

57.741/SM

K I V O N A T

(+)-(1S,2R)-2- {[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav stabil sói, valamint eljárás
ezek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Laboratori Guidotti S.p.A., PISA,

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 12. 12.

Elsőbbsége: 1991. 12. 23. (M191A003448)

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/02903

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/13056

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű (+)-
-(1S,2R)-2- {[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbo-
nil}-ciklohexán-1-karbonsav stabil só előállítására, ahol az
általános képletben R és R' jelentése együttesen kétvegyértékű
kation, amely lehet kalcium, etilén-diamin és gyógyszerészetileg
elfogadható kationok vagy szerves bázisok vagy R₁ jelentése H*,
R₂ jelentése pedig ebben az esetben nátrium, kálium, imidazol-
-csoport, lizin, konil, dietanol-amin, arginin vagy hisztidin.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a megfelelő (2),
illetve (1) vegyületeket, amelyek sav formájúak a kívánt alká-
lifém vagy alkáliföldfém hidrát és karbonát formával vagy más

alkalmas só formával vagy szerves bázisokkal szerves oldószerben vagy ilyen oldószer és víz keverékében reagáltatják, illetve amennyiben a (2) képletű anyagból indulnak ki, egyidejűleg atmoszférikus nyomáson hidrogénező katalizátor jelenlétében a védőcsoport hidrogénezéssel történő eltávolítását is elvégzik.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vérnyomáscsökkentő hatással ACE-inhibitor aktivitással rendelkeznek és gyógyszerészetben alkalmazhatók.

Közzététel
példá

24797

57.741/SM

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

A

(+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino}-
-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav stabil sói, valamint eljárás
~~ezen és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására~~
és eljárás a vegyületek előállítására

Laboratori Guidotti S.p.A., PISA,

OLASZORSZÁG

Feltalálók: GIORGI Raffaello, PISA,

SUBISSI Alessandro, PISA,

TURBANTI Luigi, PISA,

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés napja: 1992. 12. 12.

Elsőbbsége: 1991. 12. 23. (M191A003448)

OLASZORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP92/02903

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/13056

A találmány tárgya vérnyomáscsökkentő aktivitással rendelkező (+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino}-karbonil}-ciklohexán-1-karbonosav új sói, amelyeket fémmel és szerves bázissal képzünk, továbbá eljárás ezek előállítására, valamint a gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek ezeket az anyagokat tartalmazzák. A fenti sók (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben R és R' jelentése amennyiben együttesen értelmezzük őket, egy kétvegyértékű kation, amely lehet kalcium-ion, etilén-diamin és más gyógyszerészetileg elfogadható kation vagy szerves bázis, vagy amennyiben R' jelentése H⁺, akkor R jelentése nátrium-ion, kálium-ion, imidazol-csoport, lizin, kolin, dietilamin, arginin, hisztidin. A (+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino}-karbonil}-ciklohexán-1-karbonosav (D.C.I. Idrapril) vegyületet leírták a 98106304.2 számú európai szabadalmi bejelentésben, mint új ACE-inhibiáló hatással rendelkező hatóanyagot, amely ebből eredően vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik.

Ez a sav, amennyiben levegőn tároljuk, szokásos körülmények között, amely szokásos nedvességtartamú és hőmérsékletű környezetet jelent, elbomlik (önmagában bomlik) és így különféle szennyező anyagok keletkeznek benne, amelyek nem teszik lehetővé terápiás alkalmazását. A bomlási folyamatot meggyorsítja a hőmérséklet növekedése, azaz amennyiben a savat magasabb hőmérsékletű környezetben tároljuk.

Vizsgálataink szerint a fentiekben definiált új sók nem bomlanak sem szokásos körülmények között, sem más, például magasabb hőmérséklet hatására.

