

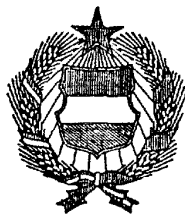
(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

196 991 B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (5962/87) (22) A bejelentés napja: 87. 12. 22.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 86. 12. 23.

(31) (8630702)

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) Int. Cl.₄:

C 07 D 401/04;

C 07 D 215/38;

A 61 K 31/47

(41) (42) Közzététel napja: 88. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 04. 20.



Feltaláló(k): (72)

Phillips Arthur Page, Raleigh, US

Szabadalmas: (73)

The Wellcome Foundation Limited,
London, GB

(54)

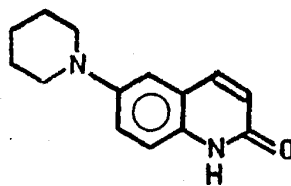
ELJÁRÁS KINOLIN-SZÁRMAZÉK ÉS ENNEK GYÓGYÁSZATILAG ELFOGADHATÓ SAVADDÍCIÓS SÓI VALAMINT AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

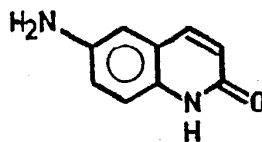
A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület, vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy a (II) képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletben L és L' jelentése azonos vagy eltérő és lehasítható csoportot jelentenek — bázis jelenlétében reagáltatnak és kívánt esetben az így előállított (I) képletű vegyületet fiziológiailag elfogadható sójává alakítják.

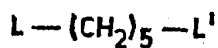
A találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket hatóanyagként alkalmazzák izotróp hatású gyógyszerkészítmények előállításához.



(I)



(II)



(III)

A találmány tárgya eljárás új kinolinszármazék előállítására, valamint eljárás ezt a vegyületet hatóanyagként tartalmazó inotróp hatású gyógyszerkészítmények előállítására. Ezek a gyógyszerkészítmények megfelelőek szívészélhűdés kezelésére vagy megelőzésére. A szívészélhűdéskor a szív nem képes a szervekhez szükségleteinek megfelelő mennyiségű vért szállítani. Ezt a rendellenességet a szívizomgyengeség vagy magas vérnyomás vagy különböző cardiomyopathia okozhatja.

A szív csökkent összehúzó működése miatt csökken a kilövellt vér mennyisége (periodikus összehúzó után nem ürülnek ki teljesen a szívkamrák), a szívizomfal kinyúlása fokozódik, továbbá csökken az összehúzóerő. Jól alkalmazható cariotóniás gyógyszereknek pozitív inotróp hatásúknak kell lenniük (szívizom összehúzóerőt és az összehúzóerő mértékét fokozzák), hogy növeljék a kilövellt vér mennyiségét és értágító hatásúknak is kell lenniük, hogy megkönnyítsék a szívkamrák kiürülését. A szívglükózidokat már korábban ajánlották és alkalmazták szívészélhűdés kezelésére, azonban ezeknek a gyógyszerhatóanyagoknak különböző klinikai hátrányai vannak, így például toxikusak.

A találmány szerinti eljárással előállítottuk az (I) képletű új 6-piperidino-karbonsztrilt, azaz a 6-piperidino-2 (1H)-kinolinont és annak sóit. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek pozitív inotróp hatásúak, és alkalmazhatók szívészélhűdés vagy cardiomyopathiás szívgyengeség, miocardiás infarktus, cardiogén sokk megelőzésére vagy kezelésére, amikor elkerüljük vagy megelőzzük azokat a problémákat, amelyek szívglükózidok vagy sympathomimetikák okoznak. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek értágító hatásúak is, amely tulajdonságuk miatt szívészélhűdés kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület savadfcíós sóinak előállítására is. Ezeket a sókat bázi- sós nitrogén protonálásával állíthatjuk elő. Az (I) képletű vegyület savadfcíós sóit előállíthatjuk szerves vagy szervetlen savakkal, gyógyászati célra csak fiziológiailag elfogadható savadfcíós sókat alkalmazhatunk. Ilyen gyógyászati- lagon elfogadható sókra korlátozás nélkül a következő savakkal alkotott sókat nevezzük meg: sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, malonsav, maleinsav, fumársav, citromsav, kénsav, tejsav vagy borkócsav. Előnyös a hidroklorid só. A találmány magába foglal egyéb savadfcíós sókat is, amelyek az (I) képletű vegyületek izolálására, tisztítására vagy jellemzésére felhasználhatók.

