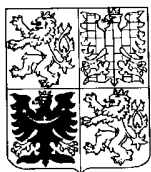


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/1267**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DK98/00480**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/24436**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -1663

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 491/107

C 07 D 401/06

A 61 K 31/445

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

H. LUNDBECK A/S, Valby-Copenhagen, DK;

(72) Původce:

Mork Niels, Virum, DK;

Lopez de Diego Heidi, Kokkedal, DK;

Nielsen Ole, Valby, DK;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/-
spiro(iso-benzofuran-1(3H),4'-
piperidin)hydrohalogenidy**

(57) Anotace:

Řešení se týká hydrohalogenidů 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(iso-benzofuran-1(3H),4'-piperidinu), které je možno použít pro léčení různých psychických i nervových chorob. Součástí řešení tvoří také použití těchto látek pro výrobu farmaceutických prostředků a farmaceutický prostředek s jejich obsahem.

24.07.00

1

2000-1663

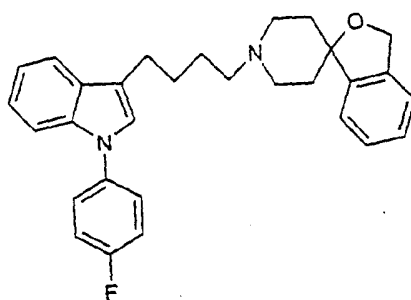
1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin)hydrohalogenidy

Oblast techniky vynález se týká skupiny hydrohalogenidů spiro(piperidinových derivátů, vytvořených s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, farmaceutických prostředků s obsahem těchto adičních solí a použití uvedených látek pro výrobu farmaceutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

V mezinárodní patentové přihlášce WO 92/22554 se popisuje skupina ligandů receptoru sigma, které je možno použít pro léčení celé řady psychických a neurologických poruch. Vztah mezi strukturou a účinností byl u těchto látek dále sledován a výsledky jsou popsány v publikaci Perregaard, J. et al. J. Med. Chem. 1995, 38, 11, s. 1998-2008.

Jedna z uvedených látek, která tvoří součást podstaty vynálezu má vzorec



Tato látka je podle svrchu uvedené publikace účinným a selektivním ligandem receptoru sigma. Mimo to byl zkoumán protiúzkostný účinek této látky na běžném testu u krys s černou a bílou barvou, jde o živočišný model, na jehož základě je možno

odhadnout protiúzkostný účinek různých látek, uvedená látka byla podle této zkoušky účinná v široké škále dávek.

Ze studií biologie a funkce receptorů sigma bylo prokázáno, že ligandy pro tyto receptory je možno využít k léčení široké škály psychických a neurologických poruch včetně psychóz a poruch hybnosti, jako jsou distonie a tardivní dyskinesie a také motorické poruchy, spojené s Huntingtonovou choreou nebo Tourettovým syndromem a také v případě Parkinsonovy choroby podle publikace Walker J. M. a další, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Známý ligand tohoto receptoru rimcazol má klinický účinek při léčení psychóz podle publikace Snyder, S. H., Largent, B. L. J. *Neuropsychiatry*, 1989, 1, 7, další skupina těchto ligandů má u živočichů antihalucinogenní účinek podle mezinárodní patentové přihlášky WO 91/03243.

Bylo prokázáno, že uvedené ligandy se také účastní modulace mozkových pochodů, zprostředkovaných receptorem NMDA, tyto látky jsou při pokusech in vivo účinné proti ischemii podle publikace Rao T. S. a další, *Molecular Pharmacology*, 1990, 37, 978. Kromě ischemie je možno tyto látky použít také u jiných stavů, vyvolaným působením těchto receptorů, jako je epilepsie a křečové stavy.

Některé ligandy receptorů sigma také zlepšují na živočišném modelu paměť podle publikace Early a další, *Brain Research* 1991, 546, 281-286.

Mimo to bylo prokázáno, že uvedené ligandy ovlivňují centrální koncentraci acetylcholinu na živočišném modelu podle publikace Matsuno a další, *Brain Research* 1992, 575, 315-319 a Junien a další, *Eur. J. Pharm.* 1991, 200, 343-345 a mohou tedy mít potenciální účinnost při léčení senilní demence v případě Alzheimerovy choroby.

Konečně bylo popsáno také několik ligandů receptorů sigma typu guanidinových derivátů, tyto látky mají protiúzkostný účinek a byly popsány v mezinárodní přihlášce WO 90/14067.

Je tedy zřejmé, že sloučeniny, působící na receptory sigma v centrálním nervovém systému, je možno potenciálně použít při léčení úzkostných stavů, psychóz, epilepsie, křečových stavů, poruch hybnosti, motorických poruch, amnesie, chorob mozkových cév, senilní demence Alzheimerova typu a Parkinsonovy choroby.

Svrchu uvedená volná látka má olejovou povahu a není tedy vhodná pro výrobu pevných farmaceutických prostředků, jako tablet nebo kapslí. Vzhledem k tomu, že perorální podání pevných lékových forem je velmi výhodné a nejpohodlnější pro nemocného, bylo by žádoucí zpracovat uvedenou látku na pevnou formu, např. na vhodnou farmaceuticky přijatelnou sůl, kterou by pak bylo možno zpracovat spolu s různými pomocnými látkami nebo ředidly na tablety nebo plnit do kapslí.

Účinná látka 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin), byla poprvé popsána v mezinárodní přihlášce WO 92/22544 jako sloučenina č. 5a ve formě adiční soli s kyselinou šťavelovou.

Další adiční sůl této látky, a to fumarát byl popsán v publikaci Perregaard J. a další, J. Med. Chem. 1995, 38, 11, s. 1998-2008.

Rozpustnost volné látky i fumarátu ve vodě je velmi nízká, což může nepříznivě ovlivnit biologickou dostupnost účinné látky. Tuto sníženou dostupnost fumarátu 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) bylo také možno prokázat při pokusu na krysách a psech.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že relativní biologická dostupnost hydrochloridu 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) je 3krát vyšší než v případě fumarátu.

Hydrochlorid podle vynálezu má také vyšší rozpustnost ve vodě ve srovnání s fumarátem 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu).

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří hydrohalogenidy 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) se zlepšenou biologickou dostupností.

Ve zvláště výhodném provedení vynálezu je adiční solí podle vynálezu hydrochlorid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu).

V dalším provedení vynálezu jde o hydrobromid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu).

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky, které obsahují uvedené hydrohalogenidy podle vynálezu a použití uvedených solí pro výrobu farmaceutických prostředků, určených k léčení úzkostných stavů, psychóz, epilepsie, křečových stavů, poruch hybnosti, motorických poruch, amnezie, chorob mozkových cév, senilní demence Alzheimerova typu a Parkinsonovy choroby.

Hydrohalogenidem 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) může být hydrochlorid, hydrobromid nebo hydrojodid. Může při tom jít o bezvodou sloučeninu, hemihydrát, monohydrát nebo dihydrát a také o solváty s jinými rozpouštědly.

Soli podle vynálezu je možno získat zpracováním 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) působením kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové nebo jodovodíkové v inertním rozpouštědle s následným vysrážením, izolací a případným překrystalováním známými postupy a v případě potřeby s následnou mikronizací krystalického produktu mletím za vlhka nebo za sucha nebo jiným způsobem. Je také možno připravovat jemné částice emulgačním postupem z rozpouštědla. –

Srážení uvedených solí se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle, např. inertním polárním rozpouštědle, jako alkoholu, např. etanolu, 2-propanolu nebo n-propanolu.

Podle vynálezu je možno uvedené látky podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, např. parenterálně nebo perorálně, soli mohou být přítomny např. ve formě tablet, kapslí, prášků, sirupů, roztoků nebo disperzí pro injekční podání. S výhodou jde o pevnou farmaceutickou lékovou formu, jako tabletu nebo kapsli.

Způsob výroby pevných farmaceutických prostředků je známý. Tablety je možno připravit tak, že se účinná složka smísí s běžnými pomocnými látkami a/nebo ředidly a směs se lisuje na běžném tabletovacím stroji. Z pomocných látek nebo ředitel lze uvést kukuřičný škrob, laktózu, mastek, stearan hořečnatý, želatinu, laktózu, pryže a podobně. Je možno použít i další pomocné látky nebo přísady, jako

barviva, aromatické látky, konzervační látky apod. za předpokladu, že jsou kompatibilní s účinnou složkou.

Soli podle vynálezu se s výhodou podávají perorálně např. v tabletách nebo kapslích, obsahujících účinnou složku v množství 10 mikrogramů/kg/den až 25 miligramů/kg/den nebo v rozmezí 25 mikrogramů/kg/den až 10 miligramů/kg/den. Vhodná celková denní dávka se pohybuje v rozmezí 1,0 až 160 miligramů/den.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nejsou určeny k omezení rozsahu vynálezu.

Fumarát 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) je možno vyrobit podle publikace Perregaard J. a další, J. Med. Chem. 1995, 38, 11, s. 1998-2008, sloučenina 14 f.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin)

Fumarát 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) v množství 69 g se uvede do suspenze ve směsi 350 ml vody a 350 ml ethylacetátu. Směs se alkalizuje na pH 10 až 12 přidáním koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu sodného a míchá se až do rozpuštění všech pevných látek. Pak se vodná vrstva extrahuje 2 x 100 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu.

Příklad 2

Hydrochlorid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu)

10,3 g 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) a 100 ml 2-propanolu
se vaří pod zpětným chladičem. Pak se roztok nechá zchladnout na
45 °C po kapkách se přidá 2,2 ml 36% roztoku kyseliny chlorovodíkové
ve vodě, čímž dojde ke vzniku sraženiny. Suspenze se znovu zahřeje
na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se nechá zchladnout na
teplotu místnosti. Vzniklá suspenze se zchladí v ledu, zfiltruje a pevný
podíl se usuší. Ve výtěžku 90 % se získá 10,1 g výsledné soli
v bezvodém stavu.

KF: 0,51 %, HPLC 100,8 %, DSC (počátek tání/vrchol)
222,5 °C/223,8 °C.

Analýza:

vypočteno	C 73,38	H 6,57	N 5,70	%
nalezeno	C 73,13	H 6,56	N 5,80	%

Příklad 3

Hydrobromid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu)

1,05 g 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) v olejové formě a 10 ml
2-propanolu se míchá a zahřívá až do rozpuštění oleje. Pak se přidá
2,5 ml vodného roztoku kyseliny bromovodíkové s koncentrací 47 %,
kyselina se přidává po kapkách, přičemž se tvoří sraženina. Ke vzniklé
suspenzi se přidá ještě 5 ml 2-propanolu a 2,5 ml 47% kyseliny
bromovodíkové. Pak se suspenze zchladí v ledu, sraženina se
odfiltruje a usuší.

Příklad 4

Hydrojodid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu)

1,0 g 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) v olejové formě a 15 ml
2-propanolu se míchá a zahřívá až do rozpuštění oleje. Pak se přidá
1 ml 57% vodného roztoku kyseliny jodovodíkové po kapkách, čímž
dojde ke vzniku krystalků výsledné soli. Ke krystalické suspenzi se
přidá ještě 10 ml 2-propanolu a 4 ml 57% kyseliny jodovodíkové.
Suspenze se zchladí v ledu, sraženina se odfiltruje a usuší.

Biologická dostupnost

Po podání psům byla sledována biologická dostupnost
jednotlivých solí následujícím způsobem.

K provedení zkoušky byly použity dvě skupiny psů beagle, každá
skupina obsahovala 4 psy, 2 samce a 2 samice.

Psům byla podávána denní dávka 10 mg/kg/den najednou.
Podáván byl fumarát a hydrochlorid po dobu 7 dnů.

Pokusným zvířatům byly odebírány vzorky krve pro přípravu séra
v předem určených časových intervalech před a po podávání účinné
látky každý den, vzorky byly analyzovány pomocí HPLC.

Pokusná zvířata

4 samci a 4 samice psů beagle byli získáni od Interfauna Ltd.,
Huntingdon, Velká Británie a byli rozděleni náhodně po dvojicích do
pokusné a kontrolní skupiny.

Na počátku podávání bylo stáří psů přibližně 12 až 38 měsíců a jejich hmotnost 9,8 až 13,0 kg.

Dávkování a lékové formy

Jednotlivé dávky různých solí, odpovídajících 10,0 mg (přibližně 21997 nmol) 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) na kg tělesné hmotnosti byly přesně naváženy do želatinových kapslí. Množství pro jednotlivé psy bylo vypočítáno na základě jejich hmotnosti na počátku pokusu. Soli byly podávány jednou denně po dobu 7 dnů, vždy ráno mezi 8. až 9. hodinou.

Odebírání krevních vzorků a příprava séra

Krevní vzorky v množství přibližně 3 ml pro přípravu séra byly odebírány z jugulární žíly pokusných zvířat v následujících časových intervalech před a po podání solí.

Den 1: před podáním a 1, 2, 3, 4, 6, 8 a 12 h po podání,

Dny 2 až 6: před podání a 3 hodiny po podání,

Den 7: před podáním a 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 a 96 h po podání.

Svrchu uvedené doby odběru odpovídají době před podáním a 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 27, 48, 51, 72, 75, 96, 99, 120, 123, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 152, 156, 168, 192, 216 a 240 hodin po podání první dávky ve dni 1.

U každého psa byl zaznamenán přesný odběr krevního vzorku ve vztahu k první podané dávce solí.

Vzorky krve byly ponechány 30 až 90 minut po odběru při teplotě místnosti k vysrážení krve. Sražené vzorky krve byly odstředěny 15 minut při 1000 g a oddělené sérum bylo přeneseno do čistých zkumavek. Pak byly vzorky séra uloženy až do analýzy při teplotě přibližně -20 °C.

Průkaz účinné látky

Odebrané vzorky séra byly analyzovány na obsah 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) pomocí HPLC po extrakci, přičemž jako vnitřní standard byl užit čistý 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin). Při analýze byly použity následující referenční látky, dále je uveden způsob extrakce a provedení HPLC.

Referenční látky

Jako referenční látky byly použity následující sloučeniny: fumarát 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu), 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(5-fluorisobenzofuran-1(3H),4'-piperidin), ISTD, 1'-/5-fenyl-1-pentyl/-spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin) (stabilizační činidlo).

Způsob extrakce

K 500 mikrolitrům vzorku séra se přidá 50 mikrolitrů ethanolu, 100 mikrolitrů 2N roztoku NaOH a 4,0 mililitrů n-heptanu s obsahem 1 % isobutanolu. Vzorky byly protřepávány 15 minut, pak byly odstředěny 5 minut přibližně při 2000 g, načež byly zmrazeny v lázni s

ethanolem a suchým ledem. Organická fáze byla přenesena do čisté zkumavky a odpařena pod dusíkem při 40 °C. Zbytek byl rozpuštěn ve 150 mikrolitrech mobilní fáze pro dále popsanou HPLC a 75 mikrolitrů vzorku bylo podrobena analýze HPLC.

Provedení HPLC

Sloupec: HP Hypersil (100 x 4,6 mm, částice 5 mikrometrů)
Teplota sloupce: 35 °C
Mobilní fáze: acetonitril: 0,25 M octan amonný, obj. poměr 98:2
Průtok: 1,0 ml/min
Detekce: fluorescence (excitace 257 nm, emise 380 nm)
Vstříknutý objem: 75 mikrolitrů
Doba provedení: 14 minut
Doba retence: 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin)
~ 9,7 minut
1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-
-butyl/spiro(5-fluoroisobenzofuran-1(3H),4'-
-piperidinu) ISTD ~ 6,5 minut.

Všechny vzorky séra byly analyzovány pouze jednou.

Mez stanovení byla 2 ng pro vzorek 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu), což odpovídá 8,80 nmol/l séra při použití 500 mikrolitrů séra pro analýzu.

Kalibrační vzorky pro koncentraci 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) v séru byly připravovány a analyzovány každý den při použití séra kontrolních psů, k nimž bylo přidáno známé množství uvedené látky v rozmezí 0 až 500 ng na vzorek.

Kontrolní vzorky na kvalitu (QC) byly rovněž připravovány a analyzovány každý den při použití séra s přidáním známého množství 1, 50 nebo 400 ng účinné látky do vzorku.

Výpočet

Koncentrace 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) v ng/ml a nmol/l byly vypočítány z množství této látky, která byla nalezena při analýze v závislosti na objemu použitého séra.

Plocha pod křivkou koncentrace v séru v průběhu času byla vypočítávána od doby 0 až do 24 hodin po podání ve dni 7, $AUC_{0-24,7}$.

Relativní biologická dostupnost 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) F_{rel} pro hydrochlorid ve srovnání s fumarátem byla stanovena jako poměr mezi průměrnou hodnotou $AUC_{0-24,7}$ pro skupinu psů, jíž byl podáván hydrochlorid a pro skupinu psů, jíž byl podáván fumarát. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1.

Adiční sůl	$AUC_{0-24,7}$		F_{rel}
	průměr	SD	(proti fumarátu)
Fumarát	4017	2403	-
Hydrochlorid	12023	3699	2,99

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hydrohalogenid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) a jeho hydráty a/nebo solváty.
2. Hydrohalogenid podle nároku 1, kterým je hydrochlorid 1'-/4-/1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl/-1-butyl/spiro(isobenzofuran-1(3H),4'-piperidinu) nebo jeho hydrát a/nebo solvát.
3. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku hydrohalogenid podle nároku 1 spolu s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako hydrohalogenid obsahuje hydrochlorid.
5. Způsob léčení úzkostných stavů, psychóz, epilepsie, křečových stavů, poruch hybnosti, motorických poruch, amnezie, poruch mozkových cév, senilní demence Alzheimerova typu a Parkinsonovy choroby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává léčebné množství hydrohalogenidu podle nároku 1.
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčeným onemocněním je úzkostný stav.
7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že použitým hydrohalogenidem je hydrochlorid.
8. Použití hydrohalogenidu podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení úzkostných stavů, psychóz, epilepsie, křečových stavů, poruch hybnosti, motorických poruch,

amnezie, poruch mozkových cév, senilní demence Alzheimerova typu a Parkinsonovy choroby.

9. Použití podle nároku 8, při němž je chorobným stavem úzkost.

10. Použití podle nároku 8 nebo 9, při němž je použitým hydrohalogenidem hydrochlorid.

Zastupuje: