



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32512 (13) C2

(51) 6 C07D473/04, 473/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ КСАНТИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(20) 93101139, 16.03.1993

(21) 5001584/SU

(22) 27.12.1990

(24) 15.02.2001

(31) 8929208 0

(32) 27.12.1989

(33) GB

(86) PCT/GB90/02027, 27.12.1990

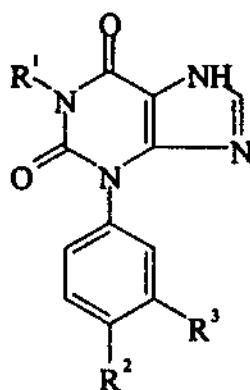
(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Новерола Армандо Вера (ES), Сото Хосе Ма-
нуель Прієто (ES), Маурі Хасінто Морарес (ES),
Гріствуд Роберт В. (GB)

(73) АЛМІРАЛЛ ПРОДЕСФАРМА С А (ES)

(56) Европейский патент № 0001735, кл.
C07D473/06, опубл. 1979

(57) 1 Производные ксантина общей формулы (I)



, (I)

где R¹ представляет собой прямую или разветвленную цепь алкил-, алкенил- или алкинильной группы из 3–6 атомов углерода,

R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и каждый представляет собой водород или галоген, или метил-, метокси-, нитро- или трифторметильную группу, или R² и R³ вместе образуют метилendioкси- или этилендиокигруппу, при условии, что R² и R³ оба не являются водородом,

или их фармацевтически приемлемые соли с основанием щелочного металла или азотсодержащим органическим основанием, обладающие свойствами ингибирования фосфодиэстеразы типа IV

2. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 1, где R¹ представляет собой n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил или n-гексил.

3. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 1 или 2, где R², R³ одинаковые или различные и каждый представляет собой водород, фтор, хлор, бром, метоксигруппу или R² и R³ вместе образуют метилendioксигруппу

4. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 1, выбранные из группы:

1-н-пропил-3-(4-хлорфенил)-ксантин

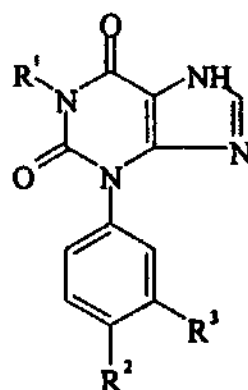
1-н-пропил-3-(3,4-дихлорфенил)-ксантин

1-н-бутил-3-(3-нитрофенил)-ксантин

1-н-бутил-3-(3-метоксифенил)-ксантин

1-н-гексил-3-(3,4-метилendioксифенил)-ксантин.

5. Способ получения производных ксантина общей формулы (I)



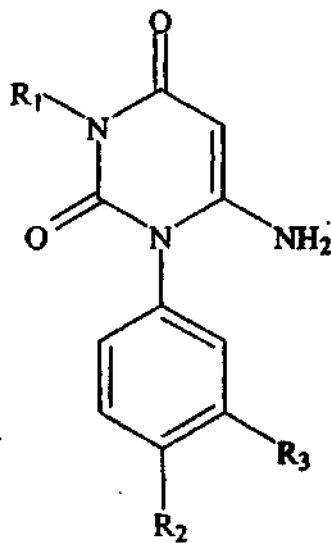
, (II)

где R¹ представляет собой прямую или разветвленную цепь алкил-, алкенил- или алкинильной группы из 3–6 атомов углерода,

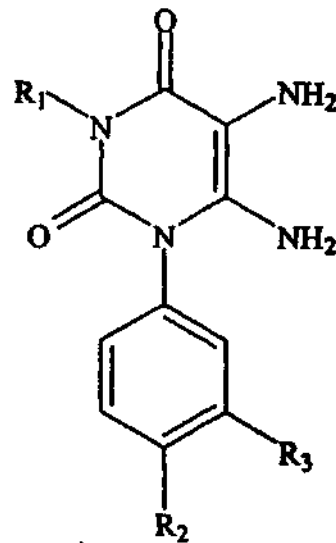
R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и каждый представляет собой водород или галоген, или метил-, метокси-, нитро- или трифторметильную группу, или R² и R³ вместе образуют метилendioкси- или этилендиокигруппу, при условии, что R² и R³ оба не являются водородом, или их фармацевтически приемлемые соли с основанием щелочного металла или азотсодержащим органическим основанием, отличающийся тем, что проводят нитрозирование 6-аминоурацила формулы (II)

