



УКРАЇНА

(іі) 27899 (із) С2

(51) 6 А61К 47/00, А61К 31/545, А61К 9/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І  
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

### (54) ПОРОШКОВА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ, ЯКА МІСТИТЬ ГІДРАТОВАНИЙ ЦЕФТИБУТЕН

(21)94119040

(22)30.04.1993

(24)16.10.2000

(31)07/876881

(32)30.04.1992

(33) US

(46) 16.10.2000, Бюл. №5, 2000р

(72) Джонсон Дональд, US, Верлей Лоррейн, US,

Галеос Ребекка, US, Секвейра Джоель, US

(73) ШЕРІНГ КОРПОРЕЙШН, US

(86) PCT/US93/03856, 30.04.1993

(56) US 4812561, опубл. 14.03.89.

(57) 1. Порошковая антибактериальная композиция, предназначенная для орального использования, содержащая гидратированный цефтибутен, включающий 7-14 мас. % воды, придающее непрозрачность веществу, по меньшей мере, одно подслащивающее вещество и загуститель, отличающаяся тем, что для использования в виде суспензии она дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество и противовспенивающий агент, загуститель выбран из группы, включающей двуокись кремния, алюмосиликат магния, смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы в массовом соотношении от 6 : 1 до 10 : 1, ксантановую смолу и их смеси, а композиция содержит компоненты в следующем количестве, мг/г:

65-150 гидратированного цефтибутена, включающего 7-14 мас. % воды, 0,30 - 0,50 неионогенного поверхностно-активного вещества, 0,60 - 1,0 противовспенивающего агента, 20 - 32 указанного загустителя, 14-22 придающего непрозрачность веществу и остальное - по меньшей мере, одно подслащивающее вещество.

2. Порошковая антибактериальная композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит, мг/г: 65-150 гидратированного цефтибутена, включающего 7-14 мас. % воды, 0,30 - 0,50 неионогенного поверхностно-активного вещества, 0,60 - 1,0 противовспенивающего агента, 12-20 ксантановой смолы в качестве загустителя, 8-12 двуокиси кремния в качестве

дополнительного загустителя, 14-22 придающего непрозрачность веществу и остальное - по меньшей мере, одно подслащивающее вещество.

3. Порошковая антибактериальная композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит, мг/г: 72 -144 гидратированного цефтибутена, включающего 7-14 мас. % воды, 0,40 неионогенного поверхностно-активного вещества, 0,80 противовспенивающего агента, 16 ксантановой смолы в качестве загустителя, 10 двуокиси кремния в качестве дополнительного загустителя, 18 придающего непрозрачность веществу и остальное - по меньшей мере, одно подслащивающее вещество.

4. Порошковая антибактериальная композиция по любому из пп. 1 - 3, отличающаяся тем, что для использования в виде водной суспензии она дополнительно содержит 3-9 мг/г водорастворимого консерванта и 3 - 5 мг/г фруктового вкусового вещества.

5. Порошковая антибактериальная композиция по п. 4, отличающаяся тем, что в качестве фруктового вкусового вещества она содержит заключенное в микрокапсулах фруктовое вкусовое вещество.

6. Порошковая антибактериальная композиция по любому из пп. 1 - 5, отличающаяся тем, что в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества она содержит полисорбат 80, в качестве противовспенивающего агента - симетикон, в качестве придающего непрозрачность веществу - двуокись титана, а в качестве подслащивающего вещества - сахарозу.

7. Порошковая антибактериальная композиция по любому из пп. 1 - 6, отличающаяся тем, что она содержит тригидрат цефтибутена.

8. Порошковая антибактериальная композиция по любому из пп. 1 - 6, отличающаяся тем, что она содержит дигидрат цефтибутена.

9. Порошковая антибактериальная композиция по любому из пп. 1 - 8, отличающаяся тем, что она хранится в атмосфере с максимальным содержанием кислорода, составляющим примерно 5 об. %.