A hatóanyag az az (I) képletű vegyületnek vagy annak fiziológiailag elfogadható sójának a mennyisége, amely szükséges, hogy az emlősökben a kívánt szintű inotróp hatást elérjük természetesen az adagolási módtól, a kezelésnek alávetett beteg állapotától és a belgyógyász vagy állatorvos megítélése szerint változhat.

Emlősök esetében megfelelő napi dózis 0,01–100 mg/kg testtömeg, és az előnyös napi dózis 0,5–20 mg/kg testtömeg. Az előnyös adagolás a nap során megfelelő intervallumokban 2–4 kis adagra osztva történik.

Így például, ha a nap során három alkalommal történik az adagolás, az egyes adagok mennyisége

0,0125–5,0 mg/kg. A (I) képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sóinak megfelelő dózist úgy állítjuk be, hogy a megfelelő mennyiségű (I) képletű vegyület adódjon.

A (I) képletű vegyületet injekcióként intravénásan naponta 1–4 alkalommal adagolhatjuk. Injekcióként az emlősöknek megfelelő dózis a 0,001–10,0 mg/kg testtömeg, előnyösen 0,01–0,25 mg/kg testtömeg. A (I) képletű vegyületet intravénás infúzióval olyan dózisban adagolhatjuk, amelyek a kívánt szívteljesítmény-fokozás fenntartható.

A (I) képletű vegyületet vagy annak fiziológiailag elfogadható sóját alkalmazhatjuk egyedül nyers kémiai vegyületként, azonban előnyös a gyógyszerkészítményként történő felhasználása. Mind az állatgyógyászatban, mind a humán gyógyászatban alkalmazhatók a találmány szerinti eljárással kapott vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek a (I) képletű vegyületet vagy annak fiziológiailag elfogadható sóit egy vagy több gyógyászati- lagon elfogadható vivőanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszer- gyártásban alkalmazott segédanyagokkal együtt tartalmazzák.

A vivőanyagoknak gyógyászati- lagon elfogadhatónak kell lenni, a készítmény egyéb segédanyagaival kompatibilisnek kell lenni és nem lehetnek veszélyesek a kezelt betegek- re. Az egyéb gyógyászati- lagon anyag(ok) lehet(nek) egyéb inotróp- vagy értágító hatású szer(ek).

A készítmény külső formáját, ízét vagy tárolását kedvezően befolyásolhatjuk, ha pótlólagos segédanyagot adagolunk, így konzerválószer, színezőanyagot, édesítőszer, ízjavítószer.

A készítmények alkalmazhatók orálisan, rektálisan, helyileg vagy parenterálisan (szubkután, intramuszkulárisan vagy intravénásan). A készítményeket egység dózisban szerelhetjük ki, és bármelyik ismert gyógyszeripari módszerrel előállíthatjuk. Mindegyik módszerrel a hatóanyagot a vivőanyagokkal és a segédanyagokkal összekeverjük. Általában a készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a folyékony vivőanyaggal vagy finomra porított szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel alaposan és egyenletesen összekeverjük, és ha szükséges, a terméket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti eljárással kapott készítmények megfelelőek orális alkalmazásra és előállíthatjuk különálló egységként, így kapszulaként, tablettaként vagy szögletes tablettaként, amikor is mindegyik forma egy előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. A készítmény lehet por vagy granulátum vagy vizes vagy nem vizes oldatban készített szuszpenzió, így szirup, elixír, emulzió vagy kanalas orvosság. Az aktív hatóanyagból készíthetünk kapszulát, szirupot vagy kenőcsöt.