(11) 32512 (13) C2

(19) UA

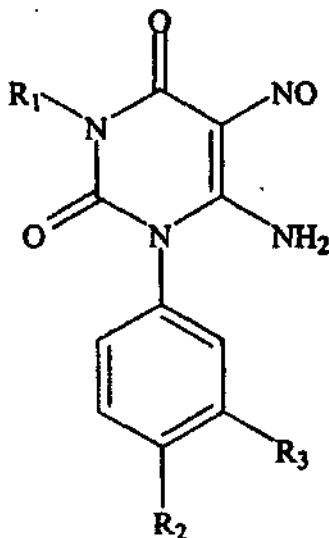


(II)



(IV)

где R_1 , R_2 , R_3 определены выше и восстанавливают полученный 6-амино-5-нитрозурацил формулы (III)



(III)

где R_1 , R_2 , R_3 определены выше до соответствующего амина формулы (IV)

где R_1 , R_2 , R_3 определены выше, конденсируют последний с формамидом с получением соединения формулы (I), причем 6-амино-5-нитрозопроизводные и 5,6-диамин образуются *in situ*.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что 6-аминоурацил формулы (II) подвергают взаимодействию с нитритом натрия и муравьиной кислотой в избытке формамида и проводят восстановление полученного 6-амино-5-нитросоединения путем добавления к реакционной смеси дитионита натрия.

7. Способ по п. 5 или 6, отличающийся тем, что полученный ксантин формулы (I) выделяют в виде соли щелочного металла азотсодержащего органического основания

8. Фармацевтическая композиция для лечения состояний, требующих ингибирования фосфодиэстеразы IV типа, содержащая активное начало, представляющее собой производное ксантина и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что в качестве производного ксантина она содержит соединения общей формулы (I) или их соли по любому из пп. 1–4 в эффективном количестве.

Изобретение касается новых терапевтически пригодных ксантиновых производных, способов получения их и лекарственных составов, содержащих указанные производные.

Известно, что циклический аденозинмонофосфат (АМФ, циклический нуклеотид) является важным переносчиком клеточной функции и при увеличении его внутриклеточной концентрации (например, за счет воздействия аденилатциклазы) вызываются такие эффекты, как плавное мышечное сокращение, сердечное возбуждение и угнетение секреторных клеток

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – ферменты, ответственные за разрушение циклических нуклео-

тидов и подобных возбудителей нуклеотидциклаз; ФДЭ – ингибиторы также повышают уровни циклических АМФ и являются, таким образом, эффективными бронхорасширителями, сосудорасширяющими, сердечными стимуляторами и т.д.

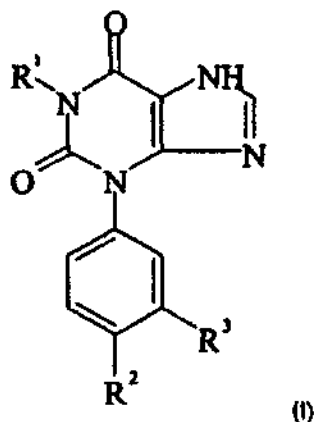
Много ксантиновых производных – таких как теофиллин, – описанных как ФДЭ-ингибиторы, имеют недостаточную избирательность против различных типов ФДЭ, что вызывает нежелательный побочный эффект при применении теофиллина человеком.

Известно, по меньшей мере, 7 различных типов ФДЭ-ферментов. Ингибирование ФДЭ III (циклический гуанозинмонофосфат ингибирован-

ный, большое сходство с циклическим аденозин-монофосфатферментом, см Reeves et al, 1987, Biochem J, 241, 535, повышает внутриклеточные концентрации циклического аденозинмонофосфата и вызывает специфическое сердечное возбуждение. Избирательное ингибирование ФДЭ IV (в частности, циклический АМФ-фосфодиэстераза, см Reeves et al, 1987), с другой стороны, повышает внутренние концентрации циклического аденозинмонофосфата, и вырабатываются отклики, связанные с этими повышениями, но без непосредственного проявления сердечного возбуждения. Так, избирательное ФДЭ IV ингибирование является полезным при лечении болезней, которым не свойственно проявление сердечного возбуждения (например, астма).