○

○

○○ CM

Изобретение относится к стабильным твёрдым фармацевтическим композициям производных цефалоспоринов, в частности к порошковой антибактериальной композиции, предназначенной для орального использования.

Известна порошковая антибактериальная композиция, предназначенная для орального использования, содержащая гидратированный цефтибуген  $[= (+)-(6R,7R)-7-Z)-2-(2-\alpha\text{MHNH}-4\text{-тиазолил})-4\text{-карбокситетрагидро-} \alpha\text{-мидо-} 8\text{-оксо-} 5\text{-тиа-} 1\text{-азабифур-} 2\text{-ил-} 2\text{-окто-} 2\text{-ен-} 2\text{-карбоновая кислота}]$ , представляющая собой антимикробное средство в эффективном количестве, и по меньшей мере одну добавку из группы, включающей подслащивающие вещества, наполнители, загустители и смазки, причём композиция заключена в герметично закрытых капсулах из твёрдой желатины (см. патент США N04812561, МКИА61 К31/545, 1989 г.).

Из-за нестабильности суспензии известная порошковая антибактериальная композиция не годится для применения в виде предназначенной для орального использования суспензии, например, в воде.

Задача изобретения заключается в создании стабильной порошковой антибактериальной композиции, содержащей производное гидратированного цефалоспоринов, в частности, гидратированный цефтибуген, содержащий примерно 7-14 мас.% воды, пригодной для орального использования в виде суспензии.

Поставленная задача решается порошковой антибактериальной композицией, предназначенной для орального использования, содержащей гидратированный цефтибуген, включающий 7-14 мас.% воды, придающее непрозрачность веществу, по меньшей мере, одно подслащивающее вещество, и загуститель, за счёт того, что для использования в виде суспензии она дополнительно содержит неионогенное поверхностно-активное вещество

и  
противовспенивающий агент, загуститель выбран из группы, включающей двуокись кремния, алюмосиликат магния, смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксил метил целлюлозы в массовом соотношении 6:1:10:1, ксантановую смолу, и их смеси, а композиция содержит компоненты в следующем количестве (мг/г):

65-150 цефтибугена, включающего 7-14 мас.% воды, 0,30 - 0,50 неионогенного поверхностно-активного вещества,

0,60 - 1,0 противовспенивающего агента,

20 - 32 указанного загустителя,

14-22 придающего непрозрачность веществу, и остальное - по меньшей мере одно подслащивающее вещество.

Согласно первой предпочтительной форме выполнения изобретения предлагаемая порошковая антибактериальная композиция содержит (мг/г):

65-150 гидратированного цефтибутена, включающего 7-14 мас.% воды,

0,30 - 0,50 неионогенного поверхностно-активного вещества,

0,60 - 1,0 противовспенивающего агента,

12-20 ксантановой смолы в качестве загустителя,

8-12 двуокиси кремния в качестве дополнительного загустителя, 14-22 придающего непрозрачность веществу, и остальное - по меньшей мере, одно подслащивающее вещество.

Согласно второй предпочтительной форме выполнения изобретения предлагаемая порошковая антибактериальная композиция содержит (мг/г)

72 - 144 гидратированного цефтибутена, включающего 7-14 мас.% воды,

0,40 неионогенного поверхностно-активного вещества,

0,80 противовспенивающего агента,

16 ксантановой смолы в качестве загустителя,

10 двуокиси кремния в качестве дополнительного загустителя,

18 придающего непрозрачность веществу и остальное - по меньшей мере одно, подслащивающее вещество.

В том случае, если порошковая антибактериальная композиция предназначена для оральной аппликации в виде водной суспензии, то она дополнительно содержит 3-9 мг/г, в частности 4-8 мг/г, водорастворимого консерванта и 3 - 5 мг/г, в частности 3-4 мг/г, фруктового вкусового вещества, предпочтительно заключённого в микрокапсулах фруктового вкусового вещества.

Предлагаемая порошковая антибактериальная композиция, которая предпочтительно содержит цефтибуген в виде дигидрата, преимущественно должна храниться в атмосфере с максимальным содержанием кислорода, составляющим примерно 5 объём. %.

