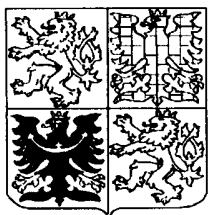


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.12.94
(32) 21.12.93
(31) 93/173502
(33) US
(40) 16.08.95

(21) 3209-94

(13) A3

6(51)

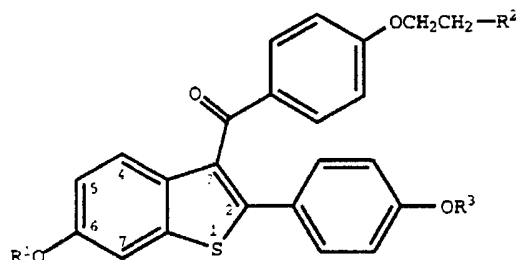
A 61 K 31/38
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445

(71) ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Cullinan George Joseph, Trafalgar, IN, US;

(54) **Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem**

(57) Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch, spojených s post-menopausálním syndromem žen, obsahující derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^3 na sobě nezávisle H, CH_3 , $-CO-(C_{1-6}alkyl)$ nebo $-CO-Ar$, kde znamená Ar popřípadě substituovaný fenyl, R^2 pyrrolidino-, hexamethylenimino- nebo piperidinokupinu, nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.



27 006 17

PV 3209-94

URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	1	65358
	19. XII 94	Došlo

Úřad

Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro inhibici vasomotorických symptomů a ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem žen.

Dosavadní stav techniky

V historii lidska se zaznamenává, že ženy po dosažení věku menopausy trpí různými symptomy, spojenými s poklesem funkce vaječníků. Jakkoliv etiologie těchto symptomů není plně pochopena, zdá se, že jsou vázány na pokles a nerovnováhu přírodních hormonů, zvláště hormonů, souvisejících se sexem a především s poklesem produkce estrogenů. Mnohé symptomy jsou vázány na stav obecně označovaný jakožto "post-menopausální syndrom". Tyto symptomy jsou často vysoce idiosynkratické a různé závažnosti a doby trvání jak u různých žen tak u téže ženy. Mnohé symptomy jsou závažné a někdy pro další život patologické, jako například osteoporosa, hyperlipidemia a diabetes typu II. Některé symptomy jsou méně závažné, jsou však spojeny s bolestmi a/nebo s utrpením, jako návaly, bušení srdce, atrofie dělohy, bolesti kloubů a svalová slabost. Ještě další symptomy jsou psychologické povahy, například bolest hlavy, závratě, nedostatek soustředění, nespavost, apatie, mdloby a únava, deprese a pocit neužitečnosti. Psychologické symptomy jsou pravděpodobně nejvíce idiosynkratické ze všech post-menopausálních syndromů a nejméně pochopené. Mnozí tvrdí, že post-menopausální syndrom není psychiatrický syndrom, je však nepřítel, že jsou tyto syndromy společné post-menopausální ženě a objevují se na začátku menopausy. Není jasné, do jaké míry jsou tyto psychologické symptomy přímo ovlivněny nedostatkem estrogenu v centrálním nebo periferním nervovém systému nebo zdali jsou ty-

to symptomy výsledkem vasomotorických jevů při nedostatku estro-
genů: například návaly horka, které ruší spánek mohou působit ú-
navu a často i apatii.

Vynález se zaměřuje na ošetřování vasomotorických a psy-
chologických symptomů spojených s menopausou. Hlavním a nejčas-
tějším vasomotorickým symptomem jsou návaly horka a/nebo rudnutí
a následující pot. Návaly horka uvádějí do rozpaků, jsou nepoho-
dné a narušují schopnost spánku. Poněkud méně běžným symptomem
je bušení srdce, které, jakkoliv zpravidla není patologické, může
děsit a způsobit pocit narušující pohodu. Nejméně běžnými sympto-
my jsou bolesti kloubů a svalová slabost. Ošetřování přídružných
psychologických symptomů se vynález rovněž zabývá, jakkoliv není
jasné, zdali je tímto ošetřováním přímý zásah do nerovnovážného sys-
tému nebo nepřímé působení ošetřením vasomotorických abnormalit.