Мы неожиданно обнаружили, что ксантиновые производные с замещенной фенильной группой в положении 3 и цепью из 3-6 углеродных атомов в положении 1, эффективно ингибируют тип IV ФДЭ и являются более слабыми ингибиторами типа III - фермента, и с учетом этого они полезны при лечении болезни, не вызывающей непосредственно сердечного возбуждения.

Новые ксантиновые производные настоящего изобретения - соответствующие соединения общей формулы



где R¹ - прямая или разветвленная цепь алкил-, алкенил- или алкинил- группы, содержащая от 3 до 6 (преимущественно 3 или 4) углеродных атомов,

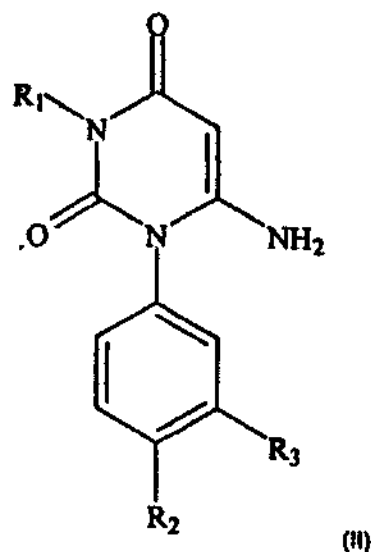
R² и R³ - (каждый) представлены водородом или галогеном, или метил-, метокси-, нитро- или трифторметил- группой, или

R² и R³ - (вместе) образуют метилendioкси- или этилендиокигруппу, при условии, что R² и R³ (оба) не являются водородом, и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, образованные с основанием щелочного металла или азотсодержащим органическим основанием.

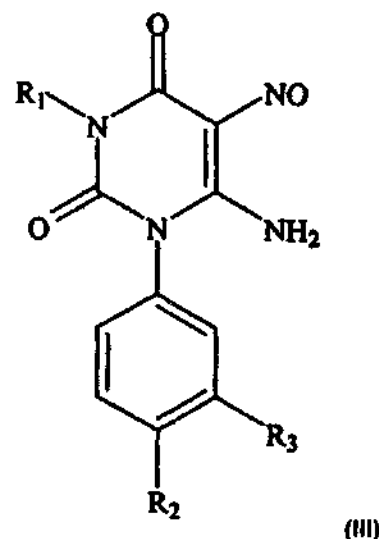
Предпочтительны те соединения общей формулы I, в которых R¹ представляет собой алкил-группу или те, где R¹ представлены н- или изопропилом, н-, изо- или трет-бутилом или н-гексил-группой, R² и R³ могут быть одинаковыми или различными заместителями и представлены водородом или галогеном (например, F, Cl или Br), или метокси-группой, или R² и R³ (вместе) представлены метилendioкси-группой. Наибольший интерес представляют

1-н-пропил-3-(4-хлорфенил)-ксантин,
1-н-пропил-3-(3,4-дихлорфенил)-ксантин,
1-н-бутил-3-(3-нитрофенил)-ксантин,
1-н-бутил-3-(3-метоксифенил)-ксантин и
1-н-гексил-3-(3,4-метилendioксифенил)-ксантин

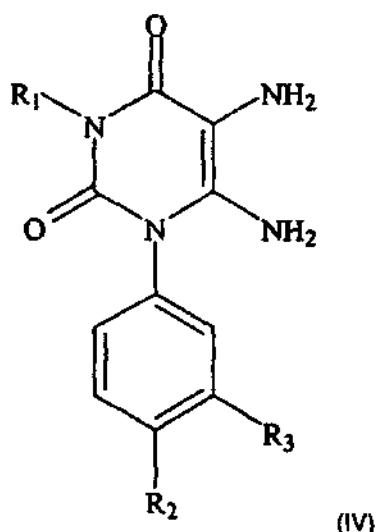
Согласно следующему аспекту настоящего изобретения, ксантиновые производные могут быть получены из соответствующих 6-аминоурацилов общей формулы



