

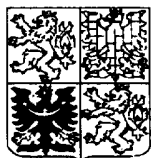
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 405

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **142-96**

(22) Přihlášeno: **17. 01. 96**

(30) Právo přednosti:
18. 01. 95 DE 95/19501266

(40) Zveřejněno: **14. 08. 96**
(Věstník č. 8/96)

(47) Uděleno: **11. 02. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 35/78

A 61 K 9/14

A 61 K 47/32

(73) Majitel patentu:

MADAUS AG, Köln, DE;

(72) Původce vynálezu:

**Wächter Wilfried Dr., Bergisch Gladbach,
DE;**

Zaeske Helga, Overath, DE;

(74) Zástupce:

**Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název vynálezu:

**Flavano-lignanový přípravek, způsob jeho
výroby a farmaceutický prostředek tuto
látku obsahující**

(57) Anotace:

Jsou popsány flavano-lignanové přípravky, které ve srovnání s čistými flavano-lignany mají zlepšené uvolňování a resorpci. Tyto přípravky jsou ve formě koprecipitátů účinných látek s farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami a zesítujícími prostředky. Koprecipitáty se získají společným vysrážením flavano-lignanů s farmaceuticky přijatelnými nosnými látkami a zesítujícími prostředky. Flavano-lignanové přípravky se mohou používat jako léčiva k ošetření a profylaxi jaterních onemocnění a jako ochranné látky k zamezení poškození jater léčivy, drogami nebo alkoholem nebo k výrobě odpovídajících léčiv.

CZ 283 405 B6

Flavano-lignanový přípravek, způsob jeho výroby a farmaceutický prostředek tuto látku obsahující

5 Oblast techniky

Vynález se týká flavano-lignanových přípravků, které mají ve srovnání s čistými flavano-lignany zlepšené uvolňování a resorbovatelnost, způsobu jejich výroby a léčiv obsahujících tyto přípravky k použití při terapii a profylaxi jaterních onemocnění.

10

Dosavadní stav techniky

15 Silymarin získaný z mariánského bodláku (*Silybum marianum*, Compositae) je již dlouho známý. Způsob získávání polyhydroxyfenylchromanonů (Silymarin I - IV) a léků obsahujících je jako směs je popsán v DE-C3-19 23 082.

20 Z tohoto patentového spisu je také známo, že silymarin obsahuje 80 až 85 molových % účinné látky jako tržní produkt. Silymarin je směs silibininu, isosilybinu, silydianinu a silychristinu, přičemž se jedná o směs molekulárních isomerů se stejným sumárním vzorcem ($C_{25}H_{22}O_{10}$). Silibinin, isosilybin, silydianin a silychristin patří ke skupině flavano-lignanů, ve kterých se spojuje taxifolin s koniferylalkoholem.

25 Z DE-C2-29 14 330 je známý způsob získávání čistého silymarinu (Silymarin I - IV), tímto způsobem získaný silymarin (I - IV) s nejméně 90 % čistotou a jeho použití k ošetřování jaterních onemocnění.

Dále je z DE-C2-35 37 656 známý způsob získávání silibininu neobsahujícího isosilybin a rovněž léčiva obsahující silibinin.

30

Je známo, že flavano-lignany jsou zpravidla nerozpustné ve vodě nebo málo rozpustné. Na základě tohoto chování je schopnost uvolňování těchto sloučenin a tím také jejich biologická dostupnost a schopnost resorpce v těle jimi ošetřovaných lidí nebo savců neuspokojivá. V minulosti byly proto činěny pokusy provést u flavano-lignanů zpracováním případně reakcí 35 s vhodnými chemickými agenciemi molekulární změnu a převést je tak v deriváty se zlepšenou rozpustností ve vodě a zvýšenou schopností uvolňování. K derivátům vytvořených tímto způsobem patří příkladně adukty mezi jiným s cyklodextrinem, jako silibinin- β -CD (CD = cyklo-dextrin); komplexní sloučeniny, případně s fosfatidylcholin nebo s určitými aminocukry; estery, obzvláště s dikarbovými kyselinami a uzavírajícími sloučeninami. Nevýhodně se u těchto 40 derivátů projevuje skutečnost, že v jednotlivých případech je flavano-lignan vázán na chemickou sloučeninu, která může fyziologicky působit jako cizí látka a může případně vyvolat nežádoucí vedlejší reakce nebo nepříznivě ovlivnit účinnost flavano-lignanů. Při výrobě aduktů, komplexů nebo derivátů se často otevírá gama-pyronový kruh flavanového podílu, příkladně v alkalickém prostředí. V případě uvedených derivátů vzniká kromě toho nebezpečí, že se při podání derivátů 45 flavano-lignanů modifikovaných zmíněným způsobem dosáhne sice zlepšené resorpce, způsobí však účinky, které se od účinků očekávaných a žádoucích od flavano-lignanů výrazně odlišují.