A tablettákat előállíthatjuk préseléssel vagy sajtolással adott esetben egy vagy több segédanyaggal. A préselt tablettákat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyag- nak adott esetben kötőanyaggal, síkosítószerez- rel, diszpergálószerez- rel vagy az előnyös külső forma vagy a stabilitás érdekében alkalmazott egyéb szerrel készített szabadon folyó (így por vagy granulát) keverékét egy megfelelő gépben préseljük.

A sajtolott tablettákat úgy állítjuk elő, hogy a préselt tablettánál alkalmazott segédanyagokból és a ható-

anyagból készített keveréket megfelelő gépben sajtoljuk.

Szirupot úgy készíthetünk, hogy a hatóanyagot tömény, vizes cukoroldatba, például szukrózba adjuk, amelyhez bármilyen segédanyagot is adagolhatunk. Ilyen segédanyagok az ízfajítószerek, a kristályosodást gátló anyagok és az egyéb segédanyagok oldhatóságát növelő anyagok.

Parenterális alkalmazásra megfelelő készítmények előnyösen steril vizes, a kezelt beteg vérével izotóniás hatóanyagkészítmények.

A rektális alkalmazásra gyártott készítmények lehetnek például kúpok, amelyeket a szokásos vivőanyagokkal, így kakaóvajjal állítanak elő.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű vegyület és ennek fiziológiailag elfogadható sóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy 6-amino-karbonsztril $L-(CH_2)_5-L'$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a képletben L és L' jelentése azonos vagy eltérő, és lehasítható csoportot jelentenek, így bromidot — bázis jelenlétében, így nátrium-karbonát-anhidrid jelenlétében, és kívánt esetben a kapott (I) képletű vegyületet fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk. A 6-amino-karbonsztril és az 1,5-pentametilén reakcióját jellegzetesen aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban, 75–80 °C hőmérsékleten folytatjuk le. A (I) képletű vegyületet hagyományos módon, például megfelelő savval kezelve, így például annak alkoholos oldatát használva fiziológiailag elfogadható sóvá alakíthatjuk.

A következő példákkal a találmányt szemléltetjük.

1. példa

6-piperidino-karbonsztril

a) 6-nitro-karbonsztril

2,3 ml (70%) salétromsavat 0 °C hőmérsékleten 20 ml tömény kénsavban oldott 3,5 g (0,024 mól) 2-hidroxi-kinolinhoz csepegtetünk (kereskedelemben beszerezhető vagy előállítható Beilstein 21, 77 — leírtak alapján). A reakcióelegyet két órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízzre öntjük. A keletkezett szilárd terméket szűrjük, mossuk hideg vízzel, és kétszer forró metanollal digeráljuk.

Kitermelés: 3 g (67%) 6-nitro-karbonsztril (kristályos termék)

Op.: 280–282 °C.

Analitikai vizsgálat: Összegképlet: $C_9H_8N_2O_3$:

	C	H	N
számított (%)	56,84	3,18	14,74
talált (%)	56,81	3,18	14,72

b) 6-Amino-karbonsztril

Parr katalitikus hidrogénező berendezésben 150 ml metanolban oldott 5,3 g (0,028 mól) 6-nitro-karbonsztrilt és 0,5 g PtO_2 -t hidrogéngáz atmoszférá-

ban rázzuk. A keletkező sárga szilárd terméket metanolos refluxálással extraháljuk, majd szűrjük, így PtO_2 -t és az el nem reagált kiindulási vegyületet eltávolítjuk. A szűrletből a terméket kikristályosítjuk.

Kitermelés: 3,5 g 6-amino-karbonsztril (sárga kristály).

Op.: 315–317 °C.