Неионогенное поверхностно-активное вещество, которое может иметься в композиции согласно изобретению, может представлять собой полиоксиалкилен, например, сложные полиэтиленгликолевые эфиры моножирной кислоты, сложные частичные эфиры, образованные взаимодействием жирных кислот и многоатомных спиртов, или ангидриды таких спиртов, этерифицированных полиалкиленовыми оксидами. Предпочтительными являются продукты присоединения монсорбита нового эфира лауриновой кислоты к 20 моль этиленоксида, аналогичные соединения, содержащие пальмитиновую или олеиновую кислоту и продукт взаимодействия сложного про-пипенгликолевого эфира стеариновой кислоты с 25 моль этиленоксида. Известен целый ряд самых разных других фармацевтически приемлемых неионогенных поверхностно-активных веществ и других носителей, указанных ниже. Наиболее предпочтительным неионогенным поверхностно-активным веществом является полисорбат 80, продаваемый фирмой JCI Americas под торговым названием Tween 80 и представляющий собой смесь сложных сорбитановых эфиров олеиновой кислоты и их ангидридов, состоящую в основном из сложного моноэфира, к которому приконденсированы примерно 20 моль этиленоксида.

В качестве водорастворимых консервантов

согласно изобретению можно использовать бензоат натрия, цитрат натрия и хлорид бензалкония, а также другие фармацевтически переносимые водорастворимые консерванты. Предпочтительно в качестве консерванта используют бензоат натрия.

В качестве противопенивающего агента можно использовать любой имеющийся в торговле агент, пригодный в этих целях, например, метилированные линейные силоксановые полимеры с концевыми триметилсилоксановыми звеньями, например, диметикон и симетикон, а также смеси диметикона со средней длиной цепи, составляющей 200 - 250 диметилсилоксановых звеньев и силикагеля.

Пригодными придающими непрозрачность веществами в рамках настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемые окиси металлов, в частности двуокись титана.

В качестве подслащивающего вещества в рамках настоящего изобретения можно использовать сахарные вещества как, например, фруктозу, сахарозу, глюкозу, мальтозу или лактозу, а также бескалорийные подслащивающие вещества как, например, аспартам, который можно использовать отдельно или же в сочетании с другим бескалорийным или малокалорийным подслащивающим веществом, имеющим синергетическое подслащивающее действие с аспартамом, например, сахарин, ацесульфам, тауматин, халкон (бензилиденацето-фенон), цикламат, стевосиды и т.п. Данные комбинации подслащивающих веществ можно использовать в меньших количествах, и они дают хорошей сладости, не оставляя во рту неприятного вкуса. Эти комбинации обычно содержат по 50 вес.% каждого подслащивающего вещества. Так как они являются более сладкими, чем один лишь аспартам, их можно применять в меньшем количестве, чем аспартам, например, в замороженных диетических десертах.

Наполнитель в аспартам содержащих комбинациях подслащивающих веществ, используемых в рамках настоящего изобретения, состоит из неметаболизующих безвкусных углеводов, причём пригодный углеводород представляет собой, например, полидекстрозу, которая может иметься в жидкой или твёрдой форме и содержит одну калорию на грамм. Его можно использовать отдельно или же в сочетании с небольшим количеством сахарных спиртов как, например, маннитола, ксилитола и т.п. Эти сахарные спирты содействуют сладости, и обычно они являются метаболизуемыми. Согласно изобретению сорбитол можно использовать в сочетании с полидекстрозой, если в качестве комбинации подслащивающих веществ используется комбинация аспартама и синергитических с ним относительно сладости вышеуказанных веществ. Кроме того, могут также иметься меньшие количества сахарных веществ как, например, сорбит, фруктоза, декстроза или глюкоза, которые также содействуют сладости.

Наполнители служат для улучшения структуры и ощущения во рту, чему также содействуют сахароза, фруктоза, сорбитол, или

же, в случае немолочных десертов, растительные или животные масла, или мёд.