Mint a későbbi példák adatiból kiderül, a találmány szerinti sók különösen amennyiben ezeket kiválóan megtisztítottuk, stabil vegyületek a szokásos környezet körülményei között. Ezen túlmenően a sók nem változtatják szerkezetüket akár nyers formában tároljuk ezeket vagy befoglaljuk (szilárd fázisban) őket egy gyógyszerkészítménybe (tabletta, pilula, kapszula, liofilizált készítmény és hasonló formák), amelyet terápiás célra kívánunk felhasználni. Hatóanyagként ilyen sók alkalmazása lehetővé teszi, hogy a költséges védő eljárásokat kiküszöböljük, amely költséges védő eljárást kellene egyébként alkalmaznunk a tárolás során illetve a gyógyszerkészítménnyé történő átalakítás során, amennyiben ezekben nem a találmány szerinti só, hanem a fent leírt sav formát alkalmazzuk.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi eljárással állítjuk elő. A (+)-(1S,2R)-2-{{N-/2-(2-benzil-hidroxi-amino)-2-oxoetil/-N-metil-amino]-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav (2) és a (+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav (1) vegyületeket reagáltatjuk alkálifém vagy alfaáliföldfém hidrát és karbonát sóival vagy más alkalmas sóival amint ezt a találmány szerinti leírásban megadjuk, továbbá szerves bázisokkal valamely szerves oldószerben vagy a szerves oldószer vízzel képzett elegyében. A reakció a (2) képletű kiindulási anyag esetében úgy történik, hogy egyidőben a benzil-védőcsoport hidrogenolízisét is elvégezzük hidrogén segítségével atmoszférikus nyomáson megfelelő hidrogénező katalizátor jelenlétében, majd a sav kívánt sóját a reakcióelegyből izoláljuk.

Az alábbi reakcióvázlatban bemutatjuk a találmány szerinti eljárást, ahol az általános képletekben Q jelentése hidroxid vagy alkálikus só vagy kalciumsó vagy egy szerves bázis. A fent leírt eljárásban az előnyösen alkalmazható hidrogénező katalizátor az aktív szénre felvitt palládium azonban PtO_2 , $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3$ és Ni-Raney katalizátok is alkalmazhatók. Szerves oldószerként a meganol és az etanol mellett propanolt, tetrahidrofuránt és dioxánt alkalmazhatunk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk, a példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását. A kapott termékek fizikai-kémiai jellemzőit is megadjuk, amely ugyancsak nem jelent korlátozást.

1. példa

(+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino}-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav kalciumsó

15,2 g kalcium-hidroxid 152 ml vízben készült erősen kevert oldatához nitrogén atmoszférában hozzáadagoljuk 75 g (+)-(1S,2R)-2-{{N-(2-benzil-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino}-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav (2) 1150 ml metanolban készült oldatát. A keverést nitrogén atmoszférában 20°C hőmérsékleten 20 percen át folytatjuk.

Ezután az elegyhez 15 g 10%-os Pd/aktív szén 152 ml vízben készült szuszpenzióját adagoljuk, majd a keveréket kezdeti 1 atm hidrogénnyomás mellett 20°C hőmérsékleten 3 órán át hidrogénezük.

A hidrogén abszorpció (kb. 5.000 ml abszorbeálódott) befejeződése után a katalizátort leszűrjük, majd víz/metanol 1/1

eleggyel (300 ml) mossuk. Ezután a mosófolyadékot és a szűrletet egyesítjük, majd vákuumban 40°C hőmérsékleten bepároljuk, amíg a metanol elpárolog.

Az így nyert szuszpenziót kétszer 200 ml metanollal kezeljük és mindkét alkalommal a metanolt 40°C hőmérsékleten vákuumban elpárologtatjuk.

A végső szuszpenziót 20 órán át 0-4°C hőmérsékletre hűtjük, majd a csapadékot leszűrjük és 70 ml 0-4°C hőmérsékletre előre lehűtött vízzel mossuk.