Analitikai vizsgálat: Összegképlet: $C_9H_{10}N_2O$:

	C	H	N
számított (%)	67,48	5,03	17,49
talált (%)	67,28	4,98	17,38

c) 6-piperidino-karbonsztril

3,2 g (0,02 mól) 6-amino-karbonsztrilt, 4,6 g (0,02 mól) 1,5-pentametilén-dibromidot, 2,8 g (0,028 mól) nátrium-karbonátot (anhydrid) és 30 ml dimetilformamidot 75–80 °C hőmérsékleten három órán keresztül vízfürdőn, esetleg keverés közben melegítünk.

A reakció befejeződése után a reakcióelegyet 250–300 ml vízzel hígítjuk, közben az elegyet keverjük és hűtjük. A keletkező csapadékot szűrjük és többször hideg vízzel mossuk. Az előállított vegyületet forró etil-acetátból kétszer átkristályosítjuk és 2,05 g (45%) 6-piperidino-karbonsztrilt kapunk.

Op.: 225–226 °C.

Analitikai vizsgálat: Összegképlet: $C_{14}H_{16}N_2O$:

	C	H	N
számított (%)	73,66	7,06	12,27
talált (%)	73,60	7,07	12,26

2. példa

6-piperidino-karbonsztril-hidroklorid

0,5 g (0,002 mól) 6-piperidino-karbonsztrilt szuszpendálunk 15 ml metanolban. A szuszpenzióhoz adunk 5 ml etanolos sósav oldatot és a reakcióelegyet 15 percig forró vízfürdőn digeráljuk, amíg a metanol elpárolog. A reakcióelegyet lehűtjük, majd szűrjük és etil-acetáttal mossuk. A kapott 0,4 g fehér kristályt meleg metanolban etil-acetát adagolás közben feloldjuk, átkristályosítjuk. A kitermelés 0,4 g 6-piperidino-karbonsztril-hidroklorid.

Op.: 298–300 °C.

Analitikai vizsgálat: Összegképlet: $C_{14}H_{16}N_2O \cdot HCl$:

	C	H	N	Cl
számított (%)	63,51	6,47	10,58	13,39
talált (%)	63,60	6,53	10,56	13,45

3. példa

Inotróp hatás in vitro vizsgálata

Macska szemölcsizomzatát szívkamra üregéből kioperáljuk, majd pontozott elektródához erősítjük. A szövetet pontozott elektródán és egy 5 msec, 0,5 Hz frekvenciájú négyzetes hullámú és +30% küszöbfe-
szültségű platina elektródán keresztül stimuláljuk. A szöveteket 1,0 g-gal feszítjük. Az erőváltozást Grass FT 0,03 izometriás átalakítóval és Beckman rekorderrel gramm-feszültségként meghatározzuk. A szöveteket Krebs-Henseleit oldatban inkubáljuk és a vizsgálatokat 34 °C hőmérsékleten végezzük. Az 1. példa szerint kapott vegyület különböző koncentrációjú vizes oldatát 1,0 log egység intervallumonként kumulatív módon az adagolt mennyiségű szervhez adjuk, majd legalább 5 percig a fürdőben hagyjuk. Ha választ detektálunk, hagyjuk, hogy a szövetek stabil állapotba jussanak. A válaszokat az izoproterenolra kapott maximális válasz részeként fejezzük ki. A csökkenéseket az alapstimulálási inotrop erő százalékában fejezzük ki. A szöveteket 0,3 μ M propanollal és 1 μ M fentolaminnal inkubáljuk, így a catekolaminok által előidézett esetleges hatást kiküszöböljük.

Az inotróp aktivitási index (IAI) egy szám, amely egy adott vegyületnek a macska szemölcsizomzatára kifejtett inotrop hatását fejezi ki és a szöveteknek a vegyületre adott maximális válaszához viszonyított (a standard szervnek az izoproterenolra adott maximális válaszához viszonyított) számoljuk ki és alkalmazzuk a pD_2 értéket is (annak a vegyületnek a maximális válasz felét adja).

Jelentős inotrop hatás mutatható ki, ha az index = 3,1. A (I) képletű vegyületre az IAI = 3,3.