Другими веществами, которые можно использовать или в качестве наполнителя, или же в составе композиции наполнителей, являются карбоксимети л целлюлоза, или карбоксиэтил целлюлоза как, например, микрокристаллическая целлюлоза Avicel (торговый продукт фирмы FMC Corporation, г Philadelphia, США).

Хотя вышеуказанные наполнители предпочтительно используют в сочетании с полидекстрозой, их можно также применять в сухих порошковых композициях согласно изобретению или отдельно, или в виде смеси друг с другом.

Подслащивающее вещество и наполнитель можно добавлять к препарату в имеющейся форме, в частности, в твёрдой форме, или же в заключённом в капсулах виде для получения текучего порошка,

В рамках настоящего изобретения пригодны фруктовые вкусовые вещества, заключённые в микрокапсулах, в которых вкусовое вещество защищено от разложения и/или окисления, а также от взаимодействия с остальными компонентами сухой порошковой композиции согласно изобретению. Предпочтительно используют фруктовые вкусовые вещества, заключённые в микрокапсулах, содержащих мальтодекстрин.

Согласно предпочтительной форме изобретения предлагаемая порошковая композиция, содержащая цефтибутен в виде тригидрата, имеет следующий состав:

Компоненты	18 мг/мл (мг/г) (мг/г)	36 мг/мл (мг/г) (мг/г)
Тригидрат цефтибугена	72.0	144.0
пальсорбет SO	0.4	0.4
симетикон	0.8	0.8
ксантиновая смола	10.0	10.0
двуокись кремния	10.0	10.0
двуокись титана	18.0	18.0
бензоат натрия	8.0	4.0
вкус вишни, естественный и искусственный (в заключённом в микрокапсулах виде, предпочтительно с мальто декстрином)	3.6в	3.6в
сахароза, до	1г	1 г

Сухую порошковую композицию согласно изобретению можно подать в бутылки ёмкостью 60 мл в качестве аликвотов 5, 7,5 или 15 г, или в бутылки ёмкостью 120 мл в качестве аликвотов 25 или 30 г. При добавлении соответствующего количества стерилизованной воды получают фармацевтическую композицию, содержащую или 18 мг/мл, или 36 мг/мл тригидрата цефтибугена.

Количество гидратированного цефтибугена колеблется в зависимости от его содержания воды и эффективности используемой партии, и соответствующим образом регулируют количество подслащивающего вещества, например, сахарозы. Количество гидратированного цефтибугена может превышать указанные величины на 8 %.

Антибактериально эффективное количество предпочтительно использованного тригидрата цефтибугена составляет обычно примерно 4,0 -13 мг на кг веса тела в сутки, предпочтительно примерно 3 мг на кг веса тела в сутки. Само собой разумеется, что точная доза устанавливается врачом в зависимости от веса пациента, его

возраста, пола и физического состояния, и серьезности бактериального поражения. Предпочтительную фармацевтическую композицию в виде водной суспензии, предназначенной для оральной аппликации, предпочтительно дают раз или два раза в сутки.

Предлагаемую порошковую антибактериальную композицию получают способом, включающим приёмы смешивания при комнатной температуре во влажных условиях гидратированного цефтибутена или в виде сухого твёрдого порошка с в основном сухими фармацевтически переносимыми носителями из группы, включающей загустители, придающие непрозрачность веществу и подслащающие вещества, с получением сухой смеси, и подачи полученной таким образом сухой смеси в герметично закрываемую ёмкость, непроницаемую для лучей видимой области спектра, при этом гидратированный цефтибутен дополнительно смешивают, по меньшей мере, с одним поверхностно-активным веществом, по меньшей мере, с одним противовспенивающим агентом, и по меньшей мере, с одним консервантом, и полученную таким образом сухую смесь подают в герметично закрываемую ёмкость в атмосфере с максимальным содержанием кислорода, составляющим примерно 5 объём. %.

