонат калия и карбонат натрия. Предпочтительные соли представляют соли натрия, калия, аммония, этаноламина, диэтанолламина и триэтанолламина. Особенно предпочтительными являются соли натрия. Соединения, к которым применимо это изобретение, включают сольваты, такие, как гемгидраты и моногидраты соединений, описанных выше.

Фотоиндуцированное разложение 3-замещенных-оксиндол-1-карбоксамидов имеет место, главным образом, при длинах волн света ниже 600 нм, продуцируя в качестве продуктов разложения в основном бензойную и тенойную кислоты и оксиндол-1-карбоксамид. Этого разложения можно избежать за счет предохранения от контактирования 3-замещенного оксиндол-1-карбоксамидов со светом с длиной волны ниже 600 нм.

Было найдено, что красные и желтые красители эффективны при предотвращении контактирования со светом и связанного с этим фотоиндуцированного разложения 3-замещенного оксиндол-1-карбоксамидов. Предпочтительными красителями являются FD& C красный № 40, FD& C красный № 3 и FD& C желтый № 6. FD& C желтый № 6 является особенно предпочтительным. Красители являются эффективными для предотвращения фотоиндуцированного разложения 3-замещенных-оксиндол-1-карбоксамидов, когда смешаны с оксиндолом, применяемым в покрытии для таблеток, или в желатиновой капсуле, содержащей оксиндол. Предпочтительным способом является способ получения таблеток с покрытием.

Пленочные покрытия фармацевтических таблеток являются хорошо известными в этой области и описаны, например, в патентах США 4828841, 3981948 и 3802896, которые вводятся здесь ссылкой. Пленочные материалы для покрытия, такие как белый Opadry, Opadry 11, Surelease, Aquascoat и Eudragit, которые являются пригодными для композиции с выбранными красителями, являются коммерчески доступными из Colorcon, West Point, Pa; FMC Corp., Philadelphia, Pa; Rhom Pharma, соответственно.

Красители могут быть также введены в состав желатиновых капсул, которые затем наполняют оксиндолом. Технология приготовления капсул хорошо известна для специалистов в этой области. Капсулы, включающие выбранные красители, являются коммерчески доступными из Elanco Shionogi, Indianapolis, IN and Capsugel, Greenwood, sc. Патент США 3784684 описывает введение зате-няющих агентов и красителей в оболочки капсул.

Количество красителя в покрытии или оболочке капсулы не является критическим, за исключением того, что должно быть введено достаточное количество красителя для поглощения любого падающего света. Мы нашли, что 1,2-2,8 мг/таблетку желтого красителя № 6 предотвращает разложение, в то время как в оболочках капсул 0,28-0,5 мг/капсулу обеспечивает фотостабильность.

Типичный состав таблеток с покрытием этого изобретения может быть приготовлен следующим образом:

Компонент	мг /таблетку
Оксиндол-1-карбоксамид	21,74
KIuccl	6,00
Лактоза, безводная	122,26
Ac-Di-Sol	6,00
Avicel PH 102	40,00
Стеарат магния	3,60
Лаурилсульфат натрия	0,40
Общий вес (сердцевин)	200,00
Белый Opadry (YS-5-7068) ^a	10,00
Дистиллированная вода	
Желтый № 6 пигмент (39% чистоты) ^a	1,15
Общий вес (таблетки покрытой пленкой)	211,15

^{a)} Для партий, которые будут покрыты пленкой.

^{b)} Для партии, которая будет содержать краситель.

Следующие примеры представлены для иллюстрации, но не ограничивают объема изобретения, которое определяется формулой изобретения.

Пример 1

Покрытые таблетки

Сердцевину таблетки 5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (600 г) готовят, используя состав, описанный выше.

Оранжевый Opadry, содержащий желтый краситель № 6, полученный из Colorcon, West Point, PA (144 г) суспендируют в 816 мл воды. Состав для сердцевин таблетки перегружают в машину для покрытия Hi Coator HCT30 и выдерживают при 42°C в то время как подают суспензию оранжевого Opadry.

Партию из двух покрытых и одной непокрытой таблеток 5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) нагревают до 30°C и 50°C и вы-

держивают в освещенном кабинете в течение 6 недель. Сердцевина таблеток была идентичной для всех трех партий. Покрытые таблетки отличались только количеством желтого красителя № 6 в пленке для покрытия. Интенсивность освещения кабинета составляла 400 св на квадратный дюйм (св) в центре и 300 св по бокам кабинета, который поддерживали при комнатной температуре.

Внешний вид образцов, хранившихся при 30°C и 50°C не отличался от внешнего вида образцов, хранившихся при 5°C. Отслаивания пленочного покрытия не наблюдали ни для каких таблеток. Были проведены следующие визуальные наблюдения на образцах, хранившихся в освещенном кабинете в течение 6 недель:

Партия 1 (сердцевина):	Небольшое потемнение, коричневые пятна (по сравнению с контролем при 5°C)
Партия 2 (покрытые):	Небольшое обесцвечивание (по сравнению с контролем при 5°C)
Партия 3 (покрытые):	Небольшое обесцвечивание (по сравнению с контролем при 5°C)

Результаты ЖХ анализа для этих партий суммированы в таблице ниже. Все образцы анализировали по три раза. Значение величин анализа для непокрытых таблеток были близки к предпологаемой величине 100 мг/г. Уровни тиофен-2-карбоновой кислоты, 6-хлор-1Н-хиназолин-2,4-диона, тиофен-2-карбоновой кислоты, 1-карбамоил-5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-илового эфира, 6-хлор-2-гидрокси-Хиназолин-4-карбоновой кислоты и неизвестного № 3 для непокрытых таблеток значительно увеличивались в освещенном кабинете (по сравнению с контролем при 5°C). Значительного разложения не наблюдали для сердцевин таблеток, хранившихся при 5°C, 30°C или 50°C.

Значительного разложения не наблюдали для покрытых таблеток, хранившихся при 5°C, 30°C или 50°C или в освещенном кабинете. Через 6 недель, уровни разложения образцов в освещенном кабинете были приблизительно одинаковыми для обеих партий покрытых таблеток. Результаты приведенных выше испытаний показаны в таблице, приведенной ниже.

Таблица

40 мг 5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H). Стабильность, 6 недель				
Партия 1 (сердцевина таблетки)				
6 недель:	5°C	30°C	50°C	ЖХ
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) (мг/таблетку)	39,4	39,7	39,8	38,7
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) (мг/г)	99,0	99,8	100,8	97,8
% Тиофен-2-карбоновой кислоты	0,01	0,02	0,04	0,28
% 6-хлор-1Н-хиназолин-2,4-диона	не обн.	не обн.	<0,01	0,06

Партия 1 (сердцевина таблетки)				
6 недель:	5°C	30°C	50°C	ЖХ
% Тиофен-2-карбоновой кислоты 1-карбомиил-5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-илового эфира	0,01	0,03	0,02	0,19
% 6-хлор-2-гидрокси-хиназолин-4-карбоновой кислоты	0,01	0,03	0,04	0,29
% неизвестного № 3**	не обн.	не обн.	не обн.	0,03
Партия 2 (покрытые таблетки, 1,35 мг желтого № 6)				
6 недель:	5°C	30°C	50°C	ЖХ
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) (мг/таблетку)	39,5	39,4	38,7	
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, K=Cl, Y=H) (мг/г)	92,7	93,1	91,2	
% Тиофен-2-карбоновой кислоты	0,02	0,01	0,03	
% 6-хлор-1Н-хиназолин-2,4-диона	0,02	0,02	0,02	
% Тиофен-2-карбоновой кислоты 1-карбамоил-5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-илового эфира	0,01	0,01	0,01	
% 6-хлор-2-гидрокси-хиназолин-4-карбоновой кислоты	0,03	0,02	0,04	
Партия 3 (покрытые таблетки, 0,9 мг желтого № 6)				
6 недель:	5°C	30°C	50°C	ЖХ
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) (мг/таблетку)	39,5	39,6	39,0	39,0
5-хлор-2,3-дигидро-3-(гидрокси-2-тиенилметил)-2-оксо-1Н-индол-1-карбоксамид (формулы 1, X=Cl, Y=H) (мг/г)	94,9	94,8	94,3	93,3
% Тиофен-2-карбоновой кислоты	0,01	0,03	0,04	0,04
% 6-хлор-1Н-хиназолин-2,4-диона	0,01	0,01	0,01	0,01
% Тиофен-2-карбоновой кислоты 1-карбомиил-5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-3-илового эфира	0,01	0,02	0,02	0,02
% 6-хлор-2-гидрокси-хиназолин-4-карбоновой кислоты	0,02	0,04	0,05	0,05
* Сравнение стабильности должно быть проведено по отношению к контролю при 5°C				
** Процент площади				

Пример 2

Капсулы

Состав на основе соединения формулы 1, где X представляет Cl, Y представляет H и R представляет тиенил, готовят из следующих компонентов:

	мг/единицу
Натриевое соединение формулы 1	128,205
Лактоза, безводная	159,795
Предварительно желированный крахмал	112,500
Кросскормеллоза натрия	9,000
Стеарат магния	9,00

Приведенные выше ингредиенты смешивали и часть барабана уплотняли, затем вальцевали и повторно смешивали с оставшимися ингредиентами, замасливали и капсулировали в желатиновые капсулы, полученные из Capsugel, a division Warner-Lambert Company. Предпочтительный замасливатель представляет собой лаурилсульфат натрия. Капсулы содержали 0,2651% FD& C желтого красителя от общего сухого веса капсулы и 0,1768% в покрывающей части.

Было найдено, что капсулы, приготовленные таким образом, обеспечивают фотостабильность соединению формулы 1.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22