

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 276

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 17

(22) Přihlášeno: 02.07.1998

(30) Právo přednosti:
08.07.1997 GB 1997/9714274

(40) Zveřejněno: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)

(47) Uděleno: 29.04.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.06.2002
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB98/01959

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 99/02189

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 45/06

A 61 K 38/55

A 61 K 31/401

A 61 P 3/10

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Carey Frank, Macclesfield, GB;

Tuffin David Patrick, Macclesfield, GB;

Cameron Norman Eugene, Aberdeen, GB;

Cotter Mary Anne, Aberdeen, GB;

(74) Zástupce:

Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutické kompozice obsahující inhibitor
aldóz-reduktázy a inhibitor ACE**

(57) Anotace:

Farmaceutická kompozice obsahující inhibitor aldóz-reduktázy a inhibitor ACE a její použití při léčení diabetických komplikací, jako je diabetická neuropatie, diabetická retinopatie a diabetická nefropatie.

CZ 290276 B6

Farmaceutické kompozice obsahující inhibitor aldóz–reduktázy a inhibitor ACE

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká farmaceutických kompozic a především takových farmaceutických kompozic obsahujících inhibitor aldóz–reduktázy (ARI) a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), které jsou použitelné při prevenci a léčení komplikací diabetes mellitus.

10

Dosavadní stav techniky

Diabetes mellitus je chronické onemocnění charakterizované hyperglykemií a komplikacemi, které zahrnují diabetickou neuropatii, diabetickou neuropatii, diabetickou retinopatii, diabetické oční zákaly apod. I když různí badatelé studovali použití inhibitorů ACE nebo inhibitorů aldóz–reduktázy při podobných stavech nezávisle na sobě, nikdo nenavrhl kombinovanou terapii podle tohoto vynálezu.

Dlouhodobé podávání inhibitoru ACE v terapeuticky účinné dávce může být škodlivé nebo může zvyšovat vedlejší účinky u některých pacientů, například to může vést k signifikantnímu zhoršení funkce ledvin, k vyvolání hyperkalemie, neutropenie, angioneurotického edému, vyrážky nebo průjmu nebo ke zhoršení suchého kašle. Podávání ARI může rovněž zvyšovat škodlivé působení nebo vedlejší účinky v dávkách které jsou potřebné k inhibici enzymu aldóz–reduktázy, a které stačí k vyvolání signifikantně příznivého terapeutického účinku. Tento vynález zmenšuje problémy spojené s podáváním ARI nebo inhibitoru ACE samotného, a/nebo poskytuje prostředek k dosažení takového terapeutického účinku; který je signifikantně vyšší než ten, který se dosahuje s jednotlivými činidly, když se podávají samostatně. Diabetické komplikace dále zahrnují komplex mechanismů nebo více mechanismů, které vyvolávají kaskádu biochemických změn a které obratem vedou ke strukturním změnám. To může mít následky u různých skupin pacientů. Další výhodou tohoto vynálezu spočívá v tom, že dovoluje, aby se léčení mohlo přizpůsobit potřebám jednotlivých skupin pacientů.

Podstata vynálezu

35

Tento vynález se tedy týká farmaceutické kompozice, která obsahuje inhibitor aldóz–reduktázy a inhibitor ACE, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem.

Vhodné inhibitory aldóz–reduktázy, použitelné v kompozicích podle tohoto vynálezu, zahrnují například epalrestat, tolrestat, ponolrestat, zopolrestat, AD–5467, SNK–860, ADN–138, AS–3201, zenarestat, sorbiny, methosorbiny, imirestat, minalrestat (WAY–121 509) a ZD 5522 (3',5'–dimethyl–4'–nitromethylsulfonyl–2–(2–tolyl)acetanilid, jehož přípravu popisuje Evropská patentová přihláška EP 469 887, příklady 3 a 60), nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl. Výhodný inhibitor aldóz–reduktázy představuje například ZD 5522.

45

Vhodné inhibitory ACE, použitelné v kompozicích podle tohoto vynálezu, zahrnují například benazepril, benazeprilat, kaptopril, delapril, fentiapril, fosinopril, libenzapril, moesipril, pentopril, perindopril, pivopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, spirapril, spiraprilat, zofenopril, ceronapril, enalapril, indolapril, lisinopril, alacepril a cilazapril, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl. Výhodný inhibitor ACE představuje například lisinopril.

50

Nezávislá provedení tohoto vynálezu se týkají farmaceutické kompozice, která obsahuje některý ze jmenovaných inhibitorů aldóz–reduktáz uvedených výše a některé ze jmenovaných inhibitorů ACE uvedených výše, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem. Další nezávislá provedení tohoto vynálezu tedy představují tyto možnosti:

55

- (1) farmaceutická kompozice, která obsahuje epalrestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 5 (2) farmaceutická kompozice, která obsahuje tolrestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- (3) farmaceutická kompozice, která obsahuje ponolrestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 10 (4) farmaceutická kompozice, která obsahuje zopolrestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- (5) farmaceutická kompozice, která obsahuje AD-5467 a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 15 (6) farmaceutická kompozice, která obsahuje SNK-860 a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- (7) farmaceutická kompozice, která obsahuje ADN-138 a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 20 (8) farmaceutická kompozice, která obsahuje AS-3201 a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 25 (9) farmaceutická kompozice, která obsahuje zenarestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- (10) farmaceutická kompozice, která obsahuje sorbinil a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- 30 (11) farmaceutická kompozice, která obsahuje methosorbinil a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem;
- (12) farmaceutická kompozice, která obsahuje imirestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem; a
- 35 (13) farmaceutická kompozice, která obsahuje minalrestat a lisinopril, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem.
- 40 Výhodná farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje inhibitor aldóz-reduktázy ZD 5522 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a inhibitor ACE (včetně některého z inhibitorů ACE jmenovitě zmíněného výše), spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem.
- 45 Obzvláště výhodná farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje inhibitor aldóz-reduktázy ZD 5522 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a inhibitor ACE lisinopril nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, spolu s farmaceuticky přijatelným zřed'ovadlem a/nebo nosičem.
- 50 Farmaceuticky přijatelné soli inhibitorů aldóz-reduktázy a inhibitorů ACE podle tohoto vynálezu jsou soli s fyziologicky přijatelnými bázemi a/nebo kyselinami, které jsou odborníkovi v oboru farmaceutické techniky dobře známé. Vhodné soli s fyziologicky přijatelnými bázemi jsou například soli s alkalickými kovy, jako jsou soli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté; a amonné soli a soli s vhodnými organickými bázemi, jako je methylamin, dimethylamin, trimethylamin, piperidin, morfolin a triethanolamin. Vhodné soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami jsou

například soli s anorganickým kyselinami, jako jsou hydrohalogenidy (zejména hydrochloridy nebo hydrobromidy), sírany a fosforečnany a soli s organickými kyselinami.

5 Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu se mohou podávat obvyklým způsobem, například perorální nebo parenterální aplikací, s použitím běžných systémových dávkovacích forem, jako jsou tablety, tobolky, pilulky, prášky, vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze, emulze, sterilní injikovatelné vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze. Tyto dávkovací formy mohou obsahovat potřebné nosiče, excipienty, klouzadla, pufrы, nastavovačla, antioxidanty, dispergační činidla apod.

10

Přednost mají především kompozice pro perorální podávání.

15 Dávky inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE, které mohou být podávány podle tohoto vynálezu, závisí na rozličných faktorech, například na věku, hmotnosti a na závažnosti léčeného stavu s rovněž na způsobu podávání, dávkovací formě a na způsobu a režimu dávkování na žádoucím výsledku a navíc na účinnosti určitého inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE, které byly použity v kompozici. Navíc je nutno vzít v úvahu doporučené nejvyšší dávkování inhibitorů ACE.

20 Dávkovací jednotka přípravku, jako je tableta nebo tobolka, může obvykle obsahovat například od 0,1 mg do 500 mg inhibitoru aldóz-reduktázy a od 0,1 mg do 500 mg inhibitoru ACE. S výhodou může dávkovací jednotka přípravku obsahovat od 0,1 mg do 100 mg inhibitoru aldóz-reduktázy a od 0,1 mg do 100 mg inhibitoru ACE.

25 Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu mohou být podávány až šestkrát denně, obvykle 1x až 4x denně a s výhodou 1x až 2x denně, takže denně je podávána nejen dávka inhibitoru aldóz-reduktázy v obvyklém rozmezí od 0,01 do 100 mg/kg, s výhodou od 0,1 do 10 mg/kg, výhodněji od 0,1 do 5 mg/kg, ale i dávka inhibitoru ACE v obvyklém rozmezí od 0,01 do 100 mg/kg, s výhodou od 0,01 do 20 mg/kg, výhodněji od 0,01 do 1 mg/kg.

30

Tento vynález chrání kombinaci (nebo produkt, který obsahuje) inhibitor aldóz-reduktázy a inhibitor ACE, pro simultánní, samostatné nebo postupné užívání při léčení diabetických komplikací. Při jedné z možností tohoto vynálezu jsou inhibitor aldóz-reduktázy nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a inhibitor ACE nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl upraveny 35 jako směs v jedné farmaceutické dávkovací formě. V dalším případě chrání tento vynález samostatné podávání jednotlivých dávkovacích jednotek inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE, aby se dosáhlo žádaného terapeutického efektu. Takovéto jednotlivé dávkovací jednotky mohou být podávány současně nebo po sobě, jak to určí lékař. S výhodou se jak inhibitor aldóz-reduktázy, tak i inhibitor ACE podávají perorálně. Tento vynález tedy chrání prostředek k léčení 40 diabetických komplikací, který obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a/nebo zředěvadlo a jako účinné složky inhibitor aldóz-reduktázy a inhibitor ACE v množstvích, která vyvolávají synergický terapeutický efekt.

45 Z jiného hlediska se tento vynález týká kombinace farmaceutických kompozic pro kombinovanou terapii diabetických komplikací, přičemž tato kombinace sestává z farmaceutické kompozice obsahující inhibitor aldóz-reduktázy a z farmaceutické kompozice obsahující inhibitor ACE. Významné diabetické komplikace zahrnují například diabetickou neuropatii, diabetickou nefropatii a diabetickou retinopatii.

50 Další hledisko tohoto vynálezu představuje použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE pro přípravu farmaceutických kompozic k použití při léčení diabetických komplikací.

55 Předmětem vynálezu je dále metoda léčení diabetických komplikací (jako je diabetická neuropatie, diabetická nefropatie nebo diabetická retinopatie), která spočívá v tom, že se podává systémově terapeuticky účinné množství inhibitoru aldóz-reduktázy spolu s inhibitorem ACE,

například perorálně nebo parenterálně. Když je pacient, který má být léčen, normotenzní, měl by být inhibitor ACE podáván spíše v množstvích nižších než jsou ta, která jsou potřebná ke snížení krevního tlaku. Když je pacient, který má být léčen, hypertenzní, měl by být inhibitor ACE spíše užíván v množstvích, která se obvykle používají k léčení hypertenze. Tento vynález nabízí novou metodu léčení diabetických komplikací a množství inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE, která jsou potřebná, když se podávají formou kombinované terapie, jsou nižší, než bylo obvykle nutné užívat a tak jsou nežádoucí efekty nebo vedlejší účinky sníženy na minimum.

Efekt farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu může být zkoumán s použitím jednoho nebo více publikovaných modelů diabetických komplikací, které jsou v oboru dobře známé. Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu jsou použitelné především k prevenci, zmenšení rozvoje nebo ke změně nedostatků funkce nervů nalezených u diabetických pacientů a tudíž použitelné zejména při léčení diabetické neuropatie. To lze například předvést měřením markerů, jako je rychlost nervového vzruchu, nervová amplituda, kvantitativní senzorické hodnocení, testování autonomní funkce a morfometrické změny. Mohou být realizovány experimentální studie analogické těm, které jsou popsány (Diabetologia, 1992, sv. 35, str. 12–18 a 1994, sv. 37, str. 651–663).

Dále se tento vynález týká metody léčení nebo prevence vzniku chorobných stavů souvisejících se změnou rychlosti nervového vzruchu u teplokrevného živočicha (včetně člověka), který takové léčení potřebuje; tato metoda spočívá v tom, že se zmíněnému živočichovi podává terapeuticky účinné množství kombinace inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE. Další možností tohoto vynálezu je použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE pro výrobu léčiva k užívání při léčení nebo prevenci vzniku chorobných stavů provázených změnou rychlosti nervového vzruchu.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je metoda reverze porušené rychlosti nervového vzruchu u teplokrevného živočicha (včetně člověka), který takové léčení potřebuje; metoda spočívá v tom, že se zmíněnému živočichovi podává terapeuticky účinné množství kombinace inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE. Ještě dalším předmětem tohoto vynálezu je použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru ACE pro výrobu léčiva k užívání při reverzi porušené rychlosti nervového vzruchu.

Následující příklady provedení vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení vynálezu

40 Příklad 1

Vhodné farmaceutické kompozice inhibitoru aldóz-reduktázy (ARI), jako je ZD 5522, obsahují tyto složky:

45 Tableta 1	mg/tableta
ARI	100
Laktóza Pharm. Eur.	182,75
Sodná sůl kroskarmelózy	12,0
50 Pasta z kukuřičného škrobu (5 % hmotn./obj.)	2,25
Stearan hořečnatý	3,0

Tableta 2

	ARI	50
	Laktóza Pharm. Eur.	223,75
5	Sodná sůl kroskarmelózy	6,0
	Kukuřičný škrob	15,0
	Polyvinylpyrrolidon (pasta 5 % hmotn./obj.)	2,25
	Stearan hořečnatý	3,0

10 Tableta 3

	ARI	1,0
	Laktóza Pharm. Eur.	93,25
	Sodná sůl kroskarmelózy	4,0
15	Kukuřičný škrob (pasta 5 % hmotn./obj.)	0,75
	Stearan hořečnatý	1,0

Tobolka 1

20	ARI	10,0
	Laktóza Pharm. Eur.	488,5
	Stearan hořečnatý	1,5

25 Příklad 2

Vhodné farmaceutické kompozice inhibitoru ACE obsahují tyto složky:

Tableta 1

30	Inhibitor ACE	100
	Pšeničný škrob	50
	Želatina	7,5
	Mikrokrytalická celulóza	25
35	Stearan hořečnatý	2,5

Tableta 2

40	Inhibitor ACE	20
	Předželovaný škrob	82
	Mikrokrytalická celulóza	82
	Stearan hořečnatý	1

45 Příklad 3

Vhodné farmaceutické kompozice obsahující ARI a inhibitor ACE ve formě dávkovací jednotky sestávají z těchto složek:

50 Tableta

	ARI	70
	Inhibitor ACE	10
	Pšeničný škrob	40
55	Želatina	6

Mikrokrystalická celulóza	20
Stearan hořečnatý	2

5 Příklad 4

Pacient, který potřebuje léčení diabetické neuropatie, dostává ZD 5522 (70 mg) a lisinopril (10 mg). Každá sloučenina se podává dvakrát denně.

10

Příklad 5

Krysí samci kmene Sprague–Dawley, ve stáří 19 týdnů na začátku studie, byli rozděleni do skupin zvířat bez diabetu (normální kontrolní skupina) a zvířata s diabetem vyvolaným intra-peritoneálním podáváním streptozotocinu (40 až 45 mg/kg, čerstvě rozpuštěného ve sterilním fyziologickém roztoku). Diabetes byl ověřován po 24 h stanovením hyperglykemie a glukosurie (Visidex II a Distix Ames, Slough, UK). Diabetické krysy byly testovány týdně a váženy denně. Zvířata byla vyřazena, když koncentrace glukózy v plazmě byla nižší než 20 mM nebo když se tělesná hmotnost podstatně zvyšovala po dobu 3 dnů. Vzorky byly odebírány z ocasní žíly nebo z krční tepny po posledních pokusech stanovení glukózy v plazmě (metoda GOD–Perid; Boehringer Mannheim, Mannheim, Německo). Po 6 týdnech neléčeného diabetu byly skupiny krys léčeny po další 2 týdny lisinopilem (0,3 mg/kg/den) nebo inhibitorem aldóz–reduktázy ZD 5522 (0, 25 mg/kg/den) nebo kombinací těchto dvou léčiv rozpuštěných v pitné vodě. Na konci léčebného období byly krysy anestetizovány thiobutabarbitonem, aplikovaným intraperitoneální injekcí (50 až 100 mg/kg). Trachea byla kanylována pro umělou ventilaci a kanyla karotidy byla použita k monitorování průměrného systémového krevního tlaku. Motorická rychlost nervového vzruchu byla měřena (jak dříve popsali Cameron a spol., Diabetologia, 1993, sv. 36, str. 299 až 304) mezi ischiatickým zářezem a zálohem v nervové větvi k přednímu tibiálnímu svalu, který je reprezentantem celého ischiatického nervu v podmínkách přístupnosti k diabetu a k účinku léčení.

Výsledky

Rychlost nervového vzruchu (průměr $\pm$ SEM) byla $64,4 \pm 0,5$ m/s u nediabetických kontrolních krys a ta se snížila na $50,9 \pm 0,5$ m/s u neléčeného diabetu (p nižší než 0,001). Léčení lisinopilem nebo ZD 5522 vyvolalo malý ($\sim 20\%$), ale statisticky signifikantní vzestup rychlosti vzruchu na $53,9 \pm 0,6$ (p nižší než 0,01) až $53,7 \pm 0,3$ (p nižší než 0,001) m/s. Při kombinovaném léčení byla rychlost vzruchu v nediabetických mezích, a to $63,85 \pm 0,41$ (p nižší než 0,001 proti diabetické kontrolní skupině). Tento přírůstek rychlosti vzruchu byl podstatně větší než přírůstek předpokládaný z pouhého součtu účinků obou léčiv (56,1 m/s, p nižší než 0,0001, t -test jednoho vzorku).

Průmyslová využitelnost

45

Vynález poskytuje zlepšené možnosti prevence a léčení diabetu a jeho průvodních komplikací, a to aplikací farmaceutických kompozic obsahujících jednak inhibitor aldóz–reduktázy (ARI) a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Tyto kompozice jsou upraveny do známých lékových forem (tablety, tobolky), které lze vyrábět technicky nenáročnými výrobními postupy běžnými ve farmaceutickém průmyslu. Předností zmíněných opatření je nižší dávkování a menší výskyt vedlejších účinků.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutická kompozice, **vyznačující se tím**, že obsahuje inhibitor aldóz-reduktázy a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem a/nebo zřed'ovadlem.
- 10 2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že inhibitor aldóz-reduktázy je vybrán ze skupiny obsahující epalrestat, tolrestat, ponolrestat, zopolrestat, AD-5467, SNK-860, ADN-138, AS-3201, zenarestat, sorbinil, methosorbinil, imirestat, minalrestat a ZD 5522, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.
- 15 3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu je vybrán ze skupiny obsahující benazepril, benazeprilat, kaptopril, delapril, fentiapril, fosinopril, libenzapril, moexipril, pentopril, perindopril, pivopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, spirapril, spiraprilat, zofenopril, ceronapril, enalapril, indolapril, lisinopril, alacepril a cilazapril, nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.
- 20 4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že inhibitorem aldóz-reduktázy je ZD 5522 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
- 25 5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, 2, 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu je lisinopril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
- 30 6. Farmaceutická kompozice podle některého z předcházejících nároků pro léčení diabetických komplikací.
7. Použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu k přípravě farmaceutické kompozice použitelné při léčení diabetických komplikací.
- 35 8. Použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu pro výrobu léčiva použitelného při léčení nebo prevenci vývoje chorobných stavů souvisejících s poškozením rychlosti nervového vzruchu.
- 40 9. Použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu pro výrobu léčiva použitelného při změně rychlosti nervového vzruchu.
10. Použití inhibitoru aldóz-reduktázy a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu pro výrobu léčiva použitelného při léčení diabetické neuropatie.
- 45

Konec dokumentu
