



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **97-01060**

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **14.11.1995**

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate: **13.12.1994 US 08/355.372;**

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **US 95/14864 14.11.1995**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 96/18637 20.06.1996**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**30.01.2002** BOPI nr. **1/2002**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 4526988; 4808614; 5223608; EP  
587364 A1**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(71) Solicitant: **ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA, US;**

(73) Titular: **ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA, US;**

(72) Inventatori: **BERGLUND RICHARD ALAN, LAFAYETTE, INDIANA, US;**

(74) Mandatar: **S.C. ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A CLORHIDRATULUI DE  
GEMCITABINĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea clorhidratului de gemcitabină, care constă în deblocarea *beta*-1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3'-5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onei cu o cantitate catalitică dintr-o alchilamină în prezență de metanol sau etanol într-un mediu

lipsit în esență de apă, tratarea soluției rezultată cu acid clorhidric și cu un antisolvent și recuperarea clorhidratului de gemcitabină solid, rezultat.

Revendicări: 8

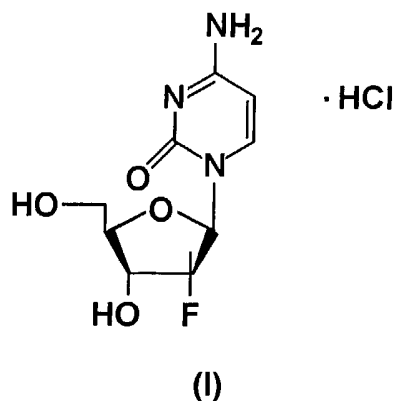
RO 117327 B1



# RO 117327 B1

Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a clorhidratului de gemcitabină.

Clorhidratul de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, cunoscut, de asemenea, drept clorhidrat de 2'-deoxi-2',2'-difluornucleosidă sau clorhidrat de gemcitabină cu formula (I) este unul din compușii din seria 2'-deoxi-2',2'-difluornucleosidelor cunoscut în domeniu.



Acești compuși sunt descriși și cunoscuți ca având activitate antivirală din brevetele **US 4526988** și **4808614**. În brevetul european, **EP 184365** se arată că unii agenți difluornucleosidici au activitate oncolitică. Clorhidratul de gemcitabină a fost supus unor evaluări clinice, determinându-se eficacitatea sa în tratarea diferitelor forme de cancer ca, de exemplu, a cancerului pancreatic.

Sinteza gemcitabinei este un procedeu în etape multiple descris în brevetele **US 4526988**, **4808614**; **EP 577303**, **577304** și **587364**. Cea mai mare parte dintre aceste procedee trec prin penultimul intermediar  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă care este protejată și transformată în sare pentru a da produsul final dorit sub formă de sare de clorhidrat. De exemplu, în brevetul **US 5223608**, în coloana 10, rândul 41 și următoarele, se arată că grupările protectoare benzoil sunt îndepărtate prin hidroliză cu o bază tare sau moderat de tare. De asemenea, se arată că pentru fiecare grupare protectoare este necesar, cel puțin un echivalent molar de bază. Exemplele 7 și 11 din acest brevet arată că se utilizează amoniac în metanol pentru formarea clorurii de amoniu care este insolubilă în solvenții organici utilizați și care trebuie îndepărtată prin tratare cu apă. În literatura de specialitate este descrisă prepararea sării clorhidrat de gemcitabină. Astfel, în brevetul **US 5223608**, la coloana 11, rândul 22 și următoarele și în exemplul 8 se folosește izopropanol fierbinte și acid clorhidric concentrat pentru a genera clorhidratul de gemcitabină cristalin.

Procedeu de obținere a clorhidratului de gemcitabină, conform invenției, elimină dezavantajele procedeelelor cunoscute, prin aceea că, cuprinde următoarele etape:

a) deblocarea  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onei în prezența unei alchilamine cu rol catalitic, într-un mediu de metanol sau etanol lipsit în esență de apă;

b) tratarea soluției rezultate cu acid clorhidric și cu un antisolvent,

c) recuperarea clorhidratului de gemcitabină solid rezultat.

## RO 117327 B1

Invenția prezintă avantajul unui procedeu economic și cu randamente mai mari, decât procedeele cunoscute, pentru prepararea clorhidratului de gemcitabină evitându-se utilizarea excesului de bază și pierderea de produs datorată prezenței apei.

