СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1757472 A3

(51)5 C 08 B 37/16 // A 61 K 31/735

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

ВСЕСОЮЗНАЯ ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4028162/05
(22) 09.09.86
(31) 3415/85
(32) 10.09.85
(33) HU
(46) 23.08.92. Бюл. № 31

(71) Хиноин Дьедьсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ (HU)
(72) Агнеш Штадлер, Йожеф Сейтли, Виктор Вайсфайлер, Золтан Варгаи, Каталин Калон, Вера Гергели и Тамаш Сютш (HU)

(56) Патент GB № 1360461, кл. 311/30, опублик. 1974.

ЕР № 129893, кл. А 61 К 9/18, опублик. 1984.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ 7-ИЗОПРОПОКСИИЗОФЛАВОНА

(57) Использование: в медицине для лечения остеопороза и остеомаляции. Сущность: 7-изопроксиизофлавон подвергают взаимодействию с α, β, γ-циклодекстрином, гептакис-2,6-0-диметил- или 2-гептакис-2,3,6-три-0-метил-β-циклодекстрином или циклодекстриновым полимером с мол. м. 4000 в водной или водно-органической среде. Молярное соотношение 7-изопропоксиизофлавон:циклодекстриновый компонент равно 1:2–3,5. Целевой продукт выделяют и сушат. 6 табл.

Изобретение относится к клатрату 7-изопропоксиизофлавона (иприфлавона), который может найти применение в медицине для лечения остеопороза и остеомаляции.

Известные препараты, содержащие иприфлавон, имеют недостаточную терапевтическую эффективность из-за слабой растворимости и всасываемости.

Известен способ получения субстанции иприфлавона.

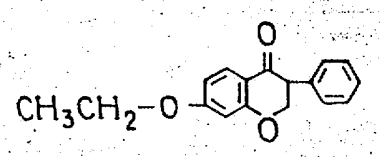
Характеристики соединения следующие: мол. м. 280,3, т.пл. 113-118°С, растворимость в воде при 25°С 1-42 мг/мл. Она слабо растворимо в ацетоне, но хорошо в хлороформе и диметилформамиде.

Известно, что всасываемость и растворимость фармацевтических составов, обладающих слабой растворимостью, повышается, если их перемалывают с инертными носителями. Например, перемалывание равных количеств иприфлавона, аэросила (или активированного угля, активированной глины, активированной окиси алюминия) в вибромельнице с использованием стальных шариков позволяет получить составы, растворимость которых выше, чем исходного пирифлавона. Так, продукт с аэросилом имеет растворимость 20,4 мг/мл в 50%-ном водном метаноле через 30 мин при 37°С, в то время как растворимость неизмельченной смеси составляет только 15,0 мг/мл, т.е. растворимость in vitro увеличивается в 1,36 раза. Анализ уровней содержания в крови собак после перорального введения показывает, что иприфлавон нельзя обнаружить в крови. Перемалывание с аэросилом увеличивает всасываемость основного метаболита с 0,152 мг·ч/мл до 0,485 мг·ч/мл, что соответствует увеличению в 3,19 раза.

(19) SU (11) 1757472 A3

Цель изобретения – получение вещества, содержащего 7-изопропоксиизофлавон (иприфлавон) и обладающего способностью всасывания в фармакологически активной концентрации.

Указанная цель достигается тем, что согласно способу получения комплексов включения 7-изопропоксиизофлавона, имеющего формулу



заключающемуся в том, что 7-изопропоксиизофлавон подвергают взаимодействию с α, β, γ -циклодекстрином, гептакис-2,6,0-диметил- или 2-гептакис -2,3,6-три-0-метил-β -циклодекстрином, или циклодекстриновым полимером с мол. м. 4000 в водной или водно-органической среде, при молярном соотношении 7-изопропоксиизофлавона и циклодекстринового компонента 1:2–3,3, с последующим выделением и сушкой целевого продукта.

Установлено, что растворимость полученного соединения включения in vitro в 10 раз выше по сравнению с растворимостью иприфлавона введенного perse, а уровень содержания в крови основного метаболита выше в 15–20 раз. Установлена всасываемость пирифлавона в неизменной форме и в фармацевтически эффективной концентрации. Одним из доказательств образования соединения включения является увеличение растворимости иприфлавона в водных растворах.