(где R¹, R² и R³ соответствуют указанному выше) нитрозированием, преимущественно, с нитритом натрия и муравьиной кислотой в избытке формиде, предпочтительно при температуре 40-80°C. При этом образуется соответствующее 5-нитрозо-производное общей формулы (III)



(где R¹, R² и R³ соответствуют указанному выше)
К реакционной смеси затем медленно прибавляют восстановитель (такой, как дитионит натрия) - преимущественно, при температуре 90-120°C. Восстановление 5-нитрозо-группы приводит к получению соответствующего 5,6-диаминопроизводного общей формулы (IV)



(где R_1 , R_2 и R_3 соответствуют указанному выше), которое затем реагирует с формамидом, обычно при температуре 170–190°C, с получением ксантинового производного общей формулы I, выделяемого затем известными способами

Термин "известные способы", используемый в данном описании и в формуле заявки, имеет в виду способы, до этого применявшиеся или описанные в литературе

При взаимодействии производного 6-аминоурацила II и нитрита натрия должен применяться избыток муравьиной кислоты – предпочтительно, по меньшей мере, два моля муравьиной кислоты на моль производного 6-аминоурацила

Хотя соединения III и IV, последовательно образующиеся в ходе процесса, могут быть выделены, получение производных ксантина общей формулы I преимущественно ведут в одну стадию без выделения промежуточных продуктов III и IV

Производные 6-аминоурацила общей формулы II могут быть получены из соответствующих N,N-дизамещенных мочевины известными способами, например, V Papesch and E F Sehroeder, J Org Chem 16 1879–90 1951)

Ксантиновые производные общей формулы I, полученные описанными выше способами, могут быть очищены с использованием известных способов, например, перекристаллизацией из органического растворителя (например, метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, диоксан или этилацетат)

Ксантиновые производные общей формулы I могут быть переведены в фармацевтически приемлемые соли щелочных металлов или азотсодержащих органических оснований, причем образование солей проводят взаимодействием при температуре 40–100°C соединения общей форму-

лы I с гидроксидом щелочного металла или азотсодержащим органическим основанием – с использованием в качестве растворителя, например, воды, метанола, этанола

Испытание, используемое для определения ФДЭ IV ингибиторной активности и селективности, основано на наблюдениях, сообщенных Гривудом и Суэном. Эффекты реолипрама в желудочках морской свинки *in vitro*. Признаки неожиданного синергизма с SK&F 94120 Br. J. Pharmacol, 87, 91P, 1985) о том, что в выделенных желудочках морских свинок избирательные к ФДЭ III ингибиторы (например, SK&F 94120) создают положительный инотропический ответ, тогда как ФДЭ IV ингибиторы (например, ролипрам) не дают эффекта. Имеется также синергистическое взаимодействие между селективными ингибиторами ФДЭ III и ФДЭ IV в желудочке морской свинки. Предлежание желудочка морской свинки с концентрацией ингибитора ФДЭ III повышает чувствительность при применении ингибитора ФДЭ IV, который, при последующем введении, будет вызывать положительный инотропический эффект

Методика испытания следующая: были умерщвлены самцы морских свинок весом 400–600 г, удалены их сердца и с правой стороны были высечены 2 желудочных препарата 3 (размером 1 см x 1 мм). Затем они были помещены в ванны, содержащие модифицированный Krebs-Henseleit раствор следующего состава (мМ): NaCl 118, NaHCO₃ 25, Глюкоза 11, KCl 5,4, CaCl₂ 2,5; NaH₂PO₄ 1,2 и MgCl₂ 0,8

Физиологический буфер поддерживался при 37°C и постоянно продувался 95% O₂ (5% CO₂ об/об)

Препараты были помещены под 1 г остаточного натяжения и электрически возбуждены к сокращению при 1 Гц (сила возбуждения измерялась с применением датчика изометрической силы)

Препараты были выдержаны в течение 60 минут, причем в течение каждые 15 минут они промывались свежим буфером

Концентрация селективного ФДЭ III ингибитора (например, амринона, приводящая почти к 100% увеличению отмеченного напряжения) была затем добавлена в ванну с одним препаратом с целью повышения чувствительности ингибиторов ФДЭ IV. Другой препарат оставался необработанным (с целью определения ингибиторной активности ФДЭ III) и спустя 10 минут, исследуемые соединения были добавлены в ванны с препаратами в увеличенных концентрациях, эффекты в обоих препаратах измерялись как процент увеличения проявляющегося напряжения. Были рассчитаны концентрации, приводящие к 50-процентному увеличению, – EC₅₀

Таблица 1

Соединение	Полоски правого желудочка морской свинки нечувствительные (EC ₅₀ μM)	Полоски правого желудочка морской свинки чувствительные (EC ₅₀ μM)
Теофиллин	1000	1516
A	>100	8,9
B	>100	7
1	>100	1,6
2	>100	0,1

Соединение	Полоски правого желудочка морской свинки нечувствительные (EC ₅₀ μM)	Полоски правого желудочка морской свинки чувствительные (EC ₅₀ μM)
5	>100	0,9
9	>100	0,2
10	>100	0,4
12	>100	1,3
18	>100	0,2
20	>100	0,3
21	>100	1,2
36	>100	1

См. структуры в таблице 2.

Соединение А – 1-метил-3-фенилксантин, известное вещество

Соединение В – 1-пропил-3-фенил-8-метилксантин, известное вещество

Как следует из таблицы 1, новые ксантиновые производные настоящего изобретения более активны и селективны к ФДЭ-IV относительно ФДЭ III, чем ксантиновые производные, в которых R¹ и R³ представлены метил-группами (т.е. теофиллин) и более активны к ФДЭ IV, чем производные, в которых R³ представлен незамещенной фенил-группой (соединения А и В)

Соединения по этому изобретению являются бронхорасширителями и проявляют противовоспалительную и антиаллергенную активность и поэтому используются для лечения аллергено-воспалительных заболеваний – таких как астма (заболевание, приводящее к нарушению дыхания)

Указанные соединения имеют также сосудорасширяющую активность, и поэтому могут применяться для лечения ангины, гипертонии, сердечной недостаточности и обширного инфаркта. Кроме того, соединения используются для лечения других состояний, когда ингибирование ФДЭ типа IV является полезным, – таких как депрессия, склероз, ревматические и другие воспалительные заболевания, паралич, отклонения при прививках и другие заболевания

В сферу действия настоящего изобретения включены также лекарственные составы, содержащие в качестве активного компонента, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I или его фармацевтически пригодную соль (как указано выше), в смеси с лекарственно приемлемым носителем или разбавителем. Предпочтительны составы, приготовленные в виде, пригодном для приема внутрь, в формах аэрозольного, наружного или подкожного введения

Лекарственно-пригодные носители или разбавители, которые смешиваются с активным соединением (или соединениями) или солями этих соединений, применяемые для получения составов настоящего изобретения, хорошо известны, и их выбор зависит от способа введения состава. Составы настоящего изобретения преимущественно предназначены для введения внутрь. В этом случае составы для орального введения могут иметь форму таблеток, капсул, ромбов или шипучих гранул или жидких составов – таких как эликсиры, сиропы или суспензии, причем любые из них, содержащие одно или более соединений изобретения, могут быть приготовлены способами, применяемыми в производстве

Разбавители, которые могут быть использованы для получения составов, включают все жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, с введением, если требуется, окрасивающих или вкусовых добавок. Таблетки или капсулы могут содержать 1–50 мг, а предпочтительнее 5–30 мг, активного ингредиента или эквивалентного количества его фармацевтически пригодной соли. Соединения также могут быть включены в состав пилюль, покрытых подходящими натуральными или синтетическими полимерами, известными в производстве, для поддержания необходимых характеристик, или смешаны с полимерами в форме таблеток с получением аналогичных характеристик

Жидкие составы, пригодные для использования внутрь, могут быть в форме растворов, суспензий и аэрозолей. Растворы могут быть водными или водно-спиртовыми, включающими растворенное соединение (или его соль) в смеси, например, с сахарозой или сорбитом в виде сиропа. Суспензии могут включать нерастворимую или микрокапсулированную форму активного соединения изобретения в смеси с водой или другими приемлемыми растворителями, а также с суспендирующим агентом или ароматизирующей добавкой

Составы для орального аэрозольного введения могут быть в виде растворов, суспензий или тонкоизмельченных (микроизмельченных) порошков, содержащихся в подходящем ингаляторе

Составы для внутримышечной инъекции могут быть приготовлены из растворимых соединений или их солей, которые могут быть (что не обязательно) высушены замораживанием и растворены в воде или подходящей для внутримышечной инъекции жидкости

При лечении людей дозы ксантиновых производных зависят от желаемого эффекта и продолжительности болезни. "взрослые" дозы обычно 1–100 мг в день. Вообще врач при лечении выбирает режим лечения, принимая во внимание возраст, тяжесть внутреннего состояния больного пациента

Следующие примеры иллюстрируют изобретение

Пример 1.