Se dau, în continuare, o serie de date suplimentare și explicații care permit o mai bună înțelegere a invenției.

Astfel, în timpul deprotejării  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onei, solventul protic folosit este în fapt nucleofilul care atacă gruparea benzoil. Acest atac este catalizat de bază, fără a fi necesare cantități stoechiometrice de bază. Termenul de alchilamină, utilizat în această descriere desemnează o amină organică care are una, două sau trei grupări alchil și care este capabilă să ajusteze pH-ul amestecului de reacție, la cel puțin 9,5. Exemple de astfel de reactivi includ: metilamina, etilamina, propilamina, izopropilamina, butilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diizopropilamina, dibutilamina, etanolamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, N-metil-N-etilamina, N-metil-N-propilamina, N-metil-N-butilamină, N-etil-N-propilamina, etc. În procedeu, conform invenției, este necesar ca și clorhidratul de alchilamină să fie solubil în amestecul de reacție. Mai mult, pentru ca reacția să fie eficientă alchilamina trebuie să fie suficient de nevolatilă pentru a permite ca reacția să fie eficientă la temperaturi ridicate. Din aceste motive, dietilamina este alchilamina preferată în această reacție, deși, se poate opera și cu alte alchilamine. Termenul "cantitate catalitică" se referă la o cantitate de alchilamină care inițiază atacul nucleofil al solventului protic asupra grupărilor protectoare. În mod obișnuit se utilizează o cantitate, de 0,1 - 0,5 echivalenți molari, de preferință, 0,2 până la 0,4 echivalenți, față de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, totuși, cantitatea optimă de alchilamină folosită depinde de proprietățile chimice și fizice ale alchilaminei, atâta timp, cât pH-ul amestecului de reacție este menținut la nu mai puțin de 9,5. Mențiunea, "într-un mediu practic lipsit de apă", indică că reacția este condusă fără adăugare de apă. Prin urmare se preferă ca, reactivii și solventii utilizați să fie practic lipsiți de apă. Amestecul de reacție poate fi protejat de umiditatea atmosferică, dar această precauție nu este necesară. Această limitare care nu este critică pentru reacția de deblocare, este preferată deoarece clorhidratul de gemcitabină dorit este solubil în apă și prin urmare prezența apei va reduce randamentul produsului dorit din procesul de cristalizare. După cum s-a notat mai sus, deblocarea  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onei este cea în care nucleofilul protic este catalizat de bază și prin urmare este reactivul protic care este critic pentru reacție. În timp ce teoretic se poate folosi orice solvent protic pentru ca solvoliza să aibă loc, se preferă să fie folosit un alcool, preferabil, etanol și mai ales metanol. Această alegere este preferată din mai multe motive, primul, motiv fiind acela că substratul și clorhidratul de alchilamină sunt solubili în metanol, după cum este și produsul rezultat. În al doilea rând, produsul secundar rezultat este benzoatul de metil, care, de asemenea, este solubil în metanol și în solventul de precipitare izopropanol sau acetonă. Metanolul poate fi utilizat, atât ca reactiv, cât și ca solvent. După cum s-a arătat mai sus, reactivul trebuie să fie în esență lipsit de apă. În teorie se pot folosi și alte substraturi decât  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-ona, fiind necesar ca grupările protectoare să ofere un substrat și un produs secundar care să fie solubile. Mai mult, cele două grupări protectoare nu trebuie să fie aceleași. Astfel,