Предназначенная для орального использования суспензия, полученная в результате смешивания порошковой композиции согласно изобретению с водой, предпочтительно стерилизованной водой, является устойчивой к осаждению в течение неожиданно длинного периода. Например, суспензия, включающая предпочтительную содержащую тригидрат цефтибутена порошковую композицию согласно изобретению, является устойчивой к осаждению в течение по меньшей мере трёх часов, предпочтительно 24 часов, и устойчивой к разложению в течение по меньшей мере двух недель при наличии над препаратом атмосферы, состоящей из воздуха окружающей среды, содержащего примерно 20 объём. % кислорода. Обычно сухой содержащий цефтибутен порошок подают в ёмкости, непроницаемые для излучения, с наличием азотной атмосферы над препаратом, максимальное содержание кислорода которой составляет примерно 5 объём. %, при температуре 2 - 25°C.

Способ получения вышеприведенной предпочтительной порошковой композиции, содержащей 18 мг/мл (72 мг/г) соответственно 36 мг/мл (144 мг/г) тригидрата цефтибутена, предпочтительно содержит следующие приёмы:

1. Сахарозу измельчают, пропускают через сито с подходящей величиной ячеек и загружают в пригодный смеситель.

2. В отдельный пригодный смеситель подают ксантановую смолу, или во время смешивания медленно добавляют полисорбат 80 и симетикон. Также добавляют часть сахарозы и продолжают размешивать в течение примерно 5 минут.

3. Двоукись кремния, бензоат натрия и двоукись титана пропускают через сито величиной ячеек 30 меш (или другое соответствующее сито), и смешивают с другой частью измельчённого сахара.

4. Вещества согласно приёму 3 добавляют к смеси, полученной согласно приёму 2, и смешивают с частью сахара в течение примерно 10 минут.

5. Полученную согласно приёму 4 смесь добавляют к сахару согласно приёму 1, затем добавляют тригидрат цефтибутена и перемешивают в течение по меньшей мере 20 минут.

6. Полученную смесь пропускают через сито, используя решётку No. 2 (или соответствующую дробилку/соответствующее сито) и подают обратно в смеситель.

7. Приготавливают смесь со вкусом вишни, которую добавляют в находящуюся в смесителе смесь, и перемешивают в течение по меньшей мере 20 минут.

8. Определённые количества порошка подают 8 соответствующие ёмкости в атмосфере с максимальным содержанием кислорода, составляющим примерно 5 объём. %.

9. Герметично закрытые ёмкости хранят до размещения в упаковках.

Выбирают упаковки, защищающие препарат от влажности и излучения, например, света, и кислорода.

На основе данных по физической и химической стабильности препарата в качестве ёмкостей под сухие, содержащие гидратированный цефтибутен порошковые препараты выбирают жёлтые стеклянные бутылки, снабжённые подходящим запорным узлом, включающим 1) резиновую пробку с покрытием, снабжённое алюминиевой фольгой, и 2) затвор со сборным из двух частей пластмассовым навинчивающимся колпачком с мягкой полиэтиленовой футеровкой (с восковым покрытием) и чувствительным при давлении самосклеивающимся внутренним закрывающим элементом, выполненным, например, из винила, в качестве алюминиевой фольгой или из бумаги. Согласно предпочтительным формам выполнения настоящего изобретения устойчивые сухие порошковые препараты, содержащие тригидрат цефтибутена, хранят в жёлтых стеклянных ёмкостях, снабжённых подходящим запорным узлом, причём пространство над порошком наполнено инертной атмосферой, например, азотом, с максимальным содержанием кислорода, составляющим примерно 5 объём. %, предпочтительно 0,5 объём. %, при этом закрытые ёмкости являются непроницаемыми для лучей, например, видимой области спектра, и их хранят при температуре 2°C - 25°C в тёмном месте. Предпочтительно температура хранения составляет 2°C - 8°C.