Растворимость иприфлавона в полученных соединениях включения приведена в табл. 1.

Повышение растворимости наблюдается при использовании всех исследованных циклодекстриновых компонентов.

Суммируя результаты, представленные в табл. 1, можно сказать, что растворимость иприфлавонового клатрата в 4 раза выше относительно активного ингредиента, чем растворимость иприфлавона perse, и всасываемость его после перорального введения крысам минимум в 10 раз выше по сравнению с уровнем содержания в крови, измеренном после введения свободного активного ингредиента в той же дозе. Неизменный уровень содержания иприфлавона составляет по крайней мере 25% от общего количества материала, который всасывается.

При получении предлагаемого соединения включения процесс взаимодействия реагентов осуществляют в водно-органической среде. В качестве органического растворителя можно использовать спирт или кетон. Предпочтительно используют 50%-ный раствор этанола. Выделение целевых продуктов происходит при охлаждении реакционных растворов. Получают кристаллические продукты. Можно осуществлять смешение в водном ацетоне одновременно с выпариванием растворителя, используя димеб или тримеб (диметил-циклодекстрин или триметил-циклодекстрин), или растворимый циклодекстриновый полимер, из реакционной смеси можно выделить твердый порошкообразный продукт тем выпаривания, сушки, распыления, сушки при температуре ниже 0°С, или в случае с димебом путем нагревания раствора.

Пример 1. Получение иприфлавон-циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

11,0 г (39,2 ммоль) иприфлавона и 114,3 г (338,3 ммоль) β-циклодекстрина с содержанием влаги 12,36% растворяют в 2,25 л водного раствора этанола, составляющего 50 об.%, при 80°С, интенсивно перемешивая, и дают остыть до комнатной температуры. Осажденный кристаллический продукт отфильтровывают и сушат в течение 24 ч при 60°С, что дает 96,4 г продукта в виде рыхлого порошка белого цвета. Размер частиц менее 90 μ м. Содержание иприфлавона 10,8 мас.% иприфлавон: β -циклодекстрин 1:2, выход относительно активного ингредиента 94,7% (исходное соотношение иприфлафон: β -циклодекстрин 1:2,3).

Для того, чтобы доказать, что указанный продукт действительно является клатратом, проводят различные анализы: термоаналитический анализ, дифракцию рентгеновских лучей и анализ растворимости.

Термоаналитическое поведение механической смеси и свободных компонентов является почти одинаковым, но изменения в клатрате, происходящие из-за нагревания, можно наблюдать только одновременно с разложением циклодекстрина. При испытании механической смеси дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК) при 115°С устанавливают, что эндотермический пик соответствует точке плавления иприфлавона, но в случае с клатратом пик не наблюдается. Механическая смесь показывает непрерывную потерю массы – в соответствии с уровнем содержания иприфлавона в интервале между 130°С и 250°С, но

и в случае с клатратами не наблюдают какой-либо потери в массе или высвобождении органических веществ в том же температурном интервале (анализ термического расширения, АТР).

Диаграмма, полученная в результате рентгеноструктурного анализа порошка механической смеси, состоит из добавочных сумм диаграмм порошковых компонентов. Однако диаграмма порошка из клатрата содержит меньше пиков и новые пики (2 θ° = 6,7; 7,8; 20,9), характеристические для клатрата и отличающиеся от характеристических пиков β -циклодекстрина (2 θ° = 4,5; 10,6; 12,3), а у иприфлавона составляют (2 θ° = 5,8; 11,5; 17,3; 22,0), указывая на новую кристаллическую структуру и, таким образом, подтверждая косвенно образование клатрата.

Для того, чтобы провести испытания, 250 мл дистиллированной воды помещают в колбу емкостью 500 мл и нагревают до 37°С. Затем продукт в количестве, соответствующем 50 мг активного ингредиента, добавляют, затем суспензию, полученную таким образом, перемешивают при 100 об/мин, используя магнитную мешалку. Через определенные интервалы отбирают образцы проб по 2–6 мл и фильтруют на стеклянном фильтре, и после разбавления фильтраты исследуют фотометрически в смеси вода: этанол в соотношении 1:1.

Полученные результаты приведены в табл. 2.