# RO 117327 B1

95 se pot folosi substraturi în care grupările 3'- și/sau 5'-hidroxiprotejate cu alte grupări  
protectoare cum ar fi, benzoil substituit, de exemplu, 4-metilbenzoil dacă se folosește  
o alegere judicioasă a alchilaminei și a solventului protic. Totuși, această variantă nu  
100 oferă avantaje, fiind de fapt și mai costisitoare. Solvoliza este condusă în mod  
avantajos, la temperaturi cuprinse, între 0 și 80°C, fiind preferate temperaturile mai  
ridicate. Cea mai preferată este temperatura de reflux a amestecului de reacție, de  
50 - 60°C, când se folosesc metanolul și dietilamina. În aceste condiții solvoliza este,  
105 în general, terminată în 1 - 8 h. Cantitatea de metanol sau etanol utilizată este, de  
preferință, de aproximativ 15 - 25 volume raportată, la  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-  
O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă în calitate de materie primă, expri-  
mată în ml/g. Raportul optim este de 20 vol de metanol. Se preferă, de aseme-  
nea, ca, cantitatea de antisolvent să fie aproximativ egală cu cantitatea de metanol sau  
110 etanol utilizată, deși, se pot folosi și alte rapoarte. Dacă  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-  
di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă este generată *in situ* din 2-deoxi-  
2,2-difluor-3,5-dibenzoil-D-ribofuranosil-1-metansulfonat și citozină așa cum este  
descriș în cererea de brevet **EP 577303**, randamentul de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-  
3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă este în mod uzual, de aproxi-  
115 mativ 70 %, dacă această schemă de reacție este încorporată în prezentul procedeu,  
cantitatea de metanol sau etanol utilizată fiind, de aproximativ 10 - 20 vol față de  
mesilatul, materie primă. Formarea și izolarea clorhidratului de gemcitabină este  
realizată în mod uzual prin răcirea amestecului reacției de solvoliză, la temperatura  
ambiantă și adăugarea unui antisolvent cum ar fi, acetonă, acetonitril, tetrahidrofuran,  
120 propanol, butanol, izobutanol, *sec*-butanol sau preferabil izopropanol. Gemcitabina  
bază, alchilamina, clorhidratul de alchilamină și benzoatul de metil sunt toate solubile  
în acest amestec, totuși, la introducerea de acid clorhidric, clorhidratul de gemcita-  
bină dorit cristalizează, în timp ce produsele secundare și reactivii nereacționați rămân  
în soluție. În general, acidul clorhidric este adăugat sub formă de acid clorhidric gazos  
sau acid clorhidric concentrat, până la un pH de 1,5 până la 2,0. Excesul de acid, în  
125 particular acidul clorhidric nu este necesar și poate afecta negativ randmentul. Deși,  
acidul clorhidric concentrat conține apă, o cantitate mică de apă nu afectează în mod  
practic randamentul.

Clorhidratul de gemcitabină rezultat este apoi izolat din amestecul de reacție  
prin mijloace convenționale, de exemplu, filtrare, centrifugare, decantare. etc.

125 Materiile prime și intermediarii pentru prepararea compușilor folosiți în această  
invenție sunt accesibili, din punct de vedere comercial, sau pot fi preparați cu ușurință  
prin metode cunoscute și descrise în literatură

Se dau, în continuare, 5 exemple de realizare a invenției.

130 Termenii și abrevierile utilizate în exemplele care urmează au semnificațiile  
uzuale cu excepția cazului în care se specifică altfel. De exemplu, "HPLC" se referă la  
cromatografia lichidă de înaltă performanță; "C" se referă la grade Celsius; "mmol" se  
referă la milimol; "g" se referă la gram; "l" se referă la litru; "ml" se referă la mililitru;  
"M" se referă la molar sau molaritate; "echiv.", înseamnă echivalen molar.

135 **Exemplul 1.** Clorhidrat de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopiri-  
midin-2-onă

O,24g (0,51 mmol, 1 echiv.) de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribo-  
furanosil)-4-aminopirimidin-2-onă se suspendă în 7 ml. de metanol și apoi se adaugă  
0,01 ml (0,102mmol, 0,2 echiv.) de dietilamină. Amestecul se încălzește, la 55°C,  
timp de 2 h și 20 min.