Согласно способу, приёмы которого описаны выше, можно получать, например, композицию, имеющую указанный в таблице 1

Компоненты состава	Комп (г/3 18 мг/мл	03F14/09 30 «г» 36 мг/мл*
тригидрат цефтибутена	21500*	43200 *
полисорбат 80	120	120
симетикон	240	240
ксантановая смола	4500	4500
двоукись титана	5400	5400
двоукись кремния	2400	2400
бензоат натрия	юее	100S
сахароза. До	300 кг	300кг

состав.

2) Количество цефтибутена колеблет в зависимости от эффективности используемой партии. Соответствующим образом регулируют количество добавляемой сахарозы. Можно добавлять активное вещество в количестве, максимально на 8 % превышающее указанное количество.

Для определения гомогенного распределения тригидрата цефтибутена в водной суспензии после получения *суспензии* проводят опыт по осаждению. Суспензию получают путём добавления воды к размещённому в бутылке порошковому препарату, содержащему тригидрат цефтибутена, и интенсивного встряхивания в течение 5 минут или меньше. В определённые промежутки из бутылки путём выливания без встряхивания отбирают пробы массой по 10 г. Определяют концентрацию цефтибутена в пробах. В таблице 2 видно, что цефтибутен равномерно диспергирован во всей суспензии даже по истечении 180 минут (трёх часов) в присутствии воздуха окружающей среды, содержащего 20 объём. % кислорода. Неожиданно показалось, что даже по истечении 24 часов изменения концентрации тригидрата цефтибутена в присутствии воздуха окружающей среды, содержащего 20 объём. % кислорода, было минимально и составило лишь 2 % (см. нижеследующую таблицу 2).

Прычыны паходжання тапіну		Концынравдм чямтыбутывн	
Вршпм поел" сусломдиро-	Перычыня прса " <1В мг/мл)	Стдрач проб" "	
	18.7	3.	п
г	18.0	а	7
	18.7	а	8
уо			2
		3	а
ао	18.5		3
180	18.9		п
2.18.5	18.2		

2) Препарат хранили при комнатной температуре (25 С) в течение 17 месяцев.

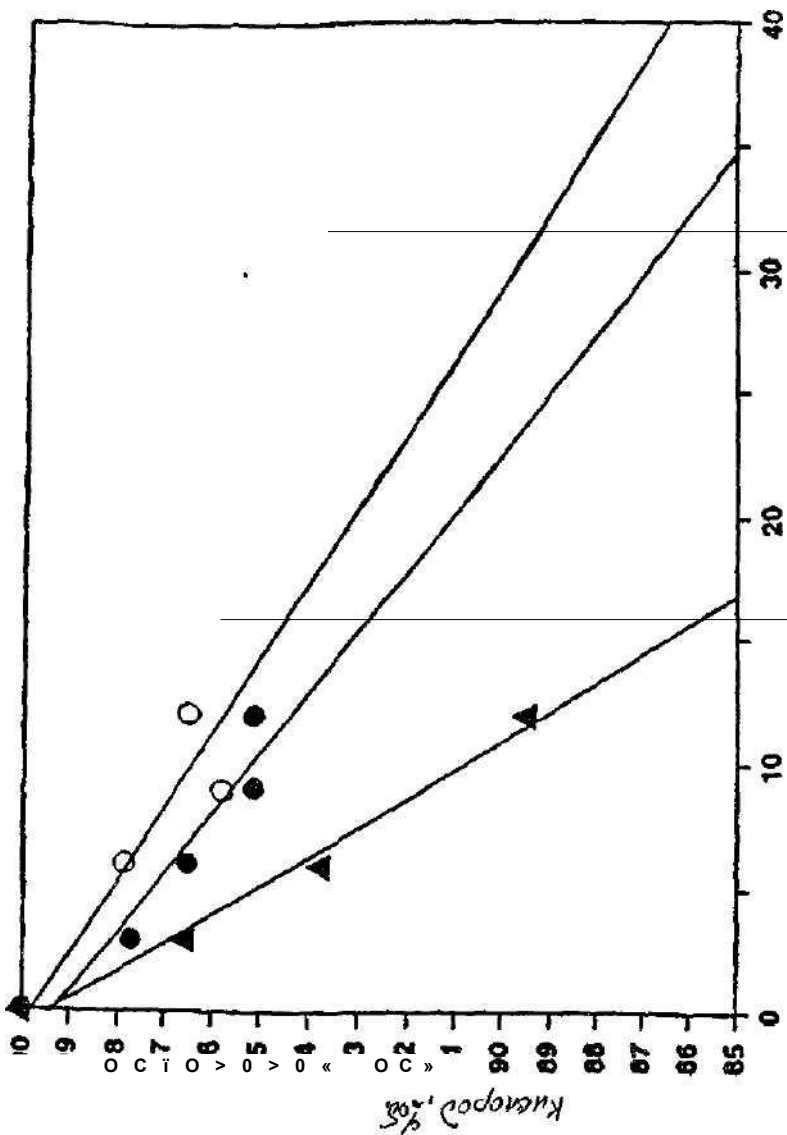
Имеется лишь чрезвычайно незначительная потеря активности цефтибугена при хранении сухой порошковой композиции согласно изобретению в виде водной суспензии в атмосфере, максимальное содержание кислорода которой составляет примерно 5 объём. %, при температуре 2°C - 8°C в течение двух недель.

