

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

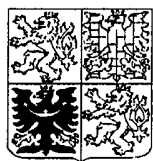
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2120-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.01.95, 30.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/68, 95/776**

(33) Země priority: **DK, DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 11. 97**  
(Věstník č. 11/97)

(86) PCT číslo: **PCT/DK96/00010**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22091**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 31/40**  
**A 61 K 31/35**

(71) Přihlášovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Korsgaard Niels, Vaerlose, DK;

Shalmi Michael, Kobenhavn, DK;

Guldhammer Birgitte Hjort, Hillerod, DK;

(74) Zástupce:

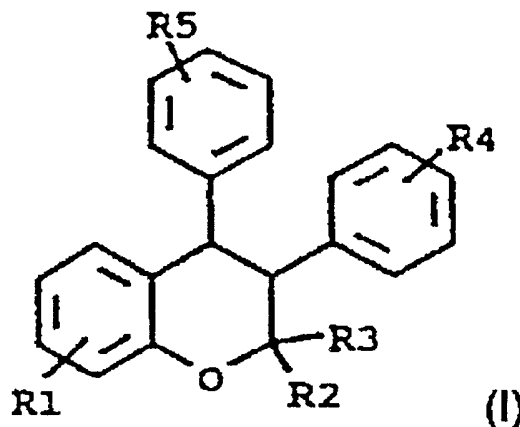
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,  
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití 3,4-difenylchromanů pro výrobu  
léčiva pro léčení nebo profylaxi ce-  
lebrálních degenerativních nemocí**

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje nové použití sloučeniny obecného vzorce /I/, kde R1, R4 a R5 jsou vodík, hydroxyl, halogen, trifluormethyl, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo /terciální amino//nižší alkoxy/; a R2 a R3 jsou vodík nebo nižší alkyl nebo její farmaceuticky vhodná sůl ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení nebo profylaxi mozkových degenerativních poruch.



CZ 2120-97 A3

# Použití 3,4-difenylchromanů pro přípravu farmaceutických prostředků pro léčení a profylaxi degenerativních mozkových poruch

## Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce (1) pro léčení pacientů trpících degenerativními mozkovými poruchami např. Alzheimerovou nemocí a její profylaxi. Předkládaný vynález rovněž zahrnuje farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny způsoby použití těchto sloučenin a prostředků.

PRIL.  
VLASTNICTVÍ  
PRŮMYŠLOVÉHO  
ÚRADU  
12 IX 97  
00510  
7 1 6 9 9  
2 1 2

## Oblast techniky

Při klasifikaci poruch nervového systému se obvykle jedna jejich skupina označuje jako degenerativní, což znamená, že jsou charakterizovány postupným vývojem a neustálým progresivním odumíráním neuronů z důvodů, které jsou dosud značně nejasné. Stanovení těchto poruch závisí na vyloučení možných příčin jako infekcí, metabolických poruch a intoxikací. Významnou část degenerativních poruch tvoří genetické. Jiné se ale objevují v dané rodině jen sporadicky jako ojedinělý případ. Klasifikaci degenerativních poruch nelze založit na přesné znalosti etiologie nebo patogeneze. Jejich dělení na jednotlivé syndromy spočívá na popisných znacích do velké míry založených na neuropatologických a klinických aspektech. Mnoho degenerativních poruch nervové soustavy se vyvíjí nezávisle na léčení.

Alzheimerova nemoc (AN) je asi nejdůležitější ze všech degenerativních poruch, protože se vyskytuje velmi často a má zničující povahu. AN je degenerativní mozková nemoc, která se klinicky vyznačuje progresivní ztrátou paměti, poznávací schopnosti, usuzování a emoční stability, což postupně vede k hlubokému mentálnímu úpadku a následné smrti. AN je nejčastější příčinou progresivního mentálního úpadku (demence) v pokročilejším věku a má se za to, že je čtvrtou nejčastější příčinou přirozené smrti. Odhaduje se, že touto chorobou jen ve Spojených státech nyní trpí dva až tři miliony osob. Až dosud řada degenerativních poruch nervové soustavy včetně AN postupuje neovlivněna žádnými způsoby léčení.