# RO 117327 B1

Pentru a izola produsul, amestecul se filtrează și filtrul se spală cu 3,5 ml. de izopropanol. Filtratul și soluția de spălare se combină și pH-ul se ajustează, la 1,5 - 2,0 prin adăugarea a 0,3 ml acid clorhidric concentrat. În timp de 1 - 2 min se formează un precipitat. Amestecul se agită apoi, la temperatura camerei, timp de 2 h și se filtrează. Solidul se spală cu 5 ml alcool izopropilic și apoi, cu 5 ml acetonă. Analiza HPLC, arată că predominanța produsului de mai sus este mai mare de 99 %. Identitatea componentelor majore ale soluției se caracterizează prin compararea HPLC cu standarde autentice de referință. Proba de testare prin HPLC se prepară prin plasarea a 0,6 - 0,8 g de soluție de reacție sau 10 la 15 mg de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă într-un balon de 50 ml și apoi diluare până la volumul corespunzător cu apă. Coloana se eluează cu eluant: A = acetat 0,05 M la pH de 5,0; B = acetonitril; viteză de curgere de 1,5 ml/min. Profilul eluantului este, de 97 procente A, 3 procente B menținut 5 min, gradient la 30 procente A, 70 de procente B menținut, timp de 10 min, 30 de procente A, 70 de procente B menținut, timp de 5 min, reîntoarcere la 97 procente A, 3 procente B, în timp de 2 min, menținut timp de 13 min. Coloana folosită este o coloană Zorbax de 25 cm RxC8. Detectorul are o lungime de undă de 275 nm, viteza de curgere prin coloană este de 1,5 ml/min și volumul de injectare este de 10  $\mu$ l.

Determinarea HPLC stabilește timpi de retenție după cum urmează: a) citozină și alte impurități, 2,4 - 2,6 min; b)  $\alpha$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, 5 la 6 min; c)  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, 6 la 7 min; d) acid benzoic, 10 la 11 min; e) 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3' sau 5'-mono-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, 14 la 15 min; f) benzoat de metil, 16,5 la 17,5 min și g)  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, 19 la 20 min.

**Exemplul 2.** Clorhidrat de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă

0,24 g ( 0,51 mmol, 1 echiv.) de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă se suspendă în 7 ml de metanol și se adaugă 0,0084 ml (0,102 mmol, 0,2 echiv.) de propilamină. Amestecul se încălzește, timp de 3 h, la 55°C. Pentru a izola produsul, amestecul se filtrează și filtrul se spală cu 3,5 ml de izopropanol. Filtratul și soluția de spălare se combină și pH-ul se ajustează la 1,5 - 2,0 prin adăugarea a 0,3 ml de acid clorhidric concentrat. În timp, de 1- 2 min se formează un precipitat. Amestecul se agită apoi, la temperatura, de 0 și 5°C, timp, de 90 min și se filtrează. Solidul se spală cu 5 ml de alcool izopropilic și apoi cu 5 ml de acetonă. O analiză HPLC condusă ca în exemplul 1, indică o predominanță a produsului solid izolat de 98,9 procente.

**Exemplul 3.** Clorhidrat de 1-(2'-deoxi-2',2' difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă

$\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, obținută prin reacția a 3,836g (8,4mmol) de 2-deoxi-2,2-difluor-3,5-dibenzoil-D-ribofuranosil-1- metansulfonat și 20,0 g. (180 mmol) de citozină, așa cum se descrie în cererea de brevet **EP 577303**, se suspendă în 54 ml metanol. Amestecul se încălzește, la 50°C cu agitare și se ajustează, la pH=10, prin adăugarea a 0,3 ml, (2,9 mmol, 0,34 echiv.) de dietilamină. Agitarea se continuă și amestecul se încălzește, la o temperatură, de 55...60° C, timp de 14 h.

# RO 117327 B1

Pentru a izola produsul se adaugă 0,17 g cărbune decolorant și 40 ml alcool izopropilic și amestecul se agită, la temperatura, de 20 și 25°C, timp de o oră. Amestecul se răcește, la o temperatură cuprinsă, între 0 și 5°C, se agită, timp de 30 min, apoi se filtrează printr-un strat de material de filtrare. Turta de filtrare se spală  
190 cu 14 ml alcool izopropilic. Filtratele combinate se ajustează, la pH=1,5...1,8 prin adăugarea a 0,95 ml acid clorhidric concentrat. Se formează un precipitat și amestecul se agită la 0-5°C, timp de 2 h și se filtrează. Solidul se spală cu 2 x 15 ml izopropanol și apoi cu 1 x 15 ml acetonă. Analiza HPLC condusă ca în exemplul 1 arată o pondere a solidului izolat de 99,4 procente. Randamentul global este de 57,6  
195 procente în greutate (bazat pe mesilat).

**Exemplul 4.** Clorhidrat de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă

2,58 g, ( 5,48 mmol), de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă se suspendă în 56 ml de metanol. Amestecul se încălzește, la 40-45°C, cu agitare și pH-ul se ajustează, la 10 prin adăugarea a 0,1 ml  
200 (0,97 mmol, 0,2 echiv.), de dietilamină. Agitarea se continuă și amestecul se încălzește, la 50-60°C, timp, de 6,5 h, apoi amestecul se agită, la 20-25°C peste noapte. Pentru a izola produsul se adaugă 0,2 g cărbune decolorant și 42 ml alcool izopropilic și amestecul se agită, la temperatura camerei, timp de o oră. Turta de filtrare se  
205 spală cu 14 ml alcool izopropilic. La filtratul combinat se adaugă metanol pentru a ajusta volumul total al soluției la 112 ml. Soluția se împarte apoi în două volume egale. O soluție se ajustează, la pH=1,5 și cealaltă se ajustează, la pH=2,5 prin adăugare de acid clorhidric concentrat. Ambele soluții sunt răcite, la 0-5°C, se agită, timp de 2 h, apoi se filtrează. Precipitatul solid de la filtrarea din fiecare soluție se spală cu 5  
210 ml de alcool izopropilic și apoi cu 5 ml acetonă. După uscare se obține un randament în produs de 89,6 procente în greutate din soluția ajustată la pH=1,5 și de 82,8 procente în greutate din soluția ajustată, la pH egal cu 2,5. Analiza HPLC realizată ca în exemplul 1, arată o predominantă de 99,1% a materialului obținut, la pH=1,5 și o predominantă a materialului obținut la pH=2,5, de 99,6 %.

**Exemplul 5.** Clorhidrat de 1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă

0,24 g, (0,51 mmol) de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă se suspendă în 7 ml metanol conținând 0,03 ml, ( 0,26 mmol,  
220 0,5 echiv.) de dietilamină. Amestecul se încălzește, la 50 - 60°C, timp de 6 h. Pentru a izola produsul, amestecul se răcește, la temperatura camerei și se adaugă 7 ml de alcool izopropilic. pH-ul amestecului se ajustează la 1,5 prin adăugarea a 0,30 ml acid clorhidric concentrat. După agitare, timp de 2-3 min se formează un precipitat. Agitarea se continuă, timp de o oră, la 0 - 5°C, apoi amestecul se filtrează. Randamentul de produs format în cantitate de 0,15 g este de 98 procente în greutate.

225

## Revendicări

1. Procedeu de obținere a clorhidratului de gemcitabină, **caracterizat prin aceea că**, execută:

230 a) deblocarea  $\beta$ - 1 - (2' - deoxi-2', 2' - difluor-3',5' di - O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onei în prezența unei alchilamine cu rol catalitic, într-un mediu de metanol sau etanol lipsit în esență de apă;

## RO 117327 B1

- b) tratarea soluției rezultate cu acid clorhidric și un antisolvent  
c) recuperarea clorhidratului de gemcitabină solid rezultat.
2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, alchilamina este dietilamină. 235
3. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, solventul utilizat în etapa a) este metanolul.
4. Procedeu, conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că**, antisolventul utilizat în etapa b) este ales dintre acetonă, acetonitril, tetrahidrofuran, propanol, butanol, izobutanol, *sec*-butanol și izopropanol, de preferință, izopropanol. 240
5. Procedeu, conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că**, raportul dintre metanol și izopropanol este de 1: 1.
6. Procedeu, conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** se utilizează 15-25 ml, de preferință, 20 ml metanol, la 1 g de  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă. 245
7. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**,  $\beta$ -1-(2'-deoxi-2',2'-difluor-3',5'-di-O-benzoil-D-ribofuranosil)-4-aminopirimidin-2-onă, se formează *in situ* din 2-deoxi-2,2-difluor-3,5-dibenzoil-D-ribofuranosil -1 -metansulfonat și citosină.
8. Procedeu, conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că**, se utilizează 10 - 20 ml. metanol la 1 g de 2- deoxi - 2,2 - difluor - 3, 5 - dibenzoil - D - ribofuranosil - 1 - metansulfonat. 250

Președintele comisiei de examinare: **ing. Georgescu Mirela**  
Examinator: **chim. Ștefan Rodica**