После хранения в течение двух недель при комнатной температуре с применением статистической модели по Placket/ Вигтап определяют влияние каждого компонента на химическую стабильность приготовленной суспензии. В нижеследующей таблице 3 показано, что при присутствии симетикона и/или двуокиси титана в композиции средние величины, получаемые в результате опыта и выраженные в мг/г, в случае композиций с соответствующим компонентом были значительно более высокими.

Компонент	Разница средних величин по активности (мг/г, с - без)
симетикон	7.7
двуокись титания	2
Компонент	Разница средних величин по разложению (мг/г, с - без - cl
си мети кон двуокись титания	0.67 0.53

На приложенном чертеже показано влияние изменения количества кислорода (в объёмных процентах) а атмосфере над препаратом в жёлтых бутылочках, содержащих предпочтительный содержащий тригидрат цефтибутена препарат согласно таблице 1 при температуре 25°C. Выбрали бутылочки жёлтого цвета с целью защиты тригидрата цефтибутена от разложения при возможном воздействии света. На горизонтальной оси показано время в месяцах, а на вертикальной оси - стабильность цефтибутена в процентах первоначального количества тригидрата цефтибутена при 25°C. Бутылочки были частично наполнены содержащей тригидрат цефтибутена композицией согласно таблице 1 и разным количеством кислорода и закрыты резиновой пробкой и покрытием, снабжённым алюминиевой фольгой.

На чертеже представлены три кривые. Кривая с треугольниками показывает устойчивость содержащей тригидрат цефтибутена композиции согласно таблице 1, наполненной в жёлтые бутылочки, причём над препаратом имеется воздух окружающей среды, содержащий примерно 20 объём. % кислорода, при температуре 25°C; кривая с толстыми кругами показывает стабильность содержащей тригидрат цефтибутена композиции согласно таблице 1, наполненной в жёлтые бутылочки, причём над препаратом имеется смесь 5 объём. % кислорода и 95 объём. % азота, при температуре 25°C, а кривая с тонкими кругами показывает стабильность содержащей тригидрат цефтибутена композиции согласно таблице 1, наполненной в жёлтые бутылочки, причём над препаратом имеется азот с 0,5 объём. % кислорода, при температуре 25°C. На себя обращает внимание тот факт, что содержащая тригидрат цефтибутена композиция согласно таблице 1 при наличии над препаратом азота с содержанием кислорода 5 объём. % или меньше показывает значительно меньшую величину по разложению цефтибутена, чем при наличии над препаратом воздуха окружающей среды с содержанием кислорода, составляющим 25 объём. %.



ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
 Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна  
 (044)254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку у 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
 Обсяг 0,3 зобл. Вілн арк Тираж 50 прим. Зам.

УкрІНТЕІ  
 Вул Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна  
 (044) 268-25-22