Významným patologickým znakem je odumírání a úbytek nervových buněk v mozkové kůře. To vede k rozsáhlé atrofii závitů, obzvláště ve frontální, parietální a střední skráňové oblasti. Pro chorobu jsou charakteristické dva druhy mikroskopického poškození. První, původně popsán Alzheimerem, je akumulace intraneuronálního v formě smyček, kotouče, nebo zamotané hmoty označované jako neurofibrilární Alzheimerovy smotky. Jejich přesná podstata je momentálně předmětem aktivního výzkumu, ale neuropatologické znaky naznačují, že hlavní příčinou odumírání neuronů je právě tento vláknitý materiál amyloidogenní povahy. Druhou histopatologickou změnou, která charakterizuje AN je přítomnost intrakortikálních shluků zhuštěných neuronových průběhů axonů i dendritů.

Řada znaků ukazuje, že při patogenezi AN hraje klíčovou roli progresivní usazování zejména amyloidogenních proteinů,  $\beta$ -amyloidových proteinů (BAP), v mozku a může příznaky předcházet o roky i desítky let (Selkoe DJ, Neuron 6:487, 1991). V poslední době bylo dokázáno, že BAP jsou uvolňovány z neuronů vyrostlých v buněčných kulturách a že jsou přítomny v mozkomíšním moku zdravých lidí i pacientů s AN (Seubert et al., Nature 359:325, 1992).

Biochemické studie ukazují, že je v mozkové kůře při AN snížen obsah cholinacetyltransferasy (klíčový enzym potřebný pro syntézu acetylcholinu). Hlavním zdrojem neokortikálních cholinergických inervací je skupina neuronů v bazální části předního mozku přímo pod corpus striatum, jádrem Meynert basalis. Toto jádro je místem hlavního úbytku neuronů a Alzheimerových neurofibrilárních smotků. Proto může narušení cholinergického přenosu hrát roli v klinickém projevu nemoci. Pokusy o léčení cholinomimetickými činidly byly ale převážně neúspěšné. Naopak ale poslední studie ukázaly, že cholinergické funkce ovlivňují estrogeny, a to stimulací cholinacetyltransferasy (Kaufman H. a kol., Brain Res 453: 389, 1988) a rozšířením vazebných míst hypotalamových nikotinových acetylcholinových receptorů (Morley BJ. a kol., Brain Res 278: 262, 1983). Dále bylo naznačeno, že na AN má zlepšující účinek substituční terapie estrogenu nízkými dávkami (Okura T a kol., Menopause 1: 125, 1994).

Účinek estrogenu na krysy ale vykazuje rozdílnost podle pohlaví: podávání estradiolu zvýšilo aktivitu cholinacetyltransferasy v jádrech samic, které měli

ooforektomii, ale snížilo nebo nemělo účinek na kastrované samce (Luine VN & McEwen BS, Neuroendocrinology 36:36:475, 1983). Dále jsou zde značné vedlejší účinky substituční estrogenové terapie. Nejnepříznivější je dobře známá souvislost s rakovinou dělohy a prsu. Výskyt rakoviny je závislý na dávce i trvání podávání.

Vyloučení rizika rakoviny bylo dosaženo současným použitím progestogenu i estrogenu. Tato kombinace ale způsobuje návrat menstruace, což může být u žen nepřijatelné. Další nevýhodou je, že dosud není zcela znám dlouhodobý účinek progestogenu.

Existuje proto potřeba získání prostředků a způsobů pro léčení nebo profylaxi degenerativních mozkových poruch (Alzheimerovy nemoci).

Centchroman je nesteroidní sloučenina, u které je známá antiestrogenní aktivita. V Indii se používá jako orální kontraceptivum - viz. např. Saiman et al., U.S. Patent Specification No. 4,447,622; Singh et al., AM Endocrinol. (Copenh) 126 (1992), 44-4 - 450; Grubb, Curr.Ooin.Obstet. Gynecol. a (1991), 491 - 495; Sankaran et al., Contraception 9 (1974), 279 - 289; Indian Patent Specification No. 129187). Centchroman je i ověřený prostředek pro léčení pokročilé rakoviny prsu (Misra et al., Int. J. Cancer 43 (1989), 781 - 783). V poslední době byl racemický centchroman potvrzen jako léčivo pro snížení hladiny cholesterolu, které značně snižuje koncentraci v séru (S.D. Bain et al., J.Min.Bon.Res. 9 (1994), 394).

U.S. patent 5 280 040 popisuje způsoby a farmaceutické prostředky pro omezení řídnutí kostí, které používají 3,4-diarychromany a jejich farmaceuticky vhodné soli.

### **Podstata vynálezu**

Jedním z předmětů předkládaného vynálezu je získání sloučenin, které lze účinně použít při léčení nebo profylaxi mozkových degenerativních poruch jako je Alzheimerova nemoc.

Překvapivě bylo zjištěno, že při léčení nebo profylaxi mozkových degenerativních poruch jako je Alzheimerova nemoc lze použít sloučeniny obecného vzorce (1) podle nároku 1.

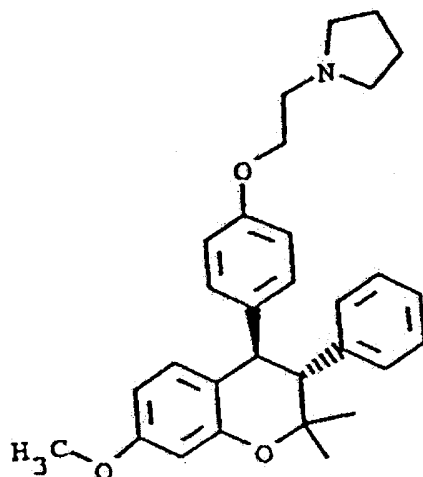
Předkládaný vynález je zčásti založen na objevu, že mezi jinými druhy u myši nebo krys např. Fisherových krys je proti mozkovým degenerativním poruchám jako je Alzheimerova nemoc účinnou látkou 3,4-diarylchroman, centchroman (3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-methoxychroman). Centchroman je racemická směs. Tyto živočišné modely jsou obecně uznávané modely mozkových degenerativních poruch jako je Alzheimerova nemoc. Tyto údaje proto dokazují, že 3,4-diarylchromany obecného vzorce (1) jsou u savců včetně primátů jako je člověk účinné jako čidla proti mozkovým degenerativním poruchám jako je Alzheimerova nemoc.

V rámci předkládaného vynálezu se jako léky proti mozkovým degenerativním poruchám jako je Alzheimerova nemoc podávají sloučeniny obecného vzorce (1) podle nároku 1, kde R1, R4 a R5 jsou vodík, halogen, trifluormethyl, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo (terciárníamino)(nižší alkoxy); a R2 a R3 jsou vodík nebo nižší alkyl. Termín „nižší alkyl“ znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, n-amyl, sek.amyl, n-hexyl, 2-ethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl. Termín „nižší alkoxy“ znamená alkoxylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů jako je methoxy, ethoxy, npropoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, n-amyloxy, sek-amyloxy, n-hexyloxy, 2-ethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy. "Halogen" je chlor, fluor, brom a jod. Terciární aminový zbytek je N,N-dialkylamin jako N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N,N-dipropylamino a N,N-dibutylamino nebo polymethylenimin, např. piperidin, pyrrolidin, N-methylpiperazin nebo morfolin. Termín „(terciární amino)(nižší alkoxy)“ znamená nižší alkoxy skupinu substituovanou terciární aminoskupinou. Výhodné sloučeniny mají R1 nižší alkoxy; R2 a R3 nižší alkyly, zejména methyl; R4 vodík; a R5 (terciární amino)(nižší alkoxy) polymethyleniminového typu. V zejména výhodném provedení vynálezu je R1 v poloze 7 a jedná se o nižší alkoxy, zejména methoxy; R2 i R3 jsou methyly, R4 je vodík a R5 je v poloze 4 a jedná se o

(terciární amino)(nižší alkoxy) zbytek jako 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy skupinu. Tento vynález zahrnuje všechny farmaceuticky vhodné soli zmíněných sloučenin obecného vzorce (1).

Sloučeniny obecného vzorce (1) se s výhodou používají v trans konfiguraci. Tyto sloučeniny lze použít jako racemické směsi nebo jednotlivé stereoizomery např. d nebo l enantiomer. Vhodnější jsou trans-l-enantiomery.

Zejména výhodná sloučenina v souladu s předkládaným vynálezem je centchroman skládající se z l-centchromanu a d-centchromanu. Obecný vzorec (IV) uvádí vhodný l-centchroman.



(IV)

3,4-diarylchromany se připravují známými způsoby, např. podle U.S. Patent Specification No. 3 340 276 Carney a kol., U.S. Patent Specification No. 3 822 287 Bolger a Ray a kol., J. Med. Chem. 19 (1976), 276 - 279. Přeměna cis na trans izomer pomocí organokovy katalyzované reakce je popsána v U.S. Patent Specification No. 3 822 287. Opticky aktivní d a l izomer lze připravit podle Saimana a kol. U.S. Patent Specification No. 4 447 622 tvorbou soli opticky aktivní kyseliny, která se podrobí bazické hydrolyze za získání požadovaného enantiomeru. Pokud je R2 různý od R3 a R4 různý od R5, obecný vzorec reprezentuje 8 optických izomerů.

V souladu s předkládaným vynálezem lze 3,4-diarylchromany obecného vzorce (1) připravit ve formě farmaceuticky vhodné soli, zejména kyselé adiční soli obsahující soli organických i anorganických kyselin. Příklady takových solí jsou soli organických kyselin jako je kyselina mravenčí, fumarová, octová, propionová, glykolová, mléčná, pyrohroznová, šřavelová, jantarová, malonová, vinná, citrónová, benzoová, salicylová. Vhodné soli anorganických kyselin jsou soli anorganických kyselin jako je chlorovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná. Kyselé adiční soli lze získat přímo jako produkty syntézy. Alternativně se volná báze rozpustí ve vhodném rozpouštědle obsahujícím příslušnou kyselinu a sůl se izoluje odpařením rozpouštědla nebo jiným oddělením soli a rozpouštědla.

3,4-Diarylchromany obecného vzorce (1) a jejich soli lze použít v humánní a veterinární medicíně např. pro léčení pacientů trpících mozkovými degenerativními poruchami, např. Alzheimerovou nemocí. Pro použití v souladu s předkládaným vynálezem se 3,4-diarylchromany obecného vzorce (1) a jejich farmaceuticky vhodné soli mísí s farmaceuticky vhodnými nosiči za získání léčiva pro parenterální, orální, nasální, rektální, subdermální nebo intradermální nebo transdermální podávání v souladu s běžnými metodami.

Prostředky dále obsahují jedno nebo více plnidel, ředidel, emulgátorů, konzervačních látek, pufrů, excipientů, a jsou ve formě roztoku, prášku, emulze, čípku, liposomu, transdermální náplasti, dermální implantátů, tablet. Odborníci v této oblasti mohou sloučeniny v souladu s předkládaným vynálezem upravit např. podle *Farmaceutical Sciences*, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Výhodné je orální podávání, proto se sloučenina obecného vzorce (1) připraví ve formě pro tento způsob vhodné, tj. tabletách nebo kapslích. Obvykle se farmaceuticky vhodná sůl sloučeniny obecného vzorce (1) spojí s nosičem a tvaruje do tablet. Vhodný nosič s tímto ohledem je škrob, cukr, fosforečnan vápenatý, stearan vápenatý, stearan hořečnatý. Takové prostředky pak dále obsahují přísady jako zvlhčovačla, emulgátory, konzervační látky, stabilizátory, barviva.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce (1) lze podávat jednou nebo víckrát za den nebo za týden. Účinné množství takového prostředku je množství, které zajistí zřejmý klinický účinek proti mozkové degenerativní chorobě jako AN. Toto množství závisí na konkrétní situaci, hmotnosti a celkovém zdravotním stavu pacienta a dalších faktorech známým odborníkům v této oblasti.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny obecného vzorce (1) lze podávat jednorázově nebo víckrát za den nebo za měsíc. Alternativně lze použít dermální implantát s kontrolovaným uvolňovaným množstvím, který umožní uvolňování aktivní sloučeniny po celou potřebnou dobu až několika let. Viz. např. Sanders a kol., J. Farm. Sci. 73 (1964), 1294 - 1297, 1984; U.S. Patent Specification No. 4,489,056; a U.S. Patent Specification No. 4,210,644.