55 g megtört fehér szilárd terméket (3) nyerünk, a termelés 85%. A termék az alábbi fizikai-kémiai jellemzőkkel rendelkezik:
O.p.: >250°C

$[\alpha]_D^{20} = 35,3^\circ$ (c = 1, H₂O)

nehézfém tartalom <30 ppm

kén hamu = 40,6% (a nyerstermékre vonatkoztatva)

Ca (EDTA) = 11.7%

K.F. = 7.8%

etanol = 400 ppm

VRK analízis: Stacionárius fázisú Merck F254 szilikagél lemezek

Mozgó fázis nBuOH/AcOH/H₂O = 6/2/2

Egyetlen folt R_f = 0.7

HPLC analízis: Nucleosil oszlop C₁₃⁵ μ (150x4.6)

Eluens CH₃CN/H₃PO₄ 0.1% = 20/80

Áramlási sebesség 0.8 ml/perc

Hullámhossz = 214 nm

20 ml 0.01% CH₂CN/H₂O oldat adagolása = 20/80

A termék királis tisztaságát HPLC analízis segítségével királis oszlopon határozzuk meg:

Királis oszlop: AGP

Eluens CH₃CN/puffer pH = 4.1 = 1/99

Áramlási sebesség 0.7 ml/perc

Hullámhossz = 214 nm

20 µ 0.01%-os CH₃CN/H₂O oldat injektálása = 1/99

Kémiai tisztaság: összes szennyezés = 0.5%

Optikai tisztaság >98%

2. példa

(+)-(1S,2R)-2-([N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil)-ciklohexán-1-karbonsav kalcium só

15,2 g kalcium-hidroxid 1500 ml vízben készült szuszpenzió-
jához erős keverés alkalmazásával nitrogén áramban 50 g (+)-
-(1S,2R)-2-([N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbo-
nil)-ciklohexán-1-karbonsav (1) vegyületet adagolunk, majd a
keveréket 60 percen át 20°C hőmérsékleten erősen keverjük.

A gyenge szuszpenziót ezután papíron leszűrjük, majd a
szűrletet vákuumban 40°C hőmérsékleten 200 ml térfogatra bepá-
roljuk. A kapott elegyet 24 órán át 0-4°C hőmérsékletre hűtjük,
majd a kivált csapadékot leszűrjük és 50 ml 0-4°C hőmérsékletre
előrehűtött vízzel mossuk.

48,2 g megtört fehér (3) terméket nyerünk, termelés 84%. A
termék az alábbi jellemzőkkel rendelkezik.

O.p.: >250°C

$[\alpha]_D^{20} = 34,8^\circ$ (c = 1, H₂O)

Ca (EDTA) = 10.1% (a termékre számítva)

K.F. = 9.04%

VRK analízis: Stacionárius fázis, Merck F254 szilikagél lemezek

Mozgó fázis nBuOH/AcOH/H₂O = 6/2/2

Egyetlen folt

HPLC analízis: Analitikai és királis kromatográfiát végzünk az 1. példában leírt körülmények között

Kémiai tisztaság: Összes szennyezettség = 1.0%

Optikai tisztaság >98%

3. példa

(+)-(1S,2R)-2-{{[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil}}-ciklohexán-1-karbonsav nátrium só

7,6 g nátrium-hidroxid 1050 ml 95%-os etanolban készült oldatához keverés közben 20°C hőmérsékleten 70 g (2) vegyületet adagolunk.

Az oldatot hozzáadagoljuk nitrogén atmoszférában 7 g 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátor 35 ml vízzel készült szuszpenziójához. Ezután az elegyet 20°C hőmérsékleten kezdeti 1 atm hidrogénnyomás alkalmazásával 3 órán át hidrogénezzük.

A hidrogén abszorpció befejeződése után (4850 ml abszorbeálódik) a katalizátort leszűrjük, majd kétszer 150 ml 95%-os etanollal mossuk.