4. példa

In vivo inotrop hatás

A vizsgálatban négy 11–12,9 kg-os, éber, nőstény vadászkutyát alkalmazunk.

Előzetesen két kutyába „nyakiverőér hurkot” helyezünk, hogy a verőérben a vérnyomást akut perkután katéterezéssel mérjük. A másik két kutyába a vizsgálat előtt két héttel műtéti úton a leszálló aortába kanült, és egy baloldali ventricularis nyomás-átalakítót (Konigsberg P7) helyezünk.

A kezdeti vizsgálatokban az így kiperparált kutyáknál a találmány szerinti eljárással kapott vegyületből intravénásan 0,2–1,0 mg/kg-ot adagolunk és vizsgáljuk a nyakiverőérnél keletkező vérnyomásváltozást, az artériás dP/dt-t és a szívrítmust.

Az elvégzett vizsgálatok alapján a kiperparált kutyáknál kiértékeljük a 0,2–1,0 mg/kg dózisban intravénásan és 0,5–2 mg/kg dózisban orálisan adagolt vegyület hatását az aorta vérnyomásra, a baloldali ventricularis nyomásra (LVP) és a szívrítmusra, valamint az LVdP/dt-re.

Az állatokat a laboratóriumban szíjjal lekötözzük, mialatt feljegyezzük a cardiovascularis változásokat. Ezután a vizsgálati vegyületekből minden alkalommal csak egy dózist adagolunk, így 0,01–1,0 mg/kg izoprenalint intravénásan, amellyel stabilizáljuk és ál-

landósítjuk a helyzetet. Az adagolást úgy végezzük, hogy két vizsgálati alkalom között legalább egy napot hagyunk a regenerálódásra. A vizsgálati vivóanyagot egyedül kontrollként is alkalmazzuk. Egy fejevőérbe 15 percig 1 ml/min infúzióval intravénásan adagolunk.

A vegyület meghatározott dózisa az a teljes dózis, amelyet 15 perces infúzióval adagolunk. Orális alkalmazásnál 1 ml/kg dózist adunk és 10 ml 5%-os dextróz oldattal mossuk. Az állatok az orális alkalmazás előtti éjszaka nem kapnak enni.

Az 1. példa szerinti vegyületet az egyes alkalmazásokhoz kimerjük, 0,1 M NaOH oldat minimális mennyiségében feloldjuk, a pH-t 0,1 M HCl oldattal 5,2–5,5-ra beállítjuk és desztillált vízzel a kívánt térfogatra töltjük. A hígítást 5%-os dextrózban készítjük.

a) *nyakiverőér-hurokkal eldított kutyák (n=2)*

A vizsgálati vegyület 0,2–1,0 mg/kg dózist intravénásan infúzióval adagoljuk, így a dózistól függően növekvő artériás dP/dt-t tapasztalunk. A dózistól függően az infúzió után 30–60 perccel 35–100%-os maximális növekedést figyelünk meg. A hatás kismértékű regenerálódással három óra múlva is megmarad. A vérnyomás kismértékben változik, miközben a szívrítmus növekszik, azonban ez nem következetes, sem dózistól függő.

b) *Kiperparált állatok (n=2)*

Ezeknél az állatoknál a myocardiál összehúzódás, amelyet az LV/dP/dt-vel adunk meg, 0,2–1,0 mg/kg vizsgálati vegyület intravénás infúziójakor a dózistól függő mértékben ismét növekszik. A maximális hatás (45–90%-os növekedés) ugyanolyan, mint amilyent az artériás dP/dt-nél tapasztaltunk. A szisztolés vérnyomás a dP/dt (0,2–1,0 mg/kg növekedéssel együtt) növekszik, miközben 1 mg/kg-nál a diasztolés vérnyomás kismértékben csökken (10 mmHg).

Ezzel kapcsolatban a szívrítmus nem változik következetesen, azonban 0,5 mg/kg-nál csökkenést, 1 mg/kg-nál növekedést figyeltünk meg.

Ha ugyanazoknál az állatoknál külön alkalmazáskor 0,5–2 mg/kg vizsgálati vegyületet orálisan adagolunk, akkor az LVdP/dt jelentős mértékben növekszik. A hatás kismértékben függ a dózistól, például 70–80%, 0,5–2 mg/kg dózisnál.

Általában az adagolás után 50–120 perccel maximális a hatás és kismértékű regenerálódással az adagolás után négy óránál hosszabb ideig fennmarad.

A 0,5 mg/kg dózissal végzett megfigyelésünk szerint az LVdP/dt 10 órával az adagolás után még mindig növekszik (+20%), de 24 órával utána már csökken.

Ezzel összefüggésben a szisztolés vérnyomás 0,5–1,0 mg/kg dózis után növekszik, míg a diasztolés vérnyomás 1,0–2 mg/kg p.o.-nál enyhén csökken. A szívrés 0,5 mg/kg-nál enyhén szapora, de nagyobb dózisnál csak kismértékű hatás figyelhető meg.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület kompatibilis és jelentős, tartós pozitív inotróp hatást

biztosít, miközben az artériás vérnyomásra és a szívritmusra kismértékű hatást fejt ki. Az orális alkalmazásnál fellépő hatás jó orális biológiai felhasználhatóságot jelez.

5. példa

Gyógyszerkészítmények formálása

a) tabletták

6-piperidino-karboxitiril	50 mg
keményítő	132 mg
magnézium-sztearát	18 mg
laktóz	45 mg
összesen:	245 mg

A megadott összetételű tablettákat szokásos módon készíjük el.

b) ampullák

6-piperidino-karboxitiril-HCL	500
NaCl	0,9 mg
injekcióhoz alkalmas deszt. víz	100 ml-re

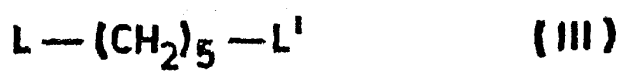
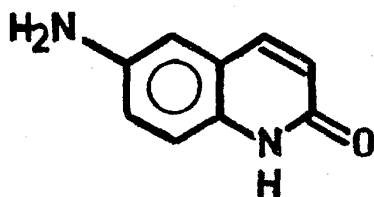
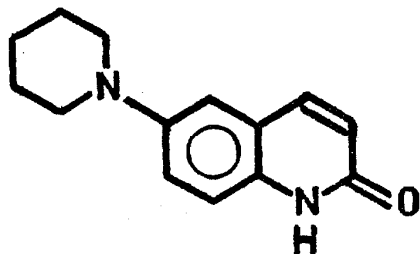
A nátrium-kloridot melegítés és állandó keverés közben desztillált vízben feloldjuk. A keletkező oldatot 40 °C hőmérsékletre hűtjük, és a találmány szerinti vegyületet ebben feloldjuk. Az oldatot injektálásra alkalmas desztillált vízzel kívánt térfogatra töltjük. Az elegyet megfelelő szűrőpapíron szűrjük, sterilizáljuk és 1 ml-es ampullákba töltjük, így injektálásra alkalmas készítményt kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (I) képletű vegyület és ennek gyógyászatiilag elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletben L és L' jelölése azonos vagy eltérő, és lehasítható csoportot jelentenek — bázis jelenlétében reagáltatunk, és kívánt esetben az így előállított (I) képletű vegyületet fiziológiailag elfogadható sójává alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (I) képletű vegyület hidroklorid sójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként 1,5-pentametilén-dibromidot alkalmazunk.
4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként nátrium-karbonát-anhidridet alkalmazunk.
5. Az 1—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót aprotikus oldószerben folytatjuk le.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakcióban alkalmazott oldószer dimetil-formamid.
7. Az 1—6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 75—80 °C reakcióhőmérsékleten folytatjuk le a reakciót.
8. Eljárás inotróp hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított kinolin-származékot vagy ennek egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

1 db rajz

196 991
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/04;
C 07 D 215/38;
A 61 K 31/47



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: A Műszaki Könyvkiadó gondozásában

Antikva Kft.