Příklady vhodných sloučenin obecného vzorce (1) jsou centchromany jako racemické směsi, l-centchromany a d-centchromany. Výhodný je 3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4-[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-hydroxychroman. Výhodnější je l-3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4-[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-methoxychroman.

Předkládaný vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které ale nejsou jeho omezením.

Fakta uvedená v předcházejícím popisu i následujících příkladech slouží pro provedení vynálezu v různých formách.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Test 1

Transgenické myši s nadexpresí proteinu V717F  $\beta$ -amyloidového prekurzoru byly koupeny od Athena Neurosciences, Inc. San Francisco, California, USA. Byla použita pouze heterozygotní zvířata. Histopatologický nález na mozku těchto zvířat po 6-9 měsících vykazuje v proužku tkáně v mozkové komoře, corporu callosu a mozkové kůře usazený lidský amyloidový  $\beta$ -peptid. Akumulace peptidu roste s věkem a po 9 měsících má vzorek vzhled jako při AN.

Pro studii bylo použito 10 až 50 transgenických myší. Zvířata byla chována v kovových závěsných klecích ve skupinách po dvou a jeden týden měla volný přístup k potravě a vodě. Teplota místnosti byla  $20 \pm 1,5$  °C a minimální relativní vlhkost 40 %. Místnost byla 12 h denně osvětlena a 12 h temná.

Po týdenní aklimatizaci byla zvířata náhodně rozdělena do pěti léčených skupin po 2 až 10 jedincích a denně jim byla orálně podávána testovaná sloučenina. Testovaná sloučenina byla jeden měsíc podávána ve čtyřech různých dávkách 0 až 75 mg/kg/den. Po této době byla zvířata zvážena a usmrcena oxidem uhličitým. Zvířatům byl vyjmut mozek, zvážen a okamžitě zmražen v chladném isopentanu. Mozky byly v kryostatu nakrájeny na řezy o tloušťce 10-50  $\mu\text{m}$  a řezy byly upevněny na označená a poly-L-lysinem potažená krycí skla.

Mozkové řezy myší byly označeny antisérem R1280 vznikajícím proti syntetickému lidskému A $\beta$  1-40 peptidu. Podle doporučení byla použita peroxidasová standardní králičí IgG souprava s chromogenem 3,3'-diaminobenzidinem (DAB). Pozitivní plakety byly sečteny a kvantitativně testovány stereologickými technikami. Aktivita byla vyjádřena jako zmenšení velikosti a počtu plaket v mozku.

## Test 2

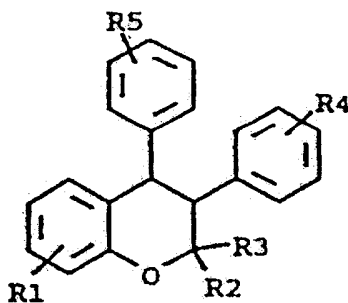
Pro klinickou studii bylo vybráno 5 až 50 žen. 6eny byly po menopauze, tj. menstruace u nich přestala 6 až 12 měsíců před počátkem testování, a byla u nich stanovena diagnóza počínající AN a během testování se očekávalo zhoršení symptomů AN. Jinak byly zdravé. Ženy byly rozděleny do dvou skupin, z nichž jedna dostávala aktivní sloučeninu v souladu s předkládaným vynálezem a druhá placebo. Pacientky byly testovány na paměť, poznávání, usuzování a další symptomy spojené s AN. Ženy v testované skupině dostávaly orálně 1-1000 mg aktivní sloučeniny denně. V obou skupinách byly přesně zaznamenávány testované symptomy. Na konci studie byly porovnány výsledky. Výsledky byly porovnány mezi členkami obou skupin a s výsledky u jednotlivých pacientek před začátkem testování. Aktivita testované sloučeniny byla u pacientek beroucích lék ilustrována inhibicí jednoho nebo více symptomů AN.

