

**TIENILCIKLOHEXIL-AMIN-SZÁRMAZÉKOK ÚJ TERÁPIÁS
ALKALMAZÁSA**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kivonat

5

A találmány 2-metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származék racém formában vagy lényegében tiszta diasztereoizomer vagy enantiomer formában történő alkalmazására vonatkozik fájdalom kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

10

A találmány kiterjed a fenti vegyületeket és legalább egy másik analgetikus hatású anyagot tartalmazó kombinált termékre, továbbá az ilyen kombinációt tartalmazó gyógyszerkészítményre.

15

Az említett termékekben a fenti vegyületek az ópiát receptorokra ható analgetikus hatású anyagok által okozott hiperalgiák és allodiniák gátlására alkalmasak.

füzet

Jelen 25. képlet = 0

TIENILCIKLOHEXIL-AMIN-SZÁRMAZÉKOK ÚJ TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tienilciklohexil-amint önmagában vagy más gyógy-
5 hatású anyagokkal kombináltan tartalmazó, fájdalomérzés megelőzésére és/vagy kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazására vonatkozik. A találmány kiterjed egy tienilciklohexil-amin-származékot és legalább egy analgetikus hatású anyagot tartalmazó termékekre és az
10 ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményre is. Ez a termék különösen alkalmas az ópiátok analgetikus hatását követően paradox módon jelentkező fájdalmat fokozó hatás (hiperalgia) megelőzésére.

Fájdalom kifejezésen a következőt értjük: "kellemetlen érzelmi
15 és érzékelési tapasztalat, amely szövetkárosodással kombináltan jelentkezhet, vagy a beteg ilyenről számol be" [A Fájdalom Tanulmányozására Alakult Belső Társaság (the Internal Association for the study of Pain (IASP) által meghatározva)]. A jelen bejelentésben a fájdalom kifejezést egymástól függetlenül a fájdalom vagy a fájdalomérzés megjelölésére használjuk.
20

Tehát találmányunk tárgyát a 2-metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származék fájdalom kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas
25 gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazása képezi. Találmányunk közelebbről a fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származék akut fájdalom kezelésére történő alkalmazására vonatkozik.

A tienilciklohexil-amin önmagában vagy más, fájdalom megelő-
30

zésére és/vagy kezelésére alkalmas gyógyhatású anyagokkal kombinálva használható.

A fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származékokat az EP 0 396 734 számú európai szabadalmi leírásban ismertették.

5 A tienilciklohexil-aminban két aszimmetrikus szénatom van jelen, ezért ez a vegyület racém formában vagy lényegében tiszta diasztereoizomerek vagy enantiomerek formájában létezhet. Az 1-tienilciklohexil-amin diasztereoizomereinek előállítását az 5 972 952 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették.

Találmányunk kiterjed továbbá a fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származék alkalmazására, amelynek során a tienilciklohexil-amin-származékot legalább egy másik gyógyászati hatású anyaggal, előnyösen egy analgetikummal kombináljuk. Egyik nagyon előnyös megoldásban az analgetikum egy, az ópiát receptorokon ható analgetikum, amelyet a sebészeti beavatkozásoknál nagy dózisokban vagy makacs vagy krónikus fájdalom kezelésekor ismételten alkalmaznak. Az ópiát receptoroknál ható analgetikum előnyösen egy ópiát analgetikum.

A szokásosan alkalmazott analgetikumok közül megemlíthetők a következők: fentanil, szulfentanil, alfentanil, kodein, petidin, remifentanil, morfin, tramadol, buprenofin, nalbufin, morfin-szulfát, hidromorfon-hidroklorid, bevonattal ellátott morfin-szulfát.

Találmányunk kiterjed a 2-metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származékot racém formában vagy lényegében tiszta diasztereomerek vagy enantiomerek formájában tartalmazó, továbbá legalább egy analgetikus anyagot tartalmazó kombinált termékre, amely kombinált termék fájdalom kezelésére és/vagy

megelőzésére alkalmas és beadható egyidejűleg vagy külön vagy időben elnyújtottan. Az analgetikum előnyösen egy, az ópiát receptorokon ható analgetikum, továbbá igen előnyösen az ópiát receptorokon ható analgetikum egy ópiát analgetikum.

A tienilciklohexil-aminnal kombinált ópiát analgetikum előnyösen a következők közül választható: fentanil, alfentanil, kodein, petidin, remifentanil, morfin, tramadol, buprenofin, nalbufin, morfin-szulfát, hidromorfon-hidroklorid, bevonnattal ellátott morfin-szulfát, ezek közül nagyon előnyös ópiát analgetikum a fentanil.

Találmányunk kiterjed továbbá egy, a fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származékot racém formában vagy lényegében tiszta diasztereomerek vagy enantiomerek formájában, legalább egy analgetikus hatású anyaggal kombinálva tartalmazó termékekre, mint gyógyszerre. Közelebbről, találmányunk hatóanyagként egy, a fent meghatározott gyógyszert tartalmazó gyógyszerkészítményre is kiterjed.

A fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származék 0,001 mg/kg és 10 mg/kg közötti, előnyösen 0,01 mg/kg és 1 mg/kg közötti dózisban adható be. Azok az anyagok, amelyekkel adott esetben kombináljuk, lehetnek például a farmakológiában ismert ópiát analgetikumok, amelyek a fájdalom és a fájdalomérzés csillapítására szokásosan javasolt dózisokban adhatók be.

A fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származék és az adott esetben ezzel kombináltan alkalmazott gyógyhatású anyagok szokásos beadási utakon, például orálisan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, szubkután vagy intravénásan, mégpedig egyidejűleg vagy külön, azonos vagy eltérő be-

adási utakon adhatók be. A tienilciklohexil-amin-származékot előnyösen intravénásan vagy szubkután úton adjuk be, és az ezekkel adott esetben kombináltan alkalmazott gyógyhatású anyagokat, például analgetikumokat, intravénás vagy szubku-
5 tán úton adjuk be. Abban az esetben, amikor a tienilciklohexil-amin-származékot legalább egy analgetikus hatású anyaggal kombináljuk, az analgetikus hatású anyag beadása előtt gaciklidin adható be.

Találmányunk kiterjed a fent meghatározott tienilciklohexil-amin-származék alkalmazására az ópiát receptorokon ható analgetikumok által kiváltott hiperalgiák és/vagy allodiniák megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására. Ahogy a kísérleti részben (lásd 2. fázis) bemutatjuk, a kórház-
15 zakban végzett sebészeti beavatkozásoknál nagyon elterjedten használt fentanil nevű ópiát analgetikum sok napig tartó allodiniát okoz. Az allodinia teljesen megakadályozható a ta-
lálmányunk szerinti tienilciklohexil-amin-származékkal: a né-
hány napig tartó allodinia teljesen megelőzhető még 0,1 mg/kg dózist tartalmazó egyetlen injekcióval is (amelyet az
20 analgetikum beadása előtt 30 perccel adunk be), ez az injekció ilyen dózisban önmagában nem vált ki semmilyen analgetikus hatást. Ezen túlmenően a vizsgált tienilciklohexil-amin-származék 0,1 mg/kg és 0,3 mg/kg közötti hatásos dózisban nem mutat pszichomotoros hatást. A tienilciklohexil-amin-
25 származékot előnyösen az ópiát előtt adjuk be. A tienilciklohexil-amin-származékot szintén előnyösen 5 mg/kg-nál kisebb dózisban, nagyon előnyösen 0,2 mg/kg-nál kisebb dózisban adjuk be.

Az 1-[cisz-2-metil-1-(2-tienil)ciklohexil]piperidin (gaciklidin)
30 kombináltan történő beadása különösen megkönnyíti az elvonást, ami megrövidíti a kórházi tartózkodás időtartamát, és szakmai és szociális szempontból a normális életbe való gyor-

sabb visszatérést eredményezi.

A fenti eljárás szemléltetésére mutatjuk be az alábbi példákat, azonban találmányunk oltalmi körét nem kívánjuk az ezekben foglaltakra korlátozni.

5 Kísérleti rész:

Farmakológiai vizsgálat

Patkányokon megvizsgáljuk az 1-[cisz-2-metil-1-(2-tienil)ciklohexil]piperidinnek (gaciklidin) a fentanil azonnal jelentkező analgetikus hatására gyakorolt hatását, továbbá az ezen ópiát
10 analgetikum beadásával kiváltott fájdalmat előmozdító hatását (hiperalgia), amelyet vénás úton néhány bólusban adunk be, a humán sebészeti klinikán történő alkalmazhatóság megbecsülése céljából.

Mindegyik vizsgálatban 350-400 g tömegű Sprague-Dawley
15 patkányokat használunk, mindegyik kísérleti fázist hasonló terv szerint végezzük: mindegyik kísérleti fázisban egyenként 12 patkányból álló 6 csoportot alkalmazunk, beleértve a kontroll állatok csoportját. A Kayser és munkatársai által módosított Randall-Selitto tesztet (1990) a fájdalomérzékelési küszöbérték meghatározásához megfelelően módosítjuk [Kayser V.,
20 Basbaum A. I. és Guilbaud G., Deafferentation in the rat increase mechanical nonceptive threshold in the innervated limbs; Brain research, 508, 329-322 (1999)], amelyhez növekvő intenzitású (grammokban kifejezett) mechanikai stimulálást al-
25 kalmazunk, a kiváltott válasz az állat hangjelzése.

A kísérleti fázis általános terve a következő:

- az állatok beérkezése és elhelyezése: 4 nap;
- az állatok előkészítése, a kutatóval és a mérés kísérleti körülményeivel való ismerkedése, amellyel elkerül-
30 jük a stressz által kiváltott elsődleges mérési pontatlan-

ságokat: 14 nap;

- katéterek előállítása és bevezetése: 9 nap;

- művelet utáni pihentesés (antibiotikummal végzett kezelés) és a kísérleti eredmények stabilitásának meghatározása (alap fájdalomérzékelési küszöb): 4 nap;

- a különböző hatóanyagokra adott válasz vizsgálata: 9 nap.

3 dózis gaciklidint alkalmazunk: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg és 1 mg/kg, ezeket a nyaki vénába bevezetett katéteren át vénás úton beinjektáljuk.

Az összes eredményt ANOVA vizsgálattal analizáljuk.

1. fázis: a gaciklidin fájdalomérzékelési küszöbre gyakorolt specifikus hatásának vizsgálata patkányokon

Protokoll - 1. fázis

3 vizsáálatssorozatst végzünk 2 állatss csoporton, amelyek egyenként 12 patkányból állnak.

1. vizsáálatssorozat:

1. csoport: az állatok injekcióban fiziológiás sóoldatot kapnak.

2. csoport: az állatok 0,1 mg/kg dózisban gaciklidint kapnak.

2. vizsáálatssorozat:

1. csoport: az állatok injekcióban fiziológiás sóoldatot kapnak.

2. csoport: az állatok 0,3 mg/kg dózisban gaciklidint kapnak.

3. vizsáálatssorozat:

1. csoport: az állatok injekcióban fiziológiás sóol-

datot kapnak.

2. csoport: az állatok 1 mg/kg dózisban gaciklidint kapnak.

5 A 3 kísérletsorozatban az összes állatot ugyanazon fázisban készítjük elő. A gaciklidin (vagy a fiziológiás sóoldat) beadásának napját mindegyik sorozatban a gyógyhatású anyagok beadása után csak 3 nappal későbbre időzítjük, a fájdalomérzékelési küszöbérték néhány napig történő vizsgálata céljából a gyógyhatású anyagok beadását követően. A fájdalomérzé-

10 kelési küszöb mérését a gaciklidin injekció után legalább 4 órán belül végezzük 30 percenként egy mérés gyakorisággal, majd legalább egy hétig napi egyszeri gyakorisággal.

Eredmények – 1. fázis

15 A gaciklidin 0,3 mg/kg dózisban beadva az első 30 percben és 1 mg/kg dózisban beadva az első órában vált ki analgetikus hatást. Érdekes módon a gaciklidin csak a legnagyobb használt dózisban (1 mg/kg) indukál motoros hatást.

20 **2. fázis:** A gaciklidinnek naloxon által kiváltott hiperalgiát gátló képességét vizsgáljuk a fentanil analgetikus hatásának időtartama alatt beadva

Protokoll - 2. fázis

A fentanilt a sebészeti alkalmazást "utánzó" protokoll szerint adjuk be: 4 egymást követő 40 µg/kg dózist tartalmazó intravénás injekcióban (minden 15 percben).

25 Minden állat 3 injekció típust kap:

az első injekciót (sóoldat vagy gaciklidin) az alap fájdalomérzékelési küszöb meghatározása után 30 perccel adjuk be,

a fiziológiás sóoldatot vagy a fentanilt tartalmazó injek-

ciósorozatot (4 egymást követő intravénás injekció minden 15 percben) a fiziológiás sóoldat vagy a gaciklidin első injektálása után 30 perccel adjuk be,

5 a harmadik injekciót (naloxon, amelynek szerepe az ópiát receptorok blokkolása) az utolsó fentanil injekció után 10 perccel adjuk be; az injektálás után 5 peccel, majd 20 perccel, majd két órán át minden 30 percben meghatározzuk a naloxon fájdalomérzékelési küszöbre gyakorolt hatását.

10 3 vizsgálatsorozatot végzünk, mindegyik 2 állatcsoportot foglal magában, amelyek egyenként 12 patkányt tartalmaznak.

1. vizsgálatsorozat:

15 1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

2. csoport: az állatoknak egymás után 0,1 mg/kg gaciklidint, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

2. vizsgálatsorozat:

20 1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

25 2. csoport: az állatoknak egymás után 0,3 mg/kg gaciklidint, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

3. vizsgálatsorozat:

1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

2. csoport: az állatoknak egymás után 1 mg/kg gaciklidint, 4 x 40 µg/kg fentanilt, majd s.c. 1 mg/kg naloxont adunk be.

A 3 kísérletsorozatban az összes állatot ugyanazon fázisban készítjük elő. A gyógyhatású anyagok beadásának napját mindegyik sorozatban csak 3 nappal későbbre időzítjük a fájdalomérzékelési küszöbértéknek ezen anyagok beadása után néhány napig (legalább egy hétig) történő vizsgálata céljából a fentanil által kiváltott hiperalgia mértékének és időtartamának meghatározása céljából. A fájdalomérzékelési küszöb mérését a gaciklidin injekció után legalább 4 órán belül végezzük 30 percenként egy mérés gyakorisággal, a naloxon speciális esetében a hatást az ezen ópiát receptor antagonistá beadása után 5 perccel mérjük, amelyet az utolsó fentanil injekció beadása után végzünk.

Eredmények – 2. fázis

Az eredményeket a mellékelt 1-3. ábrán grafikus formában bemutatjuk be.

A fentanil által kiváltott érzéstelenítés időtartama alatt injektált naloxon a fájdalomérzékelési küszöböt lényegesen az alap érték alá csökkenti, ami megerősíti, hogy a fentanil aktiválja a fájdalomérzékelést előmozdító rendszert. Ezt az aktiválást az állatokban gaciklidinnel végzett előkezeléssel meggátoljuk. Fontos megjegyezni, hogy a legkisebb (0,1 mg/kg) gaciklidin dózis, amely dózis önmagában sem analgetikus hatást sem motoros hatást nem indukál, teljesen gátolja ezt a hatást.

3. fázis: A gaciklidinnek a fentanil analgetikus hatására gyakorolt potenciózó hatását vizsgáljuk

A fentanilt a sebészeti alkalmazást "utánzó" protokoll szerint adjuk be: 4 egymást követő 40 µg/kg dózisban beadott intravénás injekcióban (minden 15 percben).

Mindegyik állat két típusú injekciót kap:

az első injekciót (sóoldat vagy gaciklidin) az alap fájdalomérzékelési küszöbérték meghatározása után 30 perccel adjuk be,

- 5 a fiziológiás sóoldatot vagy a fentanilt tartalmazó injekciósorozatot (4 egymást követő 40 µg/kg fentanilt tartalmazó injekció 15 percenként) a fiziológiás sóoldatot vagy gaciklidint tartalmazó ezen injekció után 30 perccel beadv.

10 Protokoll – 3. fázis

3 vizsgálatsorozatot végzünk, mindegyik 2 állatcsoportot foglal magában, amelyek egyenként 12 patkányt tartalmaznak.

1. vizsgálatsorozat:

- 15 1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt adunk be.
2. csoport: az állatoknak egymás után 0,1 mg/kg gaciklidint, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt adunk be.

20 2. vizsgálatsorozat:

1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt adunk be.
- 25 2. csoport: az állatoknak egymás után 0,3 mg/kg gaciklidint, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt adunk be.

3. vizsgálatsorozat:

1. csoport: az állatoknak egymás után fiziológiás sóoldatot, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt

adunk be.

2. csoport: az állatoknak egymás után 1 mg/kg gaciklidint, majd 4 x 40 µg/kg fentanilt adunk be.

- 5 A 3 kísérletsorozatban az összes állatot ugyanazon fázisban készítjük elő. A gaciklidin (vagy a fiziológiás sóoldat) beadásának napját mindegyik sorozatban a gyógyhatású anyagok beadása után csak 3 nappal későbbre időzítjük a fájdalomérzékelési küszöbérték néhány napig történő vizsgálata céljából
- 10 (különösen a fentanil által kiváltott hiperalgiának megfelelő esetleges csökkenés detektálása céljából). A fájdalomérzékelési küszöb kísérleti meghatározását az utolsó fentanil injekció után legalább 4 órán belül végezzük 30 percenként egy mérés
- 15 gyakorisággal, majd legalább egy hétig napi egyszeri gyakorisággal.

Eredmények – 3. fázis

Az eredményeket a 4-6. ábrán grafikus ábrázolásban mutatjuk be.

- A gaciklidin 0,3 mg/kg és 1 mg/kg dózisban fokozza a fentanil
- 20 analgetikus hatását. A gaciklidin az összes dózisban (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg és 1 mg/kg) megelőzi a nyújtott időtartamú allodíniát, ami megerősíti a 2. fázis eredményeit.

- A 2. és 3. fázisnak megfelelő grafikus ábrázolásnál az állatok mancsára gyakorolt (grammokban kifejezett) azon nyomásértéket, ahol a válasz megmaradását az állat hangadással jelzi, az
- 25 idő függvényében ábrázoltuk (percekben kifejezve). Az egyes fázisokra vonatkozóan 3 ábrát mellékelünk, amelyek rendre 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg és 1 mg/kg gaciklidin dózisoknak felelnek meg.

- 30 Az ábrákon következő rövidítéseket használjuk: Sal: sóoldat; GK: gaciklidin; F: fentanil; Nal: naloxon; *: $p < 0,05$.

Szabadalmi igénypontok

1. 2-Metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származék racém formában
5 vagy lényegében tiszta diasztereoizomer vagy enantiomer formában történő alkalmazása fájdalom kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás akut fájdalom kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
- 10 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin-származék legalább egy másik gyógyhatású anyaggal van kombinálva.
4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin-származék egy analgetikummal van kombinálva.
- 15 5. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin-származék egy, az ópiát receptorokon ható analgetikummal van kombinálva.
6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ópiát receptorokon ható analgetikus anyag egy ópiát analgetikum, mégpedig
20 fentanil, alfentanil, kodein, petidin, remifentanil, morfin, tramadol, buprenofin, nalbufin, morfin-szulfát, hidromorfon-hidroklorid vagy bevont morfin-szulfát, előnyösen fentanil.
7. A 2-metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származékot racém formában
25 vagy lényegében tiszta diasztereoizomer vagy enantiomer formában tartalmazó, továbbá legalább egy analgetikus hatású anyagot tartalmazó termék, amely termék egyidejűleg vagy külön történő beadásra alkalmas vagy időben elnyújtva alkal-

mazható, fájdalom kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas kombinált termék formában van.

8. A 7. igénypont szerinti termék, amelyben az analgetikus hatású anyag egy, az ópiát receptorokon ható anyag.

5 9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti termék, amelyben az ópiát receptorokon ható analgetikus hatású anyag egy ópiát analgetikum, mégpedig fentanil, alfentanil, kodein, petidin, remifentanil, morfin, tramadol, buprenofin, nalbufin, morfin-szulfát, hidromorfon-hidroklorid vagy bevont morfin-szulfát, előnyösen
10 fentanil.

10. A 7-9. igénypontok bármelyike szerinti termék, amelyben a tienilciklohexil-amin-származék az 1-[cisz-2-metil-1-(2-tienil)-ciklohexil]-piperidin.

11. A 7-10. igénypontok bármelyikében meghatározott termék,
15 mint gyógyszer.

12. Gyógyszerkészítmény amely hatóanyagként egy, a 11. igénypontban meghatározott gyógyszert tartalmaz.

13. A 2-metil-1-(1-piperidinil)-1-(2-tienil)-ciklohexán képletnek megfelelő tienilciklohexil-amin-származék racém formában
20 vagy lényegében tiszta diasztereoizomerek vagy enantiomerek formájában történő alkalmazása az ópiát receptorokon ható analgetikum által kiváltott hiperalgiák és/vagy allodiniák megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin-származék az ópiát hatású anyag előtt kerül beadásra.
25

15. A 13. vagy 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin 5 mg/kg-nál kisebb dózisban, előnyösen 2 mg/kg-nál kisebb dózisban került beadásra.

16. Az 1-6. vagy a 13-15. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a tienilciklohexil-amin-származék az 1-[cisz-2-metil-1-(2-tienil)ciklohexil]-piperidin.

5

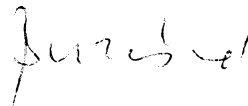
Tisztelettel:
a meghatalmazott:

DANUBIA*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*

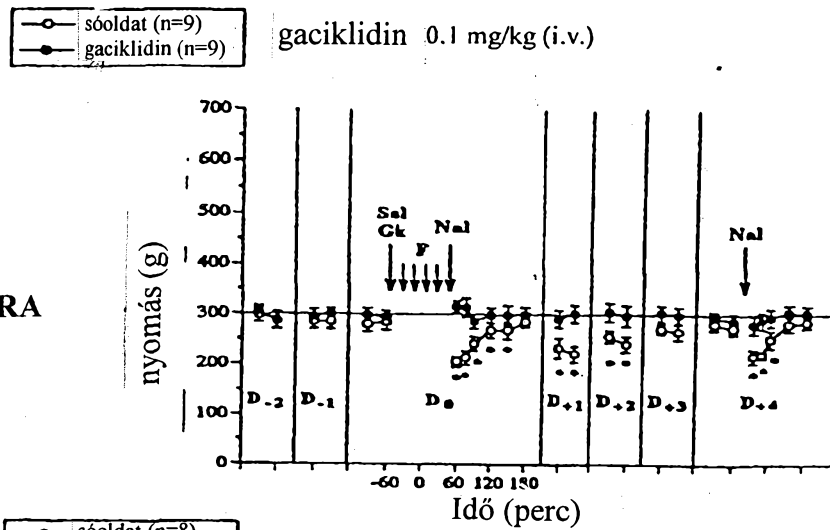
10



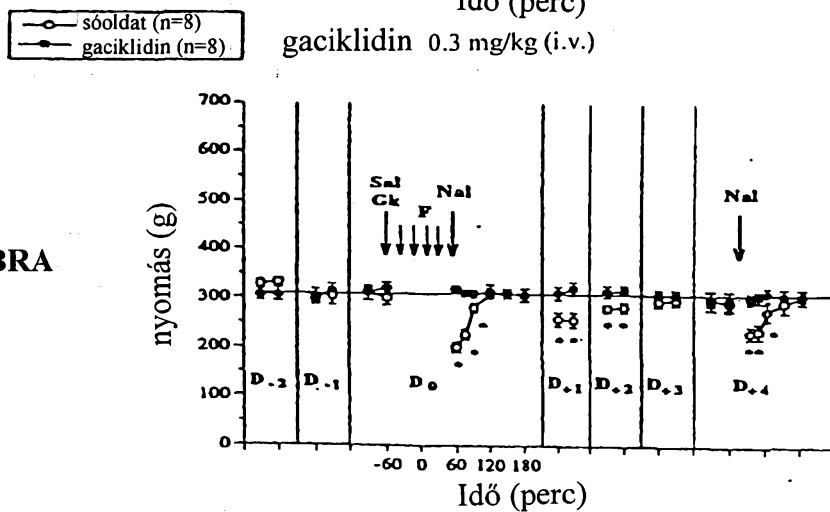
Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő



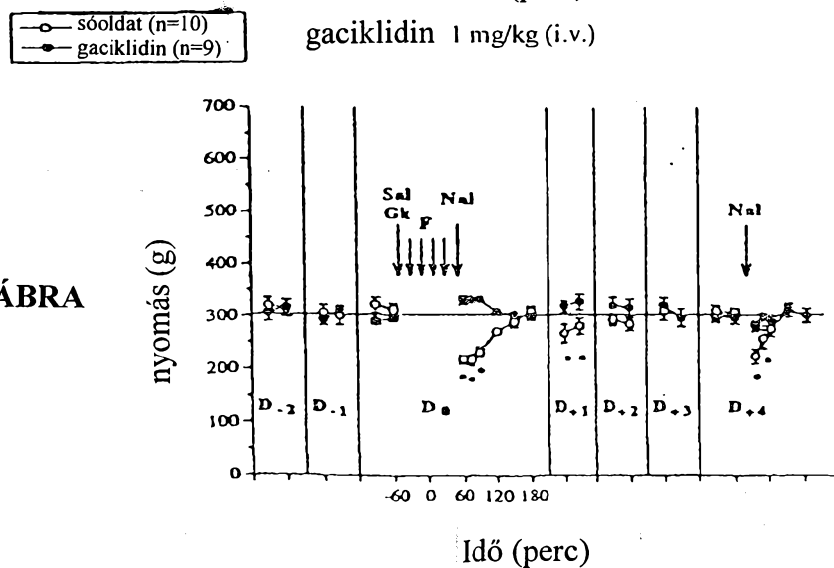
1. ÁBRA



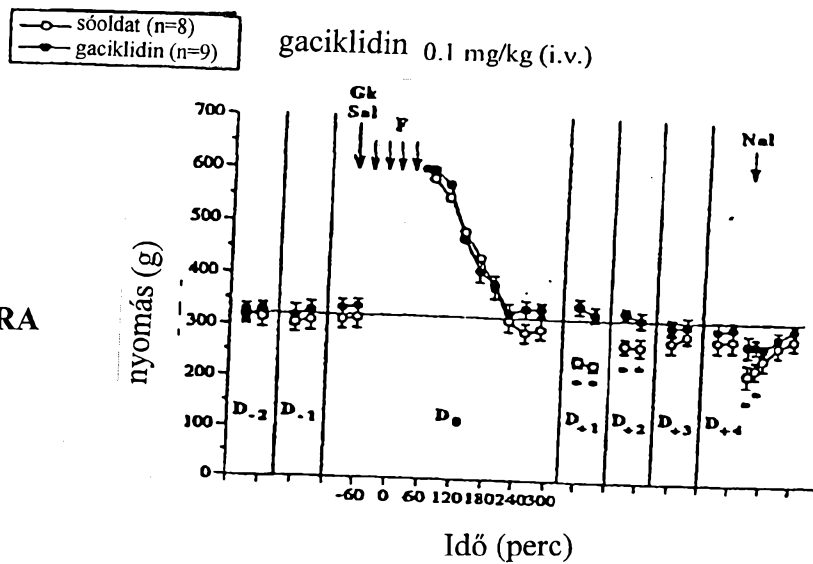
2. ÁBRA



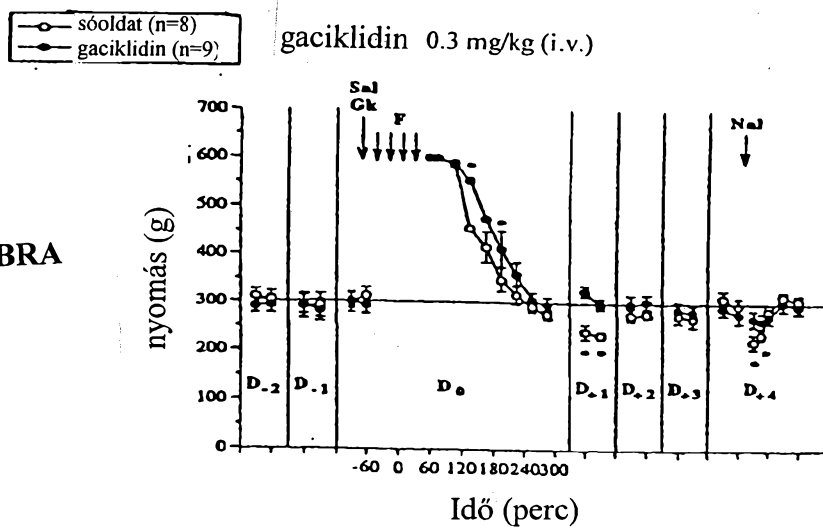
3. ÁBRA



4. ÁBRA



5. ÁBRA



6. ÁBRA