Растворение свободного активного ингредиента является относительно медленным, оно достигает величины насыщения иприфлавона (около 1,5 мг/мл) через 40-50 мин. В случае с образцами, содержащими иприфлавон – β -циклодекстриновый клатрат, максимальную концентрацию растворенного иприфлавона получают уже через 1 мин, т.е. активный ингредиент растворяется сразу же – так же происходит мгновенное растворение и в начале концентрация активного ингредиента может быть такой же высокой, как и двойной уровень насыщения. Растворение смеси иприфлавона и β-циклодекстрина является более медленным, концентрация растворенного активного ингредиента достигает величины, определенной тогда, когда растворяют клатрат, только через 30-40 мин.

Растворимость активного ингредиента определяют также при различных уровнях содержания pH. Полученные кривые растворимости при pH 1,3 (это соответствует кислотности желудочного сока, HCl) и при pH 7,6 (это соответствует величине pH кишечника, фосфатный буфер) существенно не отличаются от величин растворимости, полученных в дистиллированной воде, соответственно растворимость активного ингредиента не зависит от pH в испытуемом интервале pH.

Пример 2. Получение иприфлавона – β -циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

0,5 г (1,78 ммоль) иприфлавона растворяют в 50 мл 96%-ного этанола, и раствор, полученный таким образом, добавляют по каплям к раствору из 8,0 г (5,35 ммоль) β -циклодекстрина с содержанием влаги 13,3% в 50 мл дистиллированной воды в течение 2 ч, затем смеси дают остыть до комнатной температуры. После интенсивного перемешивания еще в течение 16 ч полученный продукт отфильтровывают и сушат в течение 24 ч при 60°С, чтобы получить 5,5 г продукта.

Содержание иприфлавона: 7,9 мас.%, молярное соотношение иприфлавон: β -циклодекстрин = 1:2,29. Выход относительно активного ингредиента 87%. Продукт также содержит свободный циклодекстрин (исходное соотношение иприфлавон: γ -циклодекстрин 1:3).

Пример 3. Получение иприфлавон-α-циклодекстринового клатрата, имеющего молярное соотношение 1:2.

0,5 г (1,78 ммоль) иприфлавона растворяют в 10 мл ацетона в роторной ступке и добавляют 4,0 г (3,70 ммоль) α-циклодекстрина с содержанием влаги 10 мас.% и 2 мл дистиллированной воды. Легкую суспензию, полученную таким образом, гомогенизируют, растирая до тех пор, пока не выпаривается растворитель. После этого продукт, полученный таким образом, сушат в течение 24 ч при 60°С. Он содержит 11,1% активного ингредиента и также свободный α -циклодекстрин. Молярное соотношение иприфлавона к α -циклодекстрину составляет 1:1,1.

Примеры форм выпуска фармацевтических составов, содержащих иприфлавон-циклодекстриновый клатрат в качестве активного ингредиента, и их биологические испытания.

Пример 4. Получение комплекса включения иприфлавон-Димеб с молярным соотношением 1:2.

1,2 г (1,03 ммоль) Димеба растворяют в 10 мл дистиллированной воды и добавляют 0,1 г (0,37 ммоль) иприфлавона. Полученную суспензию взбалтывают 4 дня, затем фильтруют на фильтре G4 и после этого осушают, вымораживают с получением 1,25 г продук-

та. Он содержит 5,67% активного компонента. Выход по активному компоненту 71% (молярное соотношение иприфлавон : Димеб равно 1:2,8).

Пример 5. Получение комплекса включения иприфлавон-Тримеб с молярным соотношением 1:2.

2,03 г (1,73 ммоль) Тримеба растворяют в 250 мл 50%-ного этанола и добавляют 0,14 г (0,5 ммоль) иприфлавона. Полученный раствор перемешивают, затем высушивают разбрызгиванием с получением 1,96 г продукта. Он содержит 6,9% активного компонента. Выход по активному компоненту составляет 96,6% молярное соотношение иприфлавон:тримеб равно 1:3,5).

Пример 6. Получение комплекса включения иприфлавон-циклодекстриновый полимер с молярным соотношением 1:2.

2 г (0,2 ммоль) циклодекстринового полимера со средней мол. м. 4000 растворяют в 250 мл 50%-ного этанола, затем поступают аналогично примеру 2. Количество полученного продукта составляет 1,85 г, содержание в нем активного компонента 7,2%. Выход по активному компоненту составляет 95,1%.

Пример 7. Сравнивают растворимость известного препарата, содержащего иприфлавон-ямболана в таблетках, содержащих 200 мг иприфлавона (А), таблетки, содержащей 40 мг иприфлавона в форме β -циклодекстринового клатрата, полученного согласно примеру 1, и таблетки, содержащей 200 мг иприфлавона и 330 мг β-циклодекстрина при 37°С в 500 мл желудочного сока. Кусочек таблетки помещают в оборудование и определяют количество растворенного материала путем спектрофотометрии при 247 нм.

Составы испытуемых таблеток следующие: таблетка А (известная как таблетка ямболап, К-020484), мг: иприфлавон 200; амилум максдис 36; лактоза 60; ПВП 13; эсма спренг 30; тальк 7; стеарат магния 4.

Таблетка В.

Предлагаемый клатрат, содержащий, мг: 40 мг иприфлавона 370; ПВП (поливинилпирролидон) 15.

Таблетка С, мг: иприфлавон 200; β -циклодекстрин 330; ПВП 20.

Результаты исследований приведены в табл. 3.

Из результатов видно, что только 0,62 мг иприфлавона растворяются из обычной таблетки, но в случае с таблеткой, содержащей одну пятую активного ингредиента в форме -циклодекстринового клатрата, по сравнению с количеством активного ингредиента, присутствующего в обычной таблетке, количество растворившегося активного ингредиента удваивается и количество растворенного материала на 30% превышает максимальную величину, полученную при использовании обычных таблеток через 2 мин. В случае с таблеткой, которая содержит иприфлавон и α -циклодекстрин в форме механической смеси, растворение происходит несколько медленнее, но даже в этом случае количество растворенного активного ингредиента выше по сравнению с обычной таблеткой.

В испытаниях на всасываемость используют самцов крыс весом 170–200 г. Спустя 16 ч после обездвижения вводят иприфлавон в дозе 25 мг/кг (группа А), иприфлавон- β-циклодекстриновый клатрат, приготовленный согласно примеру 1 (группа В) и иприфлавон- β -циклодекстриновую смесь (группа С) – оба содержат β-циклодекстрин в эквимолярном соотношении по отношению к активному ингредиенту, после этого животным дают пищу, для крыс воду (по желанию) ad libitum.

Материалы для испытания смешивают в течение 5 мин в 2 мл 1%-ного раствора целлюлозы и вводят через желудочную трубку. Образцы плазмы собирают через 10; 30 мин и 1; 2 и 4 ч после лечения, используя кровь, которая вытекает из Vena femoralis после ее перерезывания у животных, которым проводят анестезию эфиром. Образцы крови помещают в пробирки с гепарином, центрифугируют, подвергают нутч-фильтрованию и хранят глубоко замороженными в ампуле до последующего использования.

Для того, чтобы отобрать образцы мочи, после обработки животных помещают в отдельные метаболические емкости, и собирают отдельно мочу и фекалии в течение 24 ч. Образцы мочи хранят до последующего использования, подвергнув глубокому замораживанию. Концентрацию неизменного иприфлавона и его основных метаболитов (7-гидроксиизофлавон) в моче и образцах плазмы определяют с помощью жидкостной хроматографии высокого давления.

Для того, чтобы провести жидкостное хроматографирование высокого давления, используют жидкостной хроматограф типа RP-18 и в колонке обратного тока Lichrosorb (размер зерна в случае с образцами плазмы 10 мм и в случае с образцами мочи 5 μм). Скорость потока элюента: 1,5 мл/мин, длина волны УФ-детектора 254 нм, скорость движения бумажной ленты 0,2 см/мин.

В случае с образцами плазмы в качестве элюента используют смесь: 0,05 М ацетатный буфер (pH 3): ацетонитрил – 60:40, и в случае с образцами мочи смесь ацетатный буфер : ацетонитрил – 55 : 45. Внутренний стандарт – этаноловый раствор 2-метил-7-метокси-4'-нитроизофлавон (100 μ г/мл), и для калибрования используют растворы, включающие 100 μ г/мл и 10 μ г/мл 7-гидроксиизофлавона в метаноле.

Для того, чтобы подвергнуть анализу образцы плазмы, к 1 мл плазмы добавляют 1 мл ацетатного буфера (pH 5) и фермент глюкуронидазу (арилсульфоназа) (100 FV), разбавив в 10 раз 10 мл дистиллированной воды, и инкубируют при 37°С в течение 24 ч. После инкубирования добавляют 50 мл NaOH, смесь экстрагируют бензолом и центрифугируют. Отделяют органическую фазу, водную фазу подкисляют 400 мл 1Н HCl, и после добавления 50 мл раствора внутреннего этанола, экстрагируют повторно 8 мл бензола. Органическую фазу центрифугируют, выпаривают остаток, растворяют в 100 μл элюента, используют для инъекции и измеряют 50 μл этого раствора.

Уравнение кривой калибровки: y = 8,2x – 0,08; коэффициент поправки 0,9999.

Для того, чтобы проанализировать образец мочи, к 0,5 мл мочи добавляют 0,5 μл ацетатного буфера (pH 5) и 10 мл фермента β-глюкуринидазы (арилсульфатаза) (1000 FV) и смесь экстрагируют 8 мл бензола и центрифугируют. Органическую фазу отделяют, водную фазе подкисляют, добавив 400 мл 1Н HCl, и после добавления 50 мл раствора внутреннего этанола его экстрагируют еще 8 мл бензола. Органическую фазу центрифугируют, выпаривают и остаток растворяют в 100 μл элюента и инъецируют 10 мл этого раствора в жидкостный хроматограф.

Уравнение кривой калибровки: y = 0,911x – 0,09; коэффициент поправки 0,9995.

В табл. 4 показаны величины концентрации неизменного иприфлавона; в табл. 5 – величины концентрации основного метаболита, определенные в крови животных.

Группе А вводят иприфлавон per se, группе В – предлагаемый клатрат и группе С – смесь иприфлавона и β-циклодекстрина. На каждом отрезке времени неизменный иприфлавон можно обнаружить только в случае группы В и его количество составляет 50–500 нг/мл. В случае с группой А, аналогично группе С, неизменный иприфлавон можно обнаружить только через некоторые периоды времени (через 2 и 4 ч). Что касается основного метаболита, то в каждом промежутке времени уровни плазмы в 10–20 раз выше в группе А по сравнению с уровнями групп А и С, которые определены через один и тот же отрезок времени, т.е. величины группы В находятся между 3 и 20 μг/мл, тогда как в случае с группами А и С находятся в интервале от 0,2 до 1,0 μг/мл. Во всех случаях второй пик появляется в кривой плазмы через 2 ч, что может быть результатом интенсивного энтерогепатитного цикла и лучшей всасываемости в малом кишечнике.

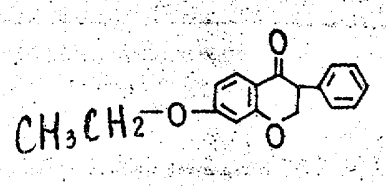
В табл. 6 показаны результаты жидкостной хроматографии высокого давления образцов мочи. В интервале 0–24 ч в образцах мочи не могут обнаружить неизменный иприфлавон. Однако можно проследить наличие основного метаболита (во всех случаях). Средняя величина содержания 7-гидроксиизофлавона 9526 μг, что соответствует трехкратному повышению по сравнению с другими группами. Согласно опыту количество основного метаболита составляет 50–55% от общего количества метаболита, и поэтому общее количество, выделившееся с мочой, в 2 раза выше, чем количество, которое определено de facto.

Таким образом, в случае с группой В 40%, в то время как в случае с группами А и С только 10–14% введенной дозы выделяется с мочой.

После введения крысам иприфлавон – β-циклодекстринового клатрата определяют, что можно достичь повышения в 10–15 раз уровня содержания в плазме и в 3 раза повысить количество вещества, выделяющегося с мочой, по сравнению с контрольной группой.

Формула изобретения

Способ получения комплексов включения 7-изопропоксиизофлавона, имеющего формулу



обладающих способностью всасывания в фармакологически активной концентрации, заключающийся в том, что 7-изопропоксиизофлавон подвергают взаимодействию с α, β, γ-циклодекстрином, гептакис-2,6-0-диметил- или 2-гептакис-2,3,6-три-0-метил-β-циклодекстрином, или циклодекстриновым полимером с мол. м. 4000 в водной или

водно-органической среде, при молярном соотношении 7-изопропоксиизофлавона и циклодекстринового компонента 1:2–3,5 с последующим выделением и сушкой целевого продукта.

Таблица 1

Циклодекстрин, мг/мл	α-ЦД	β-ЦД	γ-ЦД	Димеб	Тримеб
1		2,52			
3		7,03		22,0	
5		11,44		40,6	
7		15,93		59,1	
9		19,51		77,5	
11	4,12	15,22	2,02	96,2	8,23
13	4,68	15,48	2,05	114,8	9,88
15	5,08	15,75	2,16	191,3	11,32
20	6,10	13,46	2,38	284,4	14,71
30	8,19	7,59	2,74	416,8	26,82
40	9,63	6,20	3,26	588,2	43,91
50	10,61	5,44	3,04	761,0	61,3
70	14,77	6,08	3,64	1118	96,2
90	18,24	6,93	4,51	1142	127,5
100	21,63	6,64	4,76	1654	179,0
110	19,02	5,98	5,12	1824	218,8
120	23,65	5,66	5,48	2012	269,3
150				2024	435,6

Таблица 2

Время, мин	Концентрация растворенного иприфлавона, мг/мл		
	Иприфлавон 51,5 мг	Иприфлавон β-циклодекстриновый клатрат 471,5 мг	Иприфлавон (50,5 мг) + циклодекстрин (444,7 мг)
1	0,435	13,21	0,442
2	0,327	9,26	0,462
3	0,401	8,03	0,726
5	0,507	7,36	1,20
10	0,882	7,62	2,28
15	1,123	7,43	3,21
20	1,197	7,89	4,69
30	1,423	6,89	5,86
40	1,508	7,11	6,07
60	1,621	6,81	6,27
90	1,525	6,89	6,34
120	1,482	6,94	6,37

Таблица 3

Время, мин	Количество растворенного активного ингредиента, мг		
	A	B	C
2	-	0,80	-
5	0,21	1,05	0,27
10	0,45	1,10	0,50
15	0,58	1,15	0,60
30	0,56	1,15	0,65
60	0,61	1,30	0,75
120	0,60	1,30	1,00
180	0,62	1,40	1,15

Таблица 4

Время, ч	A (иприфлавон)	B (клатрат, полученный согласно примеру 1)	C (смесь иприфлавона и β-циклодекстрина)
0,17	0	0,065	0,479
	0	0,055	0
	0	0,073	0
0,5	0	0,468	0
	0	0,149	0
	0	0,194	0
1	0	0,271	0
	0	0,354	0
	0	0,293	0
2	0,078	0,514	0,081
	0	0,402	0
	0,095	0,214	0
4	0,041	0,148	0
	0	0,363	0
	0	0,054	0
24	0	0	0
	0	0	0
	0	0	0

Таблица 5

Время, ч	A (иприфлавон)	B (клатрат, полученный согласно примеру 1)	C (смесь иприфлавона и β-циклодекстрина)
0,17	0,156	-	2,080
	0,265	2,450	0,457
	0,195	3,650	0,767
0,5	0,860	12,270	0,304
	0,591	4,840	0,374
	0,365	-	0,358
1	0,239	12,190	0,306
	0,790	4,330	-
	0,340	3,870	0,274
2	1,218	22,040	0,270
	0,715	-	0,358
	1,093	3,780	0,826
4	0,220	1,740	-
	0,237	-	0,130
	0,235	2,520	0,330
24	0	0	0
	0	0	0
	0	0	0

Таблица 6

Компонент	№ животного	Общее количество выделившегося материала, μг	Количество выделившегося материала в % доз, 0%	0 %
A (иприфлавон)	1	236,1	9,44	11,34
	2	344,4	13,77	
	33	270,4	10,81	
B (клатрат согласно примеру 1)	5	978,9	39,16	38,09
C (смесь иприфлавона и β-циклодекстрина)	6	341,6	13,66	
	7	494,3	19,77	13,33
	8	163,9	6,56	

Составитель О.Рокачевская
Редактор А.Козарец Техред М.Моргентал Корректор Л.Лукач

Заказ 3103 Тираж Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101