**Průmyslová využitelnost**

Předmětem předkládaného vynálezu je získání sloučenin, které lze účinně použít při léčení nebo profylaxi mozkových degenerativních poruch jako je Alzheimerova nemoc.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Použití sloučeniny obecného vzorce (I)

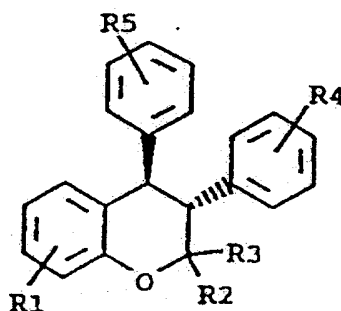


(I)

kde R1, R4 a R5 jsou vodík, hydroxyl, halogen, trifluormethyl, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo (terciární amino)(nižší alkoxy); a R2 a R3 jsou vodík nebo nižší alkyl

nebo její farmaceuticky vhodné soli ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem pro přípravu farmaceutického prostředku pro léčení nebo profylaxi mozkových degenerativních poruch, např. Alzheimerovy nemoci.

## 2. Použití podle nároku 1, kdy se jedná o sloučeninu obecného vzorce (III)



(III)

kde R1, R2, R3, R4 a R5 jsou uvedeny v nároku 1.

## 3. Použití podle nároku 1 a 2, kdy je R1 nižší alkoxy skupina, s výhodou methoxy skupina.

4. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 3, kdy je R2 nižší alkyl, s výhodou methyl.
5. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 4, kdy je R3 nižší alkyl, s výhodou methyl.
6. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 5, kdy je R4 vodík.
7. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 6, kdy je R5 (terciární amino)(nižší alkoxy) skupina, s výhodou 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy skupina.
8. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 7, kdy je uvedená sloučenina stereoizomer, např. izolovaný d- nebo l-enantiomer.
9. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 8, kdy je uvedená sloučenina izolovaný l-enantiomer.
10. Použití podle nároku 1, kdy je uvedená sloučenina 3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-methoxychroman.
11. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 10, kdy je uvedená sloučenina izolovaný d- nebo l-enantiomer 3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-methoxychromanu.
12. Použití podle nároku 11, kdy je uvedená sloučenina l-3,4-trans-2,2-dimethyl-3-fenyl-4-[4-(2(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)fenyl]-7-methoxychroman.
13. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 12, kdy je uvedený prostředek ve formě vhodné pro orální podávání.
14. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 13, kdy je uvedená sloučenina podávána v dávce 0,001 až 75, s výhodou 0,01 až 75, výhodněji 0,01 až 50, nejvýhodněji 0,1 až 25 mg/kg hmotnosti pacienta a den.
15. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 14, kdy je uvedený prostředek podáván jednou nebo víckrát za den nebo za týden.

16. Použití podle kteréhokoliv nároku 1 až 15, kdy je uvedený prostředek ve formě kožního implantátu.
17. Způsob léčení a profylaxe mozkových degenerativních poruch, např. Alzheimerovy nemoci, zahrnující podávání pacientům klinicky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 až 16 nebo její farmaceuticky vhodné soli v množství dostatečném pro léčení nebo prevenci mozkových degenerativních poruch, např. Alzheimerovy nemoci.
18. Způsob léčení a prevence mozkových degenerativních poruch, např. Alzheimerovy nemoci, zahrnující podávání klinicky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její soli a farmaceuticky vhodné prostředky obsahující tuto sloučeninu pacientům potřebujícím takové léčení.
19. Jakákoliv nová zde popsaná část nebo její kombinace.