



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37240 (13) C2

(51) 7 A61K9/14, 9/72, 47/12, B01J2/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СТАБІЛЬНОЇ КРИСТАЛІЧНОЇ ФОРМИ ДЛЯ ТОНКОПОДРІБНЕНОЇ РЕЧОВИНИ В НЕАГЛОМЕРОВАНОМУ ВИГЛЯДІ ТА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ТОНКОПОДРІБНЕНИЙ ІП-РАТРОПІУМБРОМІД АБО ДИГІДРАТ ФУМАРАТУ ФОРМОТЕРОЛУ

(21) 96020711

(22) 25.08.1994

(24) 15.05.2001

(31) 9302777-9

(32) 27.08.1993

(33) SE

(86) PCT/SE94/00780, 25.08.1994

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) ТРОФАСТ Ева Анн-Крістін (SE), БРІГГНЕР
Ларс-Ерік (SE)

(73) АСТРА АКТІЕБОЛАГ (SE)

(56) ER, 0508969, A1, МПК5 А61К 9/72, 14.10.1992 р.

(57) 1. Способ обеспечения стабильной кристаллической формы тонкоизмельченного вещества в неагломерированном виде, причем это вещество имеет размер частиц менее 10 мкм, предусматривающий;

а) уменьшение частиц вещества до размера менее 10 мкм;

б) кондиционирование вещества парами воды контролируемым образом, и затем

с) высушивание кондиционированного вещества и выделение полученных частиц размером менее 10 мкм.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что тонкоизмельченное вещество находится в смеси со вторым мелкоизмельченным веществом.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, **отличающийся** тем, что стадию

б) выполняют в виде одноступенчатой процедуры или в виде многоступенчатой процедуры с применением различных комбинаций относительной влажности/температуры.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что вещество представляет собой отдельное лекарственное вещество или комбинацию лекарственного вещества и добавки.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что вещество выбрано из группы, состоящей из формотерола, салметерола, салбутамола, бамбутерола, тербуталина, фенотерола, кленбутерола, прокатерола, битолтерола, броксатерола, ипратропиумбромида, будесонида, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидрокси-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-диона, флутиказона, беклометасона, типредана, мометасона, и фармацевтически приемлемых сложных эфиров,

солей и сольватов этих веществ и сольвата таких эфиров или солей.

6. Способ по п. 5, **отличающийся** тем, что вещество выбрано из группы, состоящей из фумарата формотерола, ксинафоата сальметерола, сульфата салбутамола, гидрохлорида бамбутерола, сульфата тербуталина, гидробромида фенотерола, гидрохлорида кленбутерола, гидрохлорида прокатерола, мезилата битолтерола, пропионата флутиказона, дипропионата беклометасона и сольвата любого из них.

7. Способ по п. 4, **отличающийся** тем, что добавка выбрана из группы, состоящей из лактозы, глюкозы, фруктозы, галактозы, трегалозы, сахарозы, мальтозы, рафинозы, мальтита, мелецитозы, крахмала, ксилита, маннита, миоинозита и гидрата любого из них, и аминокислоты.

8. Способ по п. 4, **отличающийся** тем, что добавка выбрана из группы, состоящей из лактозы и маннита и гидрата любого из этих соединений.

9. Способ по п. 4, **отличающийся** тем, что добавка выбрана из группы, состоящей из усилителя действия, антиоксиданта и буферной соли.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что добавка представляет собой усилитель действия, выбранный из группы, состоящей из щелочной соли жирной кислоты, тауродиокси-4-прегнена, таурохолатата натрия, лецитина, гликохолатата натрия, таурохолатата натрия и октилглюкопиранозидата.

11. Способ по любому из пп. 1-4, **отличающийся** тем, что вещество является смесью веществ, выбранной из смесей формотерол/лактоза, салбутамол/лактоза, будесонид/лактоза, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидрокси-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион/маннит, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидрокси-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион/лактоза.

12. Способ по любому из пп. 1-4, **отличающийся** тем, что вещество является смесью веществ, выбранных из смесей дигидрат фумарата формотерола/лактоза, сульфат салбутамола/лактоза и сульфат тербуталина/лактоза.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что стадию б) проводят при температуре 0-100°C и относительной влажности приблизительно 35% РН.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что стадию b) проводят при температуре между 10 и 50°C.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся** тем, что стадию b) проводят при относительной влажности более 50% RH.
16. Способ по п. 15, **отличающийся** тем, что стадию b) проводят при относительной влажности более 75% RH.
17. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что вещество содержит лекарственное средство и добавку в соотношении между 1:1 и 1:500.

18. Композиция, содержащая тонкоизмельченный ипратропиумбромид или дигидрат фумарата формотерола, каждый из которых может быть в смеси с лактозой, причем это соединение или смесь, при обработке содержащей воду паровой фазой, выделяет тепло в количестве менее 0,5J/g.

19. Композиция по п. 18, включающая в себя дигидрат фумарата формотерола.

20. Композиция по п. 19, включающая в себя дигидрат фумарата формотерола и лактозу.

Данное изобретение касается способа обеспечения тонкоизмельченного вещества или смеси веществ, которые могут производиться, храниться и использоваться с сохранением аэродинамических свойств, необходимых для ингаляции такого вещества или смеси веществ, и которые имеют улучшенные физико-химические свойства в сухом состоянии, облегчая тем самым техническое манипулирование, и значительно повышают медицинскую ценность готовой лекарственной формы.

В настоящее время имеется несколько эффективных лекарственных средств, пригодных для лечения больных астмой или другими респираторными нарушениями. Было признано, что эти лекарственные средства должны вводиться посредством ингаляции, когда это возможно. Идеальной системой для доставки ингалируемых лекарственных средств был бы благоприятный для пользователя и окружающей среды многодозовый ингалятор, дающий точные дозы стабильной готовой лекарственной формы с хорошим аэродинамическим поведением частиц.

В течение нескольких последних лет часто демонстрировался факт, что правильный выбор наиболее подходящей кристаллической модификации может сильно влиять на клинические результаты, получаемые от предоставляемого химического вещества. Химическая и физическая стабильность твердого вещества в конкретной дозированной форме может быть улучшена предоставлением этого вещества (веществ) в подходящей кристаллической форме. Фазовые трансформации твердого состояния вещества в дозированной форме могут сильно изменять фармацевтические свойства готовой лекарственной формы. Фаза твердого состояния вводимого вещества (веществ) может влиять на такие важные факторы, как биодоступность и физико-химическая стабильность (удельная площадь поверхности, размер частиц и т.д.). Химическая стабильность в твердом состоянии и гигроскопичность часто тесно связаны с кристаллическостью.

Трансформации твердого состояния могут происходить во время механической обработки, например, измельчения. В процессе тонкого измельчения твердых веществ разрушение или активация кристаллической структуры часто ведут к нарушениям различной степени в результате об-

разования дефектов или аморфных участков. Такие участки зачастую более чувствительны к внешним воздействиям, например, к влаге. Необходимо разработать условия, при помощи которых различные формы вещества могут быть превращены в единую стабильную форму для устранения тем самым различий в свойствах твердого состояния и вытекающих из этих различий различных физико-химических и фармацевтических свойств.

Увеличивающееся производство и применение тонкоизмельченных порошков в фармацевтической промышленности выдвинуло на первый план необходимость надежных способов для оценки их физико-химических свойств и технического манипулирования. На смешивание липких порошков будут влиять силы, действующие между частицами одного и того же типа, а также силы, действующие между частицами разных типов. Поскольку тонкоизмельченные порошки агломерируют, смесь часто будет неомогенной, в частности, меньший в количественном отношении компонент будет обнаруживать искаженное распределение. Одной из причин могло бы быть то, что агломераты меньшего компонента не полностью диспергированы на составляющие их частицы; см. далее Chem.Eng. (1973), 12 - 19. Таким образом, липкие порошки очень трудно смешивать до гомогенной смеси с большой точностью, особенно, если один компонент присутствует лишь в виде небольшой фракции.

Вещества часто получают в аморфном состоянии или в метастабильном кристаллическом состоянии при сушке распылением, лиофилизации, резком охлаждении растворителем или при использовании контролируемого осаждения, когда могут быть получены как кристаллические, так и аморфные формы. Применение аморфной формы или метастабильной кристаллической формы часто ограничено вследствие термодинамической нестабильности этих форм. Поэтому желательно превращение аморфной или метастабильной кристаллической формы в более стабильное кристаллическое состояние. Для кристаллических веществ стадия операции уменьшения будет давать аморфные участки частиц, делая частицы более чувствительными к влаге и химической деградаци. Данное изобретение имеет дело с такими физическими изменениями или, что более важно, предупреждает их, и рассматривает средства, при

помощи которых можно управлять этими явлениями твердого состояния.

Перегруппировка или кондиционирование водорастворимого вещества, аморфного или частично аморфного, с применением растворителя, такого как этанол, ацетон или т.п., была описана в Eur. Pat. Appl. EP 508 969, где применяли одиночные соединения. Однако, этот способ не применим для некоторых веществ, содержащих кристаллизационную воду, т.к. органические растворители будут устранять эту воду, значительно изменяя тем самым свойства вещества. Было понято, что водорастворимые вещества нельзя кондиционировать водой с сохранением распределения частиц тонкоизмельченного вещества в неповрежденном виде.

Ссылки:

Amorphous-to-Chrystalline Transformation of Sucrosc. *Phar. Res.*, 7(12), 1278 (1990), J.T. Carstensen and K. van Scoik Effect of Surface Characteristics of Theophylline Anhydrate Powder on Hygroscopic Stability, *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 606 (1990), M. Otsuka et al. Process for Conditioning of water Soluble Substances, Eur. Pat. App. 508969, J. Trofast et al. The molecular basis of moisture effect on the physical and chemical stability of drugs in the solid state, *Int. J. Pharm.* 62 (1990), 87-95, C. Ahlneck and G. Zografi.

Целью данного изобретения является создание способа обеспечения тонкоизмельченного вещества или смеси веществ, которые могут производиться, храниться и использоваться с сохранением аэродинамических свойств, требуемых для ингаляции такого вещества или смеси веществ, посредством кондиционирования этой смеси в регулируемом процессе и облегчения тем самым технического манипулирования и значительного повышения медицинской ценности применяемой готовой лекарственной формы.

Целью данного изобретения является создание надежного способа для обеспечения стабильной кристаллической формы тонкоизмельченного вещества или смеси веществ, которые могут производиться, храниться и использоваться с сохранением аэродинамических свойств, требуемых для ингаляции такого вещества или смеси веществ. Способ в соответствии с данным изобретением предусматривает следующие стадии:

a) в случае смеси веществ, приготовление гомогенной смеси этих веществ;

b) тонкое измельчение, прямое осаждение или уменьшение любым стандартным способом вещества или смеси веществ до размера частиц, требуемого для ингаляции, причем размер частиц менее 10 мкм;

c) иногда приготовление гомогенной смеси целевых веществ, в случае, когда каждое вещество было представлено из стадии b) в виде отдельных тонкоизмельченных частиц;

d) кондиционирование указанного вещества или смеси веществ обработкой содержащей воду паровой фазой регулируемым способом; и

e) высушивание.

Стадию кондиционирования проводят обработкой содержащей воду паровой фазой. Эта содержащая воду паровая фаза представляет собой водную паровую фазу, в которой присутствует или

не присутствует паровая фаза какого-либо органического растворителя.

Стадию кондиционирования проводят при комбинировании температуры/относительной влажности, которое понижает температуру стеклования участвующих веществ ниже температуры процесса. Температурой стеклования (T_g) является температура, при которой подвижность аморфного материала подвергается изменениям от неподвижного стекловидного состояния до подвижного каучукоподобного состояния (фазовый переход).

Кондиционирование обычно проводят при температуре между 0 и 100°C, предпочтительно между 10 и 50°C. По практическим причинам кондиционирование часто выполняют при температуре окружающей среды. Относительную влажность (RH), при которой проводят кондиционирование, выбирают таким образом, что происходит фазовый переход, в основном более 35%, предпочтительно более 50% RH и наиболее предпочтительно более 75% RH. На время кондиционирования значительно влияет размер одновременно обрабатываемой порции, относительная влажность и укупорка и т.д. и оно может длиться от минут до дней.

Конечная готовая лекарственная форма может также включать в себя различные добавки, например, вещество, усиливающее поглощение фармакологически активного лекарственного средства в легком. В качестве усилителей поглощения можно применять любое из ряда соединений, которые усиливают поглощение через слой эпителиальных клеток, выстилающих альвеолы легкого, в ближайшую сосудистую сеть. Среди веществ с известными усиливающими поглощение свойствами находятся поверхностно-активные вещества (сурфактанты), такие как щелочные соли жирных кислот, тауродицигидрофузидат натрия, лецитины, гликохолат натрия, таурохолат натрия, октилглюкопиранозид и др.

Другими добавками в готовой лекарственной форме могут быть носители, разбавители, антиоксиданты, буферные соли и т.п., которые должны обрабатываться в соответствии со способом данного изобретения.

Точность и воспроизводимость доз часто не бывает достаточной при использовании очень малых доз в устройстве для ингаляции. Поэтому очень сильные лекарственные средства можно разбавлять носителем для получения количества порошка, достаточного для достижения надежной и воспроизводимой дозы. Таким носителем могут быть углеводы, такие как лактоза, глюкоза, фруктоза, галактоза, трегалоза, сахароза, мальтоза, рафиноза, мальтит, мелецитоза, крахмал, ксилит, маннит, миоинозит и т.п. и их гидраты, предпочтительно лактоза и маннит, и аминокислоты, такие как аланин, бетаин и т.п.

Более крупные частицы, имеющие размер более 10 мкм, также можно кондиционировать при помощи способа в соответствии с данным изобретением.

Настоящее изобретение может быть применено например к следующим фармацевтически активным веществам:

Формотерол (например, в виде фумарата) и салметерол (например, в виде ксинафоата) являются высокоизбирательными длительно действующими β_2 -адренергическими агонистами, обладающими бронхоспазмолитическим действием, и эффективны в лечении обратимых связанных с закупоркой легочных недомоганий разного происхождения, в частности, астматических состояний. Салбутамол (например, в виде сульфата), бамбутерол (например, в виде гидрохлорида) тербуталин (например, в виде сульфата), фенотерол (например, в виде гидробромида), кленбутерол (например, в виде гидрохлорида), прокатерол (например, в виде гидрохлорида), битолтерол (например, в виде мезилата) и броксатерол представляют собой высокоизбирательные β_2 -адренергические агонисты и ипратропиумбромид представляет собой антихолинергический бронходилататор (бронхорасширитель). Примерами противовоспалительных глюкокортикоидов являются будесонид, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидроксид, 16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион, флутиказон (например, в виде эфира пропионовой кислоты), беклометазон (например, в виде эфира дипропионовой кислоты), типредан, мометасон и т.п. Некоторые из этих соединений могут быть в форме фармацевтически приемлемых сложных эфиров, солей, сольватов, таких как гидраты, или сольватов таких эфиров или солей.

Предпочтительными веществами, к которым должно применяться это изобретение, являются сульфат тербуталина, сульфат салбутамола, гидробромид фенотерола, ипратропиумбромид, гидрохлорид бамбутерола, фумарат формотерола и ксинафоат салметерола и их сольваты, в частности, их гидраты.

Наиболее предпочтительной смесью веществ, к которой применимо данное изобретение, является смесь формотерол (в виде дигидрата фумарата формотерола)/лактоза (моногидрат), хотя тот же принцип может быть применен к комбинациям, таким как салбутамол (в виде сульфата салбутамола)/лактоза, тербуталин (в виде сульфата тербуталина)/лактоза, ипратропиумбромид/лактоза, будесонид/лактоза, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидроксид-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион/маннит, (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидроксид-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион/миоинозит и (22R)-6 α , 9 α -дифтор-11 β , 21-дигидроксид-16 α , 17 α -пропилметилendioкси-4-прегнен-3,20-дион/лактоза. Когда один из этих компонентов почти нерастворим в воде, можно использовать органический растворитель в качестве кондиционирующего агента для одного соединения и пары воды в качестве кондиционирующего агента для другого соединения в стадии кондиционирования. В этом случае кондиционирование можно проводить в виде двухступенчатой процедуры, в которой первой стадией является кондиционирование с органическим растворителем, а второй стадией является кондиционирование парами воды; или наоборот.

Перегруппировка или кондиционирование вещества или смеси веществ, аморфных или частично аморфных, предусматривает обработку вещества (веществ) содержащей воду паровой фазой в регулируемом процессе. Эту стадию конди-

ционирования следует проводить в определенных условиях с контролируемой и регулируемой влажностью или с применением реактора колонного типа, использующего инертный газ и/или пары органического растворителя, содержащие требуемое количество паров воды. Укупорка вещества или смеси веществ влияет на требуемое для кондиционирования время, а также на результат кондиционирования. Склонность к слеживанию влияет на число и размер частиц. В случае смеси веществ обычно выгодно смешивать эти вещества перед стадией измельчения (микронизации) для обеспечения гомогенной смеси при использовании низких отношений между лекарственным средством и добавкой.

При помощи данного изобретения можно кондиционировать два или более веществ в одном и том же процессе с сохранением распределения частиц, что является большим преимуществом с технической точки зрения.

Отношение между веществами в смеси веществ равно 1:1 - 1:1000, предпочтительно 1:1 - 1:500, и наиболее предпочтительно 1:1 - 1:200, в случае, когда одно вещество является фармакологически активным веществом, а другое добавкой.

Размер частиц тонкоизмельченных (мелкозернистых) веществ должен быть одинаковым перед стадией кондиционирования и после нее, как измерено различными инструментами, такими как определитель размера Malvern Master Sizer, счетчик Коултера или микроскоп.

Крайне важно также, чтобы полученные частицы имели точно определенный размер и определенное распределение, а также имели небольшие вариации от порции к порции в результате кондиционирования для получения агломератов, которые будут полностью распадаться на первичные частицы в применяемом ингаляторе.

Целью данного изобретения является обеспечение надежного способа, предусматривающего удобное и воспроизводимое приготовление готовой лекарственной формы одного лекарственного средства или комбинации лекарственного средства и добавки, предпочтительно комбинации фумарат формотерола/лактоза.

Для такого материала, как формотерол/лактоза, когда T_g (температура стеклования, температура, при которой подвижность аморфного вещества подвергается изменениям от неподвижного стекловидного состояния до подвижного каучукоподобного состояния) или чувствительность к воде заметно отличаются для лекарственного вещества и добавки, способ можно проводить в виде двух последовательных стадий, т.е. путем кондиционирования одного вещества при одной комбинации температуры/RH с последующим кондиционированием при более высоких температуре/RH для второго вещества.

Стадию смешивания предпочтительно выполняют перед стадией измельчения для обеспечения однородности содержимого или в одной стадии с применением шаровой вибромельницы, как описано в I.Kryger и J.A.Hersey в Jnt. J. Pharm. 6, 119 - 129 (1980). Можно также смешивать вещества после измельчения или после того, как каждое вещество было кондиционировано.

В некоторых случаях можно применять инфракрасную спектроскопию для исследования превращения аморфной формы или частично кристаллической формы в стабильную кристаллическую форму. Другие пригодные для этого способы включают метод БЭТ (Брунауэра-Эммета-Теллера) адсорбции газов, порошковый метод рентгеноструктурного анализа, изотермической микрокалориметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Мы нашли, что метод БЭТ адсорбции газов и изотермическая микрокалориметрия являются наилучшими способами для различения различных форм тестируемых соединений.

При агломерации вещества или смеси веществ и применении их в таком виде обнаружено снижение приблизительно на 70 -80% количества вдыхаемых частиц при высокой влажности. Неожиданно было обнаружено, что наблюдается снижение только приблизительно на 25 - 30% при кондиционировании вещества или смеси веществ (при 50% RH для смеси фумарат формотерола/лактоза) перед агломерированием и экспонированием при высокой влажности. После дальнейшего кондиционирования при 75% RH наблюдается падение только на 5 - 10% пригодных для вдыхания частиц. При этом нет различий в распределении частиц, как показывают измерения прибором Malver, перед и после кондиционирования при 75% RH. Если кондиционирование проводят с агломерированным продуктом, то распределение частиц значительно хуже и готовая лекарственная форма неприменима в устройстве для ингаляции.

Экспериментальная процедура

Изобретение относится к следующей процедуре:

1. Смешивание лекарственного вещества с добавкой в определенном соотношении.

2. Измельчение смеси.

3. Кондиционирование при комбинации температура/относительная влажность, которая снижает температуру стеклования участвующих веществ ниже температуры процесса. Температура стеклования (T_c) представляет собой температуру, при которой подвижность аморфного материала подвергается изменениям от неподвижного стекловидного состояния до подвижного каучукоподобного состояния.

4. Высушивание сухим азотом или воздухом или в вакууме.

Примеры

Далее изобретение иллюстрируется, но не ограничивается следующими ниже примерами в соответствии с описанной экспериментальной процедурой. Измеряли несколько порций (серий) каждого вещества или смеси веществ. Данные представлены в виде сравнения количества тепла (J/g), отдаваемого некондиционированными и кондиционированными веществами при воздействии на них содержащей воду паровой фазой. Эксперименты проводили с применением Монитора термической активности (Thermal Activity Monitor) 2277(Thermometrics AB, Sweden).

Пример 1.

Сульфат салбутамола (25%)/лактоза (75%)

Кондиционирование при относительной влажности (RH)	50-60 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	5-8
Кондиционированное вещество (J/д)	< 0,5

Пример 2.

Ипратропиумбромид (6%)/лактоза (94%)

Кондиционирование при относительной влажности (RH)	50-60 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	6-8
Кондиционированное вещество (J/g)	< 0,5

Пример 3.