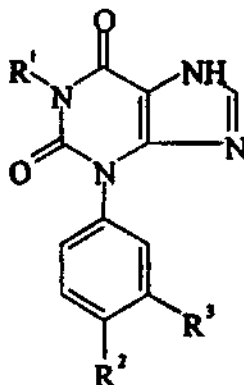
Смесь 1-(4-хлорфенил)-3-н-пропил-6-аминоурацила (28,0 г, 0,1 моль), муравьиной кислоты (15,1 мл, 0,4 моль) и нитрита натрия (7 г, 0,1 моль) в формамиде (600 мл) нагревали при 60°C в течение 10 минут. Температуру затем повысили до 100°C и в течение 10 минут добавили дитионит натрия (2,3 г, 0,013 моль). По окончании дозировки температуру повысили до 180°C, выдержали 30 минут, реакцион-

ную смесь охладили и экстрагировали хлороформом. Органический раствор был экстрагирован 2н водным раствором гидроксида натрия, промыт диэтиловым эфиром, подкислен 2н соляной кислотой (водным раствором) и экстрагирован хлороформом. Органические экстракты были промыты водой, высушены (Na_2SO_4) и в вакууме отогнан растворитель с получением в итоге 1-н-пропил-3-(4-хлорфенил)-

ксантина (19,5 г, выход 64,3%). После перекристаллизации из 90% этанола температура плавления = 233–234°C

Ксантиновые производные общей формулы I, приведенные в таблице 2, были получены согласно способу, описанному в примере 1, но с соответствующим заместителем в реагенте 6-аминоурациле

Таблица 2



Соед. №	R ¹	R ²	R ³	Темп. плавл., °C
1	HC ₃ H ₇	Cl	H	233-234
2	..	H	Cl	196-198
3	..	F	H	258-259
4	..	H	F	213-214
5	..	Br	H	228-229
6	..	CH ₃	..	227-229
7	CH ₃	224-226
8	..	OCH ₃	H	203-205
9	..	H	OCH ₃	203-205
10	NO ₂	224-228
11	CF ₂	159-161
12	..	Cl	Cl	231-232
13	..	F	F	231-232
14	..	OCH ₃	OCH ₃	248-249
15	Cl	266-268
16	HC ₄ H ₉	Cl	H	197-198
17	..	H	Cl	191-192
18	..	F	H	246-248
19	..	H	F	172-173
20	..	OCH ₃	H	197-200
21	..	H	OCH ₃	189-190
22	NO ₂	177-180
23	..	Cl	Cl	206-208
24	..	H	CF ₃	167-168
25	HC ₅ H ₁₁	Cl	H	180-183
26	Cl	211-212
27	HC ₆ H ₁₃	..	H	161-163
28	Cl	190-191(d)
29	изо-C ₄ H ₉	4	H	218-219
30	Cl	218-219
31	CH ₂ -CH=CH ₂	..	H	242-244
32	CH ₂ -C=CH	261-262
33	HC ₃ H ₇	O-CH ₂ -O	O-CH ₂ -O	225-227
34	HC ₄ H ₉	214-216
35	HC ₅ H ₁₁	218-219
36	HC ₆ H ₁₃	167-169
37	изо-C ₄ H ₉	247-248
38	HC ₃ H ₇	O-CH ₂ -CH ₂ -O	O-CH ₂ -CH ₂ -O	222-223
39	HC ₄ H ₉	180-18

Следующие примеры поясняют лекарственные составы согласно изобретению.

Пример 2.