A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, majd vákuumban 30°C hőmérsékleten kis térfogatra bepároljuk. A maradékot kétszer 200 ml acetonnal elegyítjük, majd ismét kis térfogatra bepároljuk, végül a maradékot 200 ml acetonnal hígítjuk, majd a kivált csapadékot leszűrjük és a szűrőn 100 ml acetonnal mossuk.

56,4 g (4) terméket nyerünk, amely higroszkópos fehér szilárd anyag és az alábbi fizikai-kémiai jellemzőkkel rendelkezik.
 $[\alpha]^{30}_D = 26.0^\circ$ (c = 1, H₂O)

nehézfém tartalom >20 ppm

kén hamu = 19% (a nyert termékre vonatkoztatva)

k.f. = 2.5%

etanol = 1.1%

aceton = 5.8%

VRK analízis: Stacionárius fázis Merck F254 szilikagél lemezek

Mozgó fázis nBuOH/AcOH/H₂O = 6/2/2

Egyetlen folt R_f = 0.7

HPLC analízis: Analitikai és királis kromatográfiát végzünk az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően

Kémiai tisztaság: összes szennyezés = 2.0%

Optikai tisztaság >95%

4. példa

(+)-(1S,2R)-2- {[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav L-lizin só

21 g lizint oldunk 38 ml vízben, majd az oldatot keverék közben hozzáadagoljuk 725 ml 95%-os etanolban készült (2) vegyület oldatához.

Nitrogén atmoszférában az oldathoz 5 g 10%-os aktív szénre felvitt palládium katalizátort adunk, majd az elegyet 20°C hőmérsékleten 1 atm kezdeti hidrogénnyomás alkalmazásával 3 órán át hidrogénezzük.

A hidrogén abszorpció befejeződése után (3600 ml hidrogén abszorbeálódik) a katalizátort szűrőpapíron leszűrjük, majd kétszer 150 ml száraz etanollal mossuk.

A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, majd vákuumban 30°C hőmérsékleten szárazra pároljuk. A maradékhoz még kétszer

200 ml acetont adagolunk, majd az acetont ismét vákuumban elpárologtatjuk.

A kapott maradékot 200 ml acetonnal elegyítjük, majd leszűrjük és a csapadékot a szűrőn 100 ml acetonnal mossuk.

49 g (5) vegyületet nyerünk, amely higroszkópos fehér szilárd anyag.

HPLC analízis: az 1. példa szerintiéknek megfelelően végezzük
(1): szennyezések = 4% összesen

5. példa

(+)-(1S,2R)-2- {[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav kálium só

A 4. példa szerinti eljárásnak megfelelően a reaktánsok megfelelő változtatásával egy igen higroszkópos fehér szilárd anyagot állítunk elő, amely az alábbi fizikai-kémiai jellemzőkkel rendelkezik:

VRK analízis: Stacionárius fázis, Merck F254 szilikagél lemezek

Mozgó fázis nBuOH/AcOH/H₂O = 6/2/2

Egyetlen folt R_f = 0.7

HPLC analízis: Analitikai és királis kromatográfiát végzünk az 1. példa szerinti körülmények között

Kémiai tisztaság: összes szennyezés = 4.0%

Optikai tisztaság >90%

6. példa

(+)-(1S,2R)-2- {[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-
-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav imidazol só

A 4. példa szerinti eljárásnak megfelelően járunk el, a meg-

felelő reaktánsok megválasztásával és higroszkópos gyantaszerű anyagot nyerünk.

HPLC analízis: Az analízist az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően végezzük (I): szennyezések = 10%

Az (I) vegyület és az 1. és 3. példák szerinti vegyületeket szilárd formában nyerjük, és így ezek tömege meghatározható és fizikai jellemzőik mérhetők. Ezeket a vegyületeket relatív stabilitás vizsgálatnak vetettük alá 60°C hőmérsékleten, levegőn az alábbi eljárás szerint.

2 g anyagot termosztált kemencébe helyezünk 60°C hőmérsékleten adott időtartamon át. Ezután az adott időtartam után HPLC analízist végzünk, hogy meghatározzuk a termék tisztaságát, illetve a termék mellett megjelenő lehetséges szennyezéseket.

Mérőberendezés: Waters 600E több oldószeres rendszer

Beállítható abszorpciós detektor Waters 484

Injektálási kör 20 μ

Integráló Waters 745 Data Module

Nucleosil oszlop C₁₈ 5 μ (250x4.6)

Mozgó fázis Ph₃CN/H₃PO₄ 0.01% = 20/80

Áramlási sebesség 0.9 ml/perc

Detektor: hullámhossz = 214 nm

Minta előkészítés: 20 mg minta anyagot oldunk 100 ml H₂O/CH₃CN 80/20 oldószerkeletben, 20 μ injektálás

A fenti körülmények között a retenciós idő r.t. = 7.9 perc.

Az 1. táblázatban bemutatjuk a kísérlet eredményeit, az első oszlopban pedig az (1) sav adatait, amelyet ugyanilyen körülmények között vizsgáltunk.

1. táblázat

A vegyület tárolási időtartama	(1) vegyület (sav)	1. példa (Ca só)	3. példa (Na só)
	tisztaság% szennyezés%	tisztaság% szennyezés%	tisztaság% szennyezés%
0	99.0 0.5	99.5 0.5	98.0 2.0
4 óra	98.8 0.5	99.0 0.5	97.8 2.0
24 óra	97.8 1.0	98.5 0.5	97.3 2.0
48 óra	97.0 2.0	99.0 0.5	93.8 5.0
72 óra	94.7 3.4	98.5 0.5	88.0 8.0
6 nap	91.0 6.4	99.0 0.5	85.3 15.0
7 nap	89.3 8.3	98.0 0.5	84.4 15.0
8 nap	86.6* 10.4	99.0 0.5	82.3 16.0
9 nap	84.6* 11.8	99.5 0.5	78.0 20.0
14 nap	67.3* 22.0	99.0 0.5	75.0 22.0
20 nap	22.6* 64.4	99.5 0.5	60.0 36.0

* Olvadt minta

2023

- 11 -

A találmány szerinti vegyületek alkalmas dózishatárokon belül összehasonlíthatók potencia és aktivitás szempontjából az (1) savval vagyis ezek hatásossága és aktivitásának időtartama megegyező. A fenti farmakológiai ekvivalenciát kísérletileg úgy mutattuk ki, hogy az (1) savat összehasonlítottuk az 1. példa szerinti kalcium-sóval, amely összehasonlítás kísérleti eredményeit a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

	A vérnyomás válasz Antigotensin I által kifejtett hatás inhibiálása éber patkányokban ED ₅₀ (μmol egység kg ⁻¹ p.o.) és 95%-os megbízhatóság	Farmakokinetikai jellemző kutyaiban az alábbi dózisok mellett	
(1) sav	2.83 (0.12-8.13)	8 μmol egység kg ⁻¹ p.o. AUC* (μg perc/ml)	F(%) 27
1. példa vegyület	3.06 (0.43-7.40)	189±	62

* A görbe alatti terület (a hatóanyag plazmában koncentrációi)

A találmány szerinti sókat alkalmazhatjuk aktív hatóanyagként gyógyszerkészítmények előállításában, amelyek orális és parenterális alkalmazásúak lehetnek.

A készítményeket és gyógyszerkészítményeket jól ismert gyógyszerészeti eljárásokkal állíthatjuk elő és ezekben szokásosan alkalmazott hordozó-, kisserelő- és oldószer anyagokat alkalmazhatunk.

Az orális adagolás esetében 25-150 mg/nap, parenterális adagolás esetében pedig 2,5-25 mg/nap dózis alkalmazandó.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (+)-(1S,2R)-2-{{[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsav stabli sói, amelyek az (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben R_1 és R_2 jelentése együttesen egy kétvegyértékű kation, amely lehet kalcium-ion, etilén-diamin, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható kationok vagy szerves bázisok, vagy amennyiben R_1 jelentése H^+ , R_2 jelentése nátrium, kálium, egy imidazol-csoport, lizin, kolin, dietalon-amin, arginin vagy hisztidin.

2. Az 1. igénypont szerinti sók, azzal jellemezve, hogy ezek ACE-inhibiáló aktivitással rendelkeznek.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű sók előállítására, azzal jellemezve, hogy a (+)-(1S,2R)-2-{{[N-(2-benzil-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsavat (2) vagy a (+)-(1S,2R)-2-{{[N-(2-hidroxi-amino-2-oxoetil)-N-metil-amino]-karbonil}-ciklohexán-1-karbonsavat (1) reagáltatjuk alkálifém és alkáliföldfém hidrátokkal és karbonátokkal vagy más alkalmas sókkal, továbbá szerves bázissal valamely szerves oldószerben vagy ezen szerves oldószer és víz elegyében és amennyiben a kiindulási anyag a (2) vegyület, egyidejűleg a benzil-védőcsoport hidrogenolízisét végezzük, atmoszférikus nyomású hidrogén segítségével megfelelő hidrogénező katalizátor jelenlétében, majd az eljárás végén az (1) sav kívánt sóját izoláljuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (2) sav és az alkálifém vagy alkáliföldfém hidrát vagy karbonát

formája vagy szerves bázis reaktáns reakcióját hatjuk végre, majd a reakcióelegyet atmoszférikus nyomáson hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénnel reagáltatjuk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkáliföldfémként kalciumot alkalmazunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkálifémként nátriumot vagy káliumot alkalmazunk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hidrogénező katalizátorként aktív szénre felvitt palládiumot alkalmazunk.

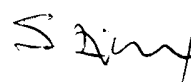
8. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként propanolt, tetrahidrofuránt vagy dioxánt alkalmazunk.

9. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy ez hatóanyagként az 1. igénypont szerinti só tartalmazza, továbbá szokásos hordozó és hígítóanyagokat tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy ez vérnyomáscsökkentő hatással rendelkezik.

A meghatalmazott


Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

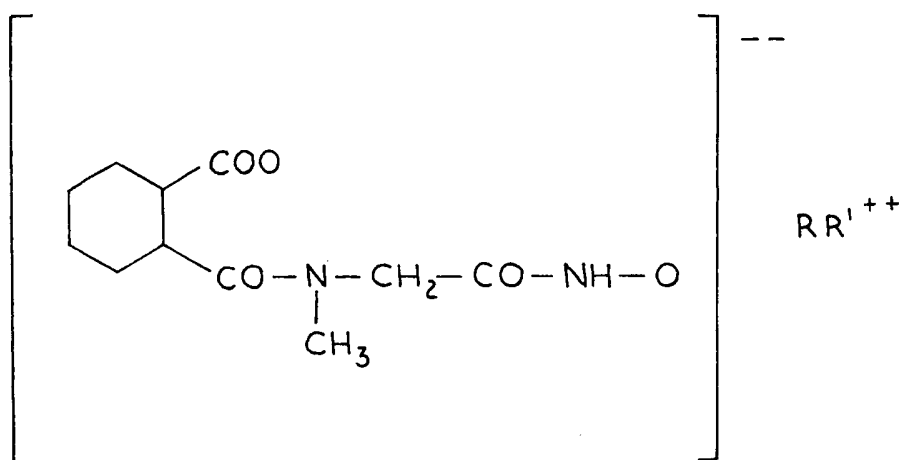


P 93 03389

Közzététel
peldájul

57741/94
24797

2/1



(1)

Somlai
Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

2/2