Дигидрат фумарата формотерола

Кондиционированный при относительной влажности (RH)	75 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	6
Кондиционированное вещество (J/g)	< 0,5

Пример 4.

Лактоза (см. Фиг. 1)

Кондиционированная при относительной влажности (RH)	50 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	10-14
Кондиционированное вещество (J/g)	< 0,5

Пример 5.

Меллецитоза

Кондиционированная при относительной влажности (RH)	50 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	12
Кондиционированное вещество (J/g)	< 0,5

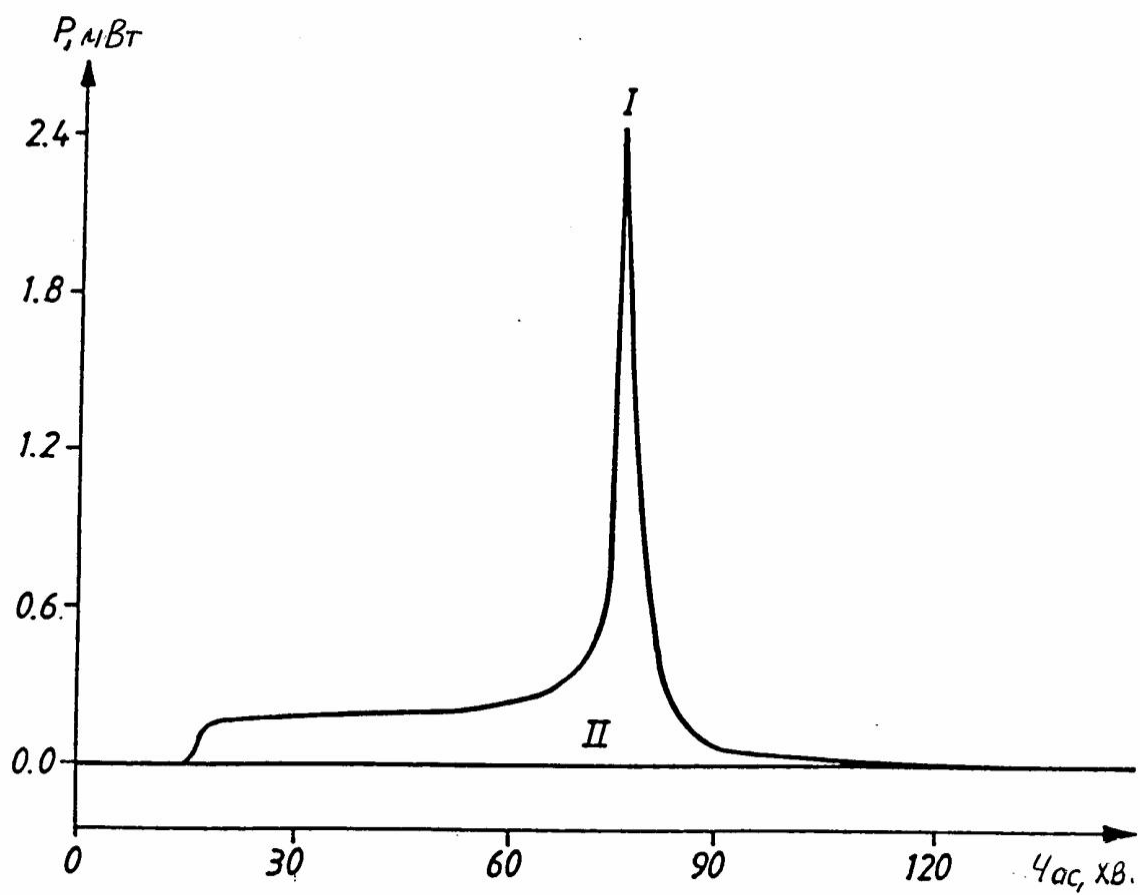
Пример 6.

Дигидрат фумарата формотерола (2%)/лактоза (98%)

Кондиционирование при относительной влажности (RH)	50 % RH
Некондиционированное вещество (J/g)	10-14
Кондиционированное вещество (J/g)	< 0,5

Во время перекристаллизации выделяется большое количество тепла и при помощи мониторинга калориметрического сигнала пробу проверяли на содержание аморфного вещества.

На чертеже показана измельченная лактоза до (I) и после (II) кондиционирования. Таким образом, полная кристалличность была получена во время кондиционирования согласно данному изобретению.



Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