V současné době je pouze jeden přístup k ošetřování shora
vedených symptomů post-menopausální ženy, totiž podávání exogen-
ních estrogenů nebo terapie nahrazující hormony. Jakkoliv je tato
terapie velmi účinná, má některé závažné vedlejší účinky. Jakožto
nejzávažnější se uvádí při podávání estrogenů endometriální rako-
vina, a proto se progestinální činidlo musí podávat současně nebo
společně s estrogenem ke snížení tohoto nebezpečí. Zařazením pro-
gestinu do režimu k náhradě hormonu se stává taková léčba pro
většinu žen neatraktivní pro negativní psychologické vedlejší ú-
činky progestinu. Kromě toho použití progestinu může negovat ně-
která příznivá působení estrogenů, například kontrolu hyperlipi-
demia. Mnohé ženy nemají rády jiné vedlejší účinky terapie k ná-
hradě hormonů, například obnovení menses, přírůstek hmotnosti a
zeslabení prsní tkáně. Celkovým výsledkem je, že jakkoliv terapie
k náhradě hormonu je účinná pro ošetřování četných vasomotoric-
kých a psychologických symptomů, spojených s menopausou, je žena-
mi špatně přijímána. Proto by bylo ideální lepší ošetřování těch-
to symptomů.

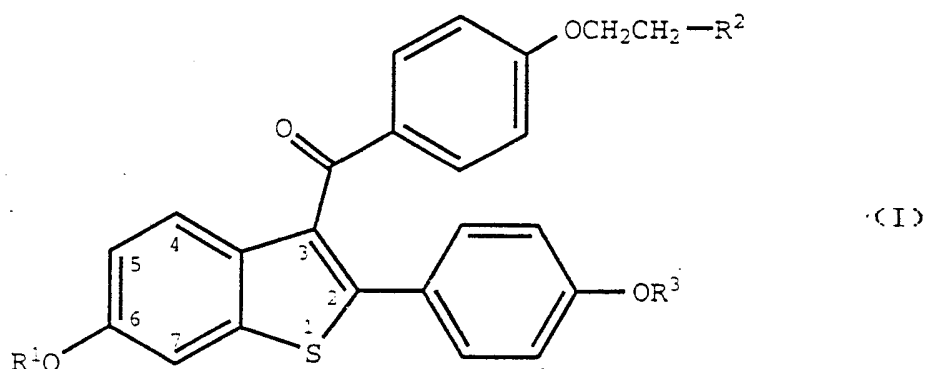
Farmakologické působení hormonů, například estro-
genů, je málo probádáno a v četných případech kontradikční, například endo-
metriosis, která je působena nevhodnou odezvou určitých tkání na

estrogen, může být v některých případech ošetřována podáváním estrogeneru avšak v jiných případech podáváním androgenů. Je často nejasné, k jaké určité odezvě dojde při ošetřování nemoci hormony a proto se musí zkoumat každé onemocnění případ od případu.

Molekulární mechanismus, jak steroidový hormon působí je poněkud lépe pochopen v tom, že je známo, že se hormon váže na specifický receptor v buněčném cytosolu. Komplex hormon-receptor se přenáší do jádra štítkové buňky, kde reguluje funkci genu. Proto se může říci, že hormon je genová regulační molekula. Není přesně známo, které geny se aktivují a které se potlačují v buňce nebo zda tentýž hormon pracuje stejným způsobem v každé štítkové buňce. Pravděpodobně tato mezera způsobuje nescíselné překvapivé a protichůdné jevy, kterými se všechny hormony uplatňují ve své farmakologii.

Podstata vynálezu

Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s postmenopausálním syndromem žen spočívá podle vynálezu v tom, že obsahuje jakožto účinnou látku derivát 2-fenyl-3-acylbenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce $-C = O$ nebo $-C = O$

(C ₁₋₆ alkyl)	Ar

kde znamená Ar popřípadě substituovnou fenylovou skupinu, R² pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli a solváty.

Vynález je založen na objevu, že vybrané deriváty 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I jsou užitečné pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem žen. Podle vynálezu se postupuje tak, že se ženám, které takové ošetření potřebují, podává dávka vybraného derivátu 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu, účinná pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem žen. Inhibice zde má obecně známý význam a zahrnuje profylaktické ošetřování lidí, u kterých by se mohly vyskytnout shora uvedené obtíže nebo mající již takové obtíže. Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou užitečné jak pro terapeutické tak pro profylaktické ošetřování.

Raloxifen, sloučenina spadající pod obecný vzorec I, je hydrochloridovou solí sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R³ atom vodíku a R² 1-piperidinylovou skupinu a je nukleární regulátorovou molekulou. Ukázalo se, že raloxifen se váže na estrogenový receptor a původně se považoval za molekulu, jejíž funkce a farmakologie byla antiestrogenní v tom, že blokoval schopnost estrogenu aktivovat děložní tkáň a rakoviny prsu, závislé na estrogenu. Tím raloxifen blokuje činnost estrogenu v některých buňkách avšak v buňkách jiného typu aktivuje raloxifen některé geny jako estrogen a má stejnou farmakologii, například osteoporosu a hyperlipidemia. Proto se raloxifen označuje jako antiestrogen se smíšenými agonist-antagonistovými vlastnostmi. Jedinečný profil, který raloxifen má a odlišnost od estrogenu se nyní považují za jedinečné k aktivaci a/nebo k potlačování různých funkcí genu raloxifen-estrogenovým receptorovým komplexem jako protikladu k aktivaci a/nebo k potlačování genů estrogenovým receptorovým komplexem. Proto jakkoliv raloxifen a estrogen vyu-

žívají stejného receptoru, farmakologický výsledek z regulace genu těmito dvěma látkami není snadno předpověditelný a je pro každou z nich jedinečný.

Obecně se sloučeniny zpracovávají s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči a lisují se na tablety nebo se zpracovávají na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro intramuskulární nebo intravenozní podání. Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat transdermálně a mohou se formulovat na farmaceutické prostředky s prodlouženým uvolňováním.

Deriváty 1-fenyl-3-arylbenzothiofenu obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby nebo způsoby podrobně popsány v amerických patentových spisech číslo 4 133814, 4 418068 a 4 380635. Obecně se vychází z benzo[*b*]thiofenu majícího v poloze 6 hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenyl)ovou skupinu. Do výchozí látky se zavádí chránicí skupina, sloučenina se alkyluje, chránicí skupina se odstraní za získání sloučeniny obecného vzorce I. Příklady způsobu přípravy takových sloučenin jsou popsány ve shora uvedených amerických patentových spisech. Jakožto substituovaná fenylová skupina se uvádějí fenylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, nitro skupinu, atom chloru nebo fluoru nebo trichlormethylovou nebo trifluormethylovou skupinu.

Deriváty 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu (benzothiofeny) obecného vzorce I, používané podle vynálezu, vytvářejí farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo se zásadou s nejrůznějšími anorganickými a organickými kyselinami a zásadami a vynález se tedy také týká fyziologicky vhodných solí, běžně používaných ve farmaceutickém průmyslu

Jakožto příklady farmaceuticky vhodných minerálních kyselin, použitelných pro přípravu farmaceuticky vhodných solí, se uvádějí příkladně kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, fosforečná, fosforná a sírová. Může se také používat soli odvozených od organických kyselin, jako jsou například alifa-

tické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, fenylovou skupinou substituované alkanoové kyseliny, hydroxyalkanoové a hydroxyalkandioové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny.

Jakožto takové farmaceuticky vhodné soli, připravené za použití minerálních nebo organických kyselin, se uvádějí příkladně acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, methoxybenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, kaprát, kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandelát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, tereftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbenzensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát a tartrát. Výhodnou je hydrochloridová sůl.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou se zpravidla připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolekulárním nebo s nadbytečným množstvím kyseliny. Reakční složky se zpravidla mísí v rozpouštědle obou složek, jako jsou diethylether nebo benzen. Soli se zpravidla vysrážejí z roztoku v průběhu jedné hodiny až deseti dnů a mohou se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odehnat o sobě známými způsoby.

Jakožto zásady, používané pro přípravu adičních solí se zásadami, se uvádějí příkladně hydroxid amonný a hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhlíčitany alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jakož také alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, alifatické diaminy a hydroxyalkylaminy. Jakožto obzvláště vhodné zásady pro přípravu adičních solí se zásadou se uvádějí hydroxid amonný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčitán sodný,

hydroxid vápenatý, methylamin, diethylamin, ethylendiamin, cyklohexylamin a ethanolamin.

Farmaceuticky vhodné adiční soli mají obecně zlepšenou rozpustnost ve srovnání se sloučeninou, od které jsou odvozeny a proto se jich s výhodou používá pro přípravu kapalin nebo emulzí.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby. Například se sloučeniny obecného vzorce I mohou zpracovávat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči na formu tablet, pilulek, kapslí, suspenzí a prášků.

Jakožto příklady vhodných nosičů, excipientů a ředidel se uvádějí plnidla a nastavovače, jako jsou škrob, cukry, mannitol a deriváty kyseliny křemičité; pojidla, jako jsou karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovače, jako je glycerol; rozptylovací přísady, jako je uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný; činidla, zpomalující rozpouštění, jako je parafin; činidla urychlující resorpci, jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla, jako je cetylalkohol, glycerolmonostearát; adsorpční nosiče, jako jsou kaolin a bentonit; a mazadla, jako je masť, stearát vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylenglykoly.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou zpracovávat na elixíry a roztoky pro běžné orální podání nebo na roztoky, vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutanní nebo intravenózní cestou. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I velmi dobře vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků s pozdrženým uvolňováním účinné látky. Farmaceutické prostředky se mohou připravovat také tak, aby uvolňovaly účinnou látku pouze nebo výhodně v určité části zažívacího traktu po možnosti po určitou dobu. Povlaky, obaly a chránící matrice se mohou připravovat například z polymerních látek nebo z vosků.

Určitá dávka podávané sloučeniny obecného vzorce I, potřebná pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem, závisí na závažnosti stavu, na cestě podání a na podobných skutečnostech a stanovuje ji lékař. Zpravidla je denní dávka účinné látky při-

bližně 0,1 až přibližně 1000 mg/den, zpravidla přibližně 50 až přibližně 200 mg/den. Taková dávka se podává najednou nebo ve třech denních podílech nebo i častěji podle potřeby efektivní inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s post-menopausálním syndromem.

Obecně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je běžné pro sloučeniny, které mají zásaditou skupinu, například piperidinový kruh. Vhodné je podávání orální cestou starým lidem (například post-menopausální ženě) Pro takové účely jsou vhodné následující orální formy, které jsou však míněny toliko jako objasňující příklady a nijak vynález neomezují. Účinnou látkou se vždy myslí sloučenina obecného vzorce I.

Příklady provedení

Příklad farmaceutického prostředku 1 - želatinová kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
škrob, NF	0 až 650
škrob, rozplývavý prášek	0 až 650
silikonová kapalina 350 mPas	0 až 15

Uvedené složky se smísí, vedou se sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí.

Jakožto příklady určitých farmaceutických prostředků ve formě kapslí se uvádějí prostředky obsahující účinnou látku obecného vzorce I, kde znamená R² piperidinoskupinu a R¹ a R³ atom vodíku (raloxifen). Takové kapsle mají následující složení:

Příklad farmaceutického prostředku 2 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	1,0
škrob, NF	112,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 3 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	5,0
škrob, NF	108,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 4 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	10,0
škrob, NF	103,0
škrob, rozplývavý prášek	225,3
silikonová kapalina 350 mPas	1,7

Příklad farmaceutického prostředku 5 - raloxifenová kapsle

	Množství (mg/kapsle)
raloxifen	50,0
škrob, NF	150,0
škrob, rozplývavý prášek	397,0
silikonová kapalina 350 mPas	3,0

Určité složení takových farmaceutických prostředků se může měnit podle účelu použití.

Příklad farmaceutického prostředku 6 - tablety

Tablety se připravují z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
účinná látka	0,1 až 1000
celulóza, mikrokrystalická	0 až 650
oxid křemičitý, sublimovaný	0 až 650
kyselina stearová	0 až 15

Uvedené složky se smísí a lisují se o sobě známým způsobem na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 7 - tablety

Tablety, obsahující vždy 0,1 až 1000 mg účinné látky obecného vzorce I se také mohou připravovat následujícím způsobem:

	Množství (mg/tableta)
účinná látka	0,1 až 2000
škrob	45,0
celulóza, mikrokrystalická	35,0
polyvinylpyrrolidon (10% roztok ve vodě)	4,0
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
stearát hořečnatý	0,5
mastek	1,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítem No.45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítem No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 až 60 °C, vedou sítem No.18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítem No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety.

Příklad farmaceutického prostředku 8 - suspenze

Suspenze obsahující vždy 0,1 až 2000 mg účinné látky obecného vzorce I na 5 ml dávku se připravuje následujícím způsobem:

účinná látka	0,1 až 2000 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťová přísada	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5,0 ml

Účinná látka se vede sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Test farmaceutického prostředku

Pro klinickou studii se vybere 5 až 50 žen. Tyto ženy jsou post-menopausální, to znamená že u nichž ustala menstruace 6 až 12 měsíců před započítáním zkoušky, jsou v dobrém zdravotním stavu a trpí podle svého úsudku shora uvedenými vasomotorickými a/nebo psychologickými symptomy. Pro idiosynkratickou a subjektivní povahu těchto post-menopausálních symptomů se volí kontrolní skupina, to znamená, že jsou ženy rozděleny do dvou skupin, přičemž jedna skupina dostává sloučeninu obecného vzorce I jakožto účinnou látku a druhá skupina dostává placebo. Ženám se podává orálně 50 až 200 mg účinné látky denně, přičemž terapie pokračuje po dobu 3 až 12 měsíců. Provádějí se přesné záznamy počtu a závažnosti shora uvedených symptomů žen v obou skupinách a na konci této studie se výsledky porovnávají jak pro ženy v jednotlivé skupině tak pro každou ženu před zkouškou a po zkoušce.

Užitečnost sloučeniny obecného vzorce I je doložena posi-

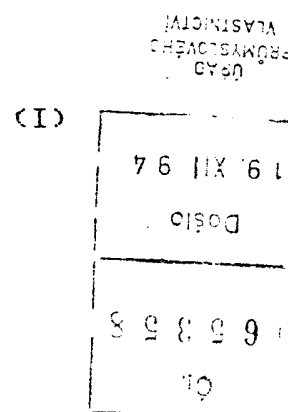
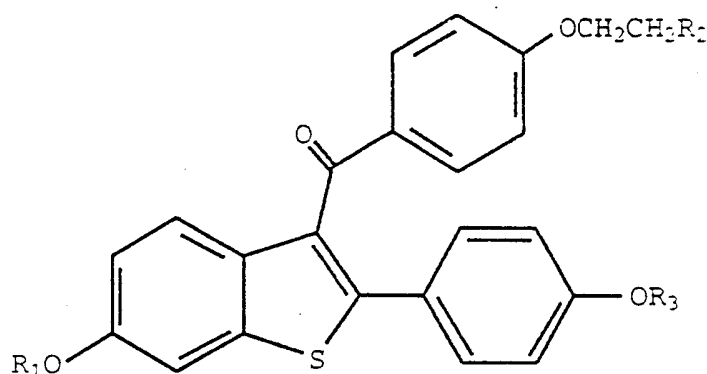
tivním působením v případě alespoň jednoho shora popsaného symptomu.

Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s postmenopausálním syndromem žen obsahující jako účinnou látku derivát 2-fenyl-3-arylbenzothiofenu nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl nebo solvát.

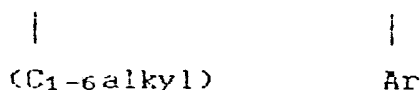
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s postmenopausálním syndromem, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I



kde znamená

R¹ a R³ na sobě nezávisle atom vodíku, methylovou skupinu, skupinu vzorce -C = O nebo -C = O



kde znamená Ar popřípadě substituovnou fenylovou skupinu, pyrrolidinoskupinu, hexamethyleniminoskupinu nebo piperidinoskupinu,

nebo jeho farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

2. Farmaceutický prostředek pro inhibici vasomotorických symptomů a pro ošetřování psychologických poruch spojených s postmenopausálním syndromem podle nároku 1, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje derivát 2-fenyl-3-aroylebenzothiofenu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, ve formě hydrochloridové soli.

3. Farmaceutický prostředek pro profylaktickou inhibici va-