Úkolem vynálezu je vytvořit přípravky flavano-lignanů, které nevykazují žádné vazby flavano-lignanů na cizí sloučeniny a mají dobrou a vysokou míru uvolňování, pomocí které je zaručena 50 dostatečná biologická dostupnost a dobrá resorpce v těle ošetřovaného individua po podání. Tyto přípravky flavano-lignanů mají mít požadované a očekávané účinky těchto flavano-lignanů, a v žádném případě nemají mít nežádoucí vedlejší účinky nebo vykazovat změny jejich specifické účinnosti nebo jejich spektra účinnosti, které by vyplývaly z vazby na cizí sloučeniny,

to znamená které by vyplývaly z výše popsaných používaných agencí k přípravě derivátů flavano-lignanů.

5 Podstata vynálezu

Tento úkol se řeší vytvořením flavano-lignanových přípravků jako koprecipitátu se zlepšeným uvolňováním oproti čistým flavano-lignanům, pro ošetření jaterních onemocnění, výrobitelných tak, že se

10

a) připraví vodný alkoholický roztok farmaceuticky přijatelných nosných látek a smáčedel, v tomto roztoku se suspenduje flavano-lignan a získaná směs se zahřeje až k teplotě varu, nebo se

15

b) flavano-lignan a smáčedlo suspenduje v alkoholu, získaná suspenze se za míchání zahřívá na teplotu vzniku čirého roztoku, tento roztok se zředí vodným roztokem farmaceuticky přijatelné nosné látky a získaná směs se za míchání zahřívá na teplotu v rozmezí 40 °C až 60 °C,

20

a že se způsobem podle a) nebo b) získaný čirý roztok koncentruje za vzniku koprecipitátu, filtruje a vzniklý koprecipitát se vysuší za vakua.

Zvlášť výhodný je flavano-lignanový přípravek, kde flavano-lignanem je silymarin nebo silibinin, obzvláště práškovitý koprecipitát silymarinu a/nebo práškovitý koprecipitát silibininu.

25

S výhodou používané farmaceuticky přijatelné nosné látky jsou ve vodě rozpustné deriváty dukrů jako mono- a disacharidy, polyglykóza, polymaltóza, cukerné alkoholy a/nebo celulózy a jejich směsi. Jako mono- a disacharidy jsou obzvláště výhodné:

30

dextróza, fruktóza, galaktóza, glukóza, laktóza, manóza, maltóza, sacharóza, xylóza, mannitol, sorbitol.

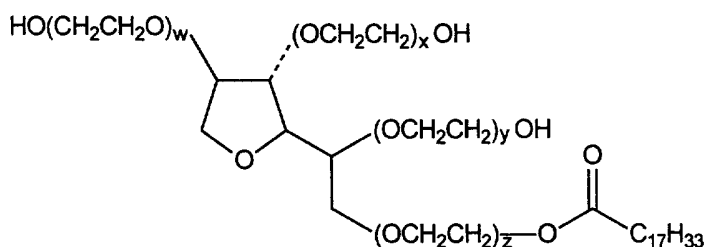
Z celulóz jsou výhodné: hydroxyethylškrob, karboxymethylcelulóza, natriumkarboxymethylškrob.

35

Vhodné podíly těchto látkových skupin jsou 2 - 80 %, s výhodou 5 - 20 % (vztaženo na použité pevné látky v konečném produktu včetně účinné látky). Výhodné nosné látky se použijí společně s farmaceutickými zesítujícími prostředky a farmaceutickými nosnými látkami pro disperzní systémy.

40

Výhodnými farmaceutickými zesítujícími prostředky jsou polyoxyethylenové deriváty esterů sorbitanu jako polysorbáty 20, 40, 60 a 80 s různým stupněm polyoxyethylenace, obzvláště polysorbát 80 vzorce



45

ve kterém suma $w + x + y + z = 20$

Vhodné jsou také sorbitanové estery mastných kyselin jako sorbitanlaurát, oleát, palmitát a sesquioleát. Vhodné podíly těchto látek jsou 0,1 - 5 %, s výhodou 0,5 - 2 %.

- 5 Výhodnými farmaceutickými nosnými látkami pro disperzní systémy jsou lineární polymery 1-vinyl-2-pyrrolidonu, obzvláště poly [(2-oxo-1-pyrrolidinyl) ethylen], nazývaný také polyvidon. Vhodnými podíly těchto látek je 5 - 90 %, s výhodou 20 - 50 %.

10 Při způsobu výroby a) se v udaném poměru rozpustí ve směsi alkohol/voda farmaceuticky přijatelné látky, farmaceutická zesítující činidla a farmaceutické nosné látky pro disperzní syntézu a v tomto roztoku se suspenduje flavano lignan, přičemž se suspenze zahřívá až k teplotě varu a tvoří čirý roztok. Odpovídajícím způsobem - jak je výše popsáno - se provádí způsob výroby b). Nakonec se provádí koncentruje za tvorby koprecipitátu, který se odfiltruje a vysuší ve vakuu.

- 15 Při výrobě kapslí z hotového produktu se přidá kluzný prostředek, případně magnesiumstearát, vhodný podíl je 0,3 - 2 %, s výhodou 0,4 - 0,8 % hotového produktu.

20 Popsaným způsobem získané přípravky ve formě koprecipitátu se vyznačují oproti přípravkům z čisté účinné látky výrazně vyšším podílem uvolňování a tím podstatně zlepšenou biologickou dostupností. Přípravky se v těle jimi ošetřených individuů výborně resorbují a vyvolávají požadované a od flavano-lignanů očekávané fyziologické účinky. Proto nacházejí použití jako léčiva pro ošetřování jaterních nemocí a k profylaxi jaterních poškození.

25 Příklady provedení vynálezu

Výroba koprecipitátu silymarinu

30 A) Získávání silymarinu (silymarin I-IV)

Získávání silymarinu se provádí způsobem popsáním v DE-C3-19 23 082, na který se tímto odkazuje. Takto získaný produkt se zpracuje způsobem podle DE-C2-29 14 330, na který se tímto odkazuje, a získá se silymarin (silymarin I-IV) s čistotou nejméně 90 %.

35 B) Výroba základního roztoku

	2,63 kg	mannitol
	1,06 kg	natriumkarboxymethylškrob
40	0,415 kg	polysorbát 80
	12,895 kg	polyvidon
	626 l	ethanol (0,8)

45 Mannitol, natriumkarboxymethylškrob, polysorbát 80 a polyvidon se za míchání a zahřívání rozpustí v ethanolu. Úprava ethanolu na uvedenou hustotu se provádí čistou vodou.

C) Výroba a úprava zásobního roztoku

1. Příprava roztoku

- 50 Do základního roztoku vyrobeného podle B) se nadávkuje 18 kg silymarinu vyrobeného postupem popsáním v A) (počítáno na suchou látku). Získaná směs se zahřívá až k teplotě varu, kdy vzniká čirý roztok. Čirý roztok se filtruje přes filtrační vrstvu K 100 a v předloze se připraví ke koncentraci. Zásobní roztok se uchovává při teplotě > 45 °C.

2. Koncentrace

Zásobní roztok se ve vakuu během 50 minut při teplotě nejvýše 60 °C zahustí v odpařovacím zařízení na 1/10 objemu.

5

3. Sušení

Koncentrovaný materiál se vysuší ve vakuové sušící skříni při teplotě 70 °C a tlaku 0,1 kPa až do zbytkové vlhkosti < 7 %.

10

4. Mletí

Vysušený materiál se jemně semele (požaduje se zbytek na síť > 40 µm < 1 %).

5. Dosušení

15

Dosušení se provádí ve vakuové sušárně při tlaku 0,1 kPa a teplotě 70 °C dokud se nepodkročí limitovaný podíl rozpouštědla.

Takto připravený koprecipitát se zkoumá z hlediska stanovení míry uvolňování in vitro a stanovení biologické dostupnosti in vivo, jak se popisuje dále.

20

Výroba koprecipitátu silibininu

A) Získávání silibininu neobsahujícího isosilybin

25

Získávání silibininu neobsahujícího isosilybin se provádí způsobem popsaným v DE-C2-35 37 656, na který se tímto odkazuje. Takto získaný produkt obsahuje 97 až 98,5 % silibininu.

B) Výroba základních roztoků I a II

30

Základní roztok I:

23,10 kg	polyvidon a
2,316 kg	laktózy

se suspenduje v 375 l čisté vody, načež se suspenze za míchání a zahřívání převede v čirý roztok.

35

Základní roztok II:

3,75 kg	silibinin (počítáno na 100 % silibinin) a
0,75 kg	polysorbátu 80

40

se suspenduje v 375 l ethanolu, načež se suspenze za míchání a zahřívání převede v čirý roztok.

C) Výroba a úprava zásobního roztoku

1. Příprava roztoku

45

Základní roztoky I a II vyrobené podle B) se spolu smísí, přičemž se základní roztok I za míchání vmísí do základního roztoku II. Přitom se dbá, aby vznikl čirý roztok, který se filtruje přes filtrační vrstvu K 100 a v předloze se připraví ke koncentraci. Zásobní roztok se uchovává při teplotě > 45 °C.

50

2. Koncentrace

Zásobní roztok se zahustí ve vakuu během 50 minut při teplotě nejvýše 60 °C v odpařovacím zařízení na 1/20 objemu.

5 3. Sušení

Koncentrovaný materiál se vysuší ve vakuové sušicí skříni při teplotě 70 °C a tlaku 0,1 kPa až do zbytkové vlhkosti < 7 %.

4. Mletí

10 Vysušený materiál se jemně semele (požaduje se zbytek na síťe > 40 µm < 1 %).

5. Dosušení

Dosušení se provádí ve vakuové sušárně při tlaku 0,1 kPa a teplotě 70 °C dokud se nepodkročí limitovaný podíl rozpouštědla.

15

Takto připravený koprecipitát se vyšetřuje z hlediska stanovení míry uvolňování in vitro a stanovení biologické dostupnosti in vivo, jak se popisuje dále.

20

Stanovení míry uvolňování a biologické dostupnosti silymarinu, koprecipitátu silymarinu, silibininu a koprecipitátu silibininu.

Stanovení míry uvolňování se provádí in vitro pomocí upravené metody HPLC; biologická dostupnost se zjišťuje in vivo pomocí klinických pokusů u zdravých pokusných osob.

25

Výsledky pokusů jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2, které zobrazují:

Obrázek 1 srovnání uvolňování silymarinu s uvolňováním koprecipitátu silymarinu v závislosti na době (minuty) znázorněné formou diagramu;

30

Obrázek 2 srovnání uvolňování silibininu s uvolňováním koprecipitátu silibininu v závislosti na době (minuty) znázorněné formou diagramu;

Stanovení míry uvolňování silymarinu, koprecipitátu silymarinu, silibininu a koprecipitátu silibininu in vitro.

35

Ke stanovení stupně uvolňování koprecipitátu silymarinu v procentech ve srovnání s čistým silymarinem se obě látky míchají v aparatuře opatřené listovým míchadlem v roztoku pufru (pH 7,5) při teplotě 37 °C po dobu 60 minut a pak se centrifugují. Stanovení stupně uvolňování v procentech se provádí chromatograficky nově vyvinutou metodou HPLC.

40

Z obrázku 3 zřetelně vyplývá, že míra uvolňování v procentech koprecipitátu silymarinu je podstatně vyšší než míra uvolňování silymarinu ve formě čisté účinné látky. Činí v případě silymarinu ve formě čisté účinné látky ve 140 mg kapslích přibližně 30 % v oblasti rozptylu reprezentované tmavým šrafováním < 10 %, oproti tomu činí míra uvolňování v procentech koprecipitátu silymarinu přibližně 95 % při rozptylu asi 10 %. Tyto výsledky potvrzují také

45

Obrázek zobrazuje profily uvolňování silibininu a koprecipitátu silibininu v závislosti na čase. Přitom je na abscise uveden čas v minutách a na ordinátě uvolňování v procentech. Provedení pokusu odpovídá provedení popsanému v souvislosti se stanovením procentního uvolňování silymarinu a koprecipitátu silymarinu. Z tohoto obrázku vyplývá, že procentní uvolňování koprecipitátu silibininu několikanásobně převyšuje procentní uvolňování čisté účinné látky

50

silibininu. Křivka (A), získaná ze třech měření, která znázorňuje uvolňování koprecipitátu silibininu, se nachází po prudkém vzestupu v prvních pěti minutách nad hodnotou 90 %. Oproti tomu křivka (B), získaná rovněž ze třech měření pro uvolňování čisté účinné látky silibinin, leží pod hodnotou 10 %, přičemž míra uvolňování silibininu po 30 minutách leží pod 5 %.

5

Stanovení biologické dostupnosti silibininu a koprecipitátu silibininu in vivo.

Klinické pokusy na rozdíl od dřívějších vyšetření, které se prováděly na pokusných osobách trpících onemocněním jater, příkladně cholecystektomovanými pacienty se žlučovým T-drenem nebo u pacientů s nehepatitickým onemocněním, se prováděly na náhodně vybraných zdravých dobrovolnících jako pokusných osobách.

10

U dále popsaných vyšetřování bylo vybráno šest zdravých mužských pokusných osob. Těm byly za stavu na lačno podány jednotlivé dávky 102, 153, 203 a 254 mg silibininu. Pokusné osoby byly hospitalizovány, a sice od večera před medikací až do 50 hodin po podání. Pokusné osoby během vyšetřování obdržely standardní jídlo a nápoje. Kromě toho byly vedeny k tomu, aby se během vyšetřování včetně 24 hodin před medikací vystříhaly nadměrné tělesné námahy a jiných aktivit v přírodě a rovněž tak se zřekly kouření a konzumace nápojů obsahujících xantin, jako je káva, čaj a čokoláda.

15

20

Charakteristika pokusných osob a schema podávání je uvedeno v následující Tabulce 1.

Tabulka 1

25

Charakteristika pokusných osob a schéma podávání přípravku

Pokusná osoba	Věk (J)	Výška (cm)	Hmotnost (kg)	Postup podávání Počet kapslí			
1	29	172	68	2	3	4	5
2	22	178	69	3	4	5	2
3	26	185	76	4	5	2	3
4	24	182	66	5	2	3	4
5	29	175	75	2	5	4	3
6	29	190	71	4	2	5	3

30

Stanovení koncentrace účinné látky v plasmě a vyloučené množství v moči pokusných osob se provádí specifickou metodou HPLC. Jak již bylo zmíněno, vyznačuje se tato metoda oproti dosud známým metodám podstatně nižší hranicí průkaznosti. Tato hranice činí u známých metod přibližně 50 ng/ml v plasmě, zatímco mezní citlivost u nové metody leží v hodnotách nižších o faktor 10.

35

Shrnutí výsledků pokusů.

40

Provádění klinických pokusů a stanovení koncentrací se provádělo výše popsaným způsobem a diskuze proběhla podle Tabulky 2. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2, přičemž jsou v této tabulce proti sobě srovnány relativní biologická dostupnost silibininu a koprecipitátu silibininu. Relativní biologická dostupnost je uváděna v [ng*h/ml].

45

Tabulka 2

AUC [ng*h/ml] pro koprecipitát silibininu a silibinin po 4 orálních dávkách zdravým pokusným osobám

5

Pokusná osoba	Koprecipitát silibininu	Silibinin
1	1364	421,6
2	1589	617,6
3	2637	697,4
4	3004	710,6
5	2448	629,3
6	5355	1292,0
7	2254	642,5
8	1531	615,5
MW	2523	703,3

AUC relativní biologická dostupnost (obvyklá zkratka používaná ve farmacii pro: area under curve, odpovídá integrálu křivkou ohraničené oblasti)

10 MW střední hodnota

Nebyly pozorovány škodlivé účinky, z čehož vyplývá, že koprecipitát silibininu stejně jako silibinin a silymarin se snášejí i ve vysokých dávkách.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Flavano-lignanový přípravek jako koprecipitát se zlepšeným uvolňováním oproti čistým flavano-lignanům, pro ošetření jaterních onemocnění, vyrobitelný tak, že se

25

a) připraví vodný alkoholický roztok farmaceuticky přijatelných nosných látek a smáčedel, v tomto roztoku se suspenduje flavano-lignan a získaná směs se zahřeje až k teplotě varu, nebo se

30

b) flavano-lignan a smáčedlo suspenduje v alkoholu, získaná suspenze se za míchání zahřívá na teplotu vzniku čirého roztoku, tento roztok se zředí vodným roztokem farmaceuticky přijatelné nosné látky a získaná směs se za míchání zahřívá na teplotu v rozmezí 40 °C až 60 °C,

a že se způsobem podle a) nebo b) získaný čirý roztok koncentruje za vzniku koprecipitátu, filtruje a vzniklý koprecipitát se vysuší za vakua.

35

2. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je tvořen práškovitým koprecipitátem silymarinu.

40

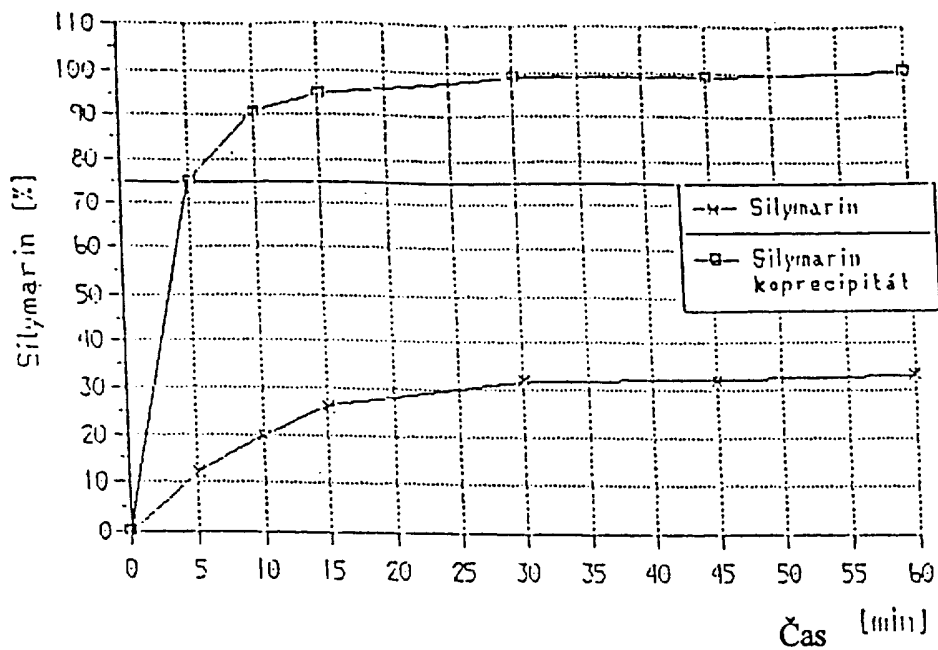
3. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je tvořen práškovitým koprecipitátem silibininu.

4. Flavano-lignanový přípravek podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako farmaceuticky přijatelné nosné látky použijí ve vodě rozpustné deriváty cukrů jako mono- a disacharidy a/nebo deriváty celulózy a jako farmaceuticky přijatelné nosné látky pro disperzní systémy lineární polymery 1–vinyl–2–pyrrolidonu.
5. Flavano-lignanový přípravek podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako smáčedlo použijí polysorbáty nebo sorbitanové estery mastných kyselin.
6. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako cukr použije mannitol nebo laktóza.
7. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako deriváty celulózy použijí natriumkarboxymethylškrob, hydroxyethylškrob nebo karboxymethylcelulóza.
8. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije lineární polymer 1–vinyl–2–pyrrolidonu polyvidon.
9. Flavano-lignanový přípravek podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije polysorbát 80.
10. Způsob výroby flavano-lignanového přípravku podle nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se
- a) připraví vodný alkoholický roztok farmaceuticky přijatelných nosných látek a smáčedel, v tomto roztoku se suspenduje flavano-lignan a získaná směs se zahřeje až k teplotě varu, nebo se
- b) flavano-lignan a smáčedlo suspenduje v alkoholu, získaná suspenze se za míchání zahřívá na teplotu vzniku čirého roztoku, tento roztok se zředí vodným roztokem farmaceuticky přijatelné nosné látky a získaná směs se za míchání zahřívá na teplotu v rozmezí 40 °C až 60 °C,
- a že se způsobem podle a) nebo b) získaný čirý roztok koncentruje za vzniku koprecipitátu, filtruje a vzniklý koprecipitát se vysuší za vakua.
11. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje flavano-lignanový přípravek ve formě koprecipitátu podle nároku 1.
12. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje flavano-lignanový přípravek ve formě koprecipitátu podle nároku 2.
13. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje flavano-lignanový přípravek ve formě koprecipitátu podle nároku 3.