100 000 капсул, содержащих (каждая) 20 мг 1-н-пропил-3-(4-хлор- или 3,4-дихлорфенил)-ксантина (активного ингредиента), были получены исходя из следующей рецептуры:

1-н-пропил-3-(4-хлор- или 3,4-дихлорфенил)-ксантин	2 кг
Моногидрат лакторы	11,7 кг
Кукурузный крахмал	1 кг
Коллоидный диоксид кремния	0,1 кг
Методика	

Указанные ингредиенты были просеяны через сито 60 меш, затем смешаны в подходящем смесителе и помещены в 100.000 желатиновых капсул

Пример 3.

1000 бутылок суспензии (емкость 150 мл), каждая из которых содержит 150 мг 1-н-бутил-3-(3-нитрофенил)-ксантина, были приготовлены следующим образом:

1-н-бутил-3-(3-нитрофенил)-ксантин	150 г
микросталлическая целлюлоза	1500 г
натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	900 г
70% водный раствор сорбита	33000 г
глицерин	4500 г
полисорбат 80	400 г
натриевая соль метил-п-гидроксibenзоата	240 г
пропил-п-гидроксibenзоат натрия	60 г
антипенный силикоксан	150 г
натриевая соль, сахарин	300 г
ароматизирующая добавка q.s.	
деминерализованная вода q.s.	150 литров
Методика	

К раствору метил-п-гидроксibenзоата натрия, пропил-п-гидроксibenзоата натрия и сахарного натрия в 30 литрах деминерализованной воды была добавлена эмульсия натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в глицерине. После перемешивания в течение часа была добавлена суспензия микросталлической целлюлозы в 60 литрах деминерализованной воды, а затем при перемешивании — раствор сорбита, полисорбат 80, 1-н-бутил-3-(3-нитрофенил)-ксантин и ароматизирующая добавка. Объем смеси был доведен до 125 литров деминерализованной водой и смесь пропущена через коллоидную мельницу. Был добавлен антипенный силикоксан и суспензия доведена до требуемого объема деминерализованной водой, а затем разлита в бутылки емкостью 150 мл с использованием соответствующей разливочной машины.

Пример 4.

20 000 бутылей раствора (емкостью 150 мл), каждая из которых содержит 150 мг 1-н-бутил-3-(3-метоксифенил)-ксантина, были приготовлены следующим образом:

1-н-бутил-3-(3-метоксифенил)-ксантин	3 кг
этанол	45 кг
70% водный раствор сорбита	1050 кг
натриевая соль сахарина	3 кг
натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	60 кг
ароматизирующая добавка q.s.	
деминерализованная вода q.s.	3 000 литров
Методика	

Раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в 1000 литрах воды и 5 кг этанола был добавлен к другому раствору, состоящему из 1-н-бутил-3-(3-метоксифенил)-ксантина в 40 кг этанола и 500 литрах воды, при температуре 50°C. Затем были добавлены раствор сорбита, натриевая соль сахарина и ароматизирующая добавка, после чего объем смеси был доведен до 3000 литров деминерализованной водой. После фильтрации раствор был расфасован в 150 мл-бутылки с применением соответствующей разливочной машины

Пример 5.

10 000 мылец, каждое из которых содержит 50 мг 1-н-гексил-3-(3,4-метилендиоксифенил)-ксантина, были приготовлены следующим образом:

1-к-гексил-3-(3,4-метилендиоксифенил)-ксантин	500 г
масло какао	19500 г

Было расплавлено масло какао и в нем суспендировано активное соединение. Смесь затем была разлита в соответствующие формы с применением мылец массой по 2,0 г.

Пример 6.

8 000 ингаляционных флаконов, каждый из которых содержит 100 мг 1-н-гексил-3-(3,4-метилендиоксифенил)-ксантина (активного соединения), были получены следующим образом:

1-н-гексил-3-(3,4-метилендиоксифенил)-ксантин	800 г
сорбитантриолеат	8 г
вода q.s.	160 литров
азот q/s. при давлении	7-8 кг/см ²

Микросталлическая суспензия, приготовленная из указанных ингредиентов, была помещена в ингаляционные флаконы в объеме 20 мл в каждый флакон с помощью разливочной машины при давлении азота 7-8 кг/см². Флаконы снабжены клапаном, который при каждом срабатывании выпускает 0,2 мл суспензии (1 мг активного соединения).

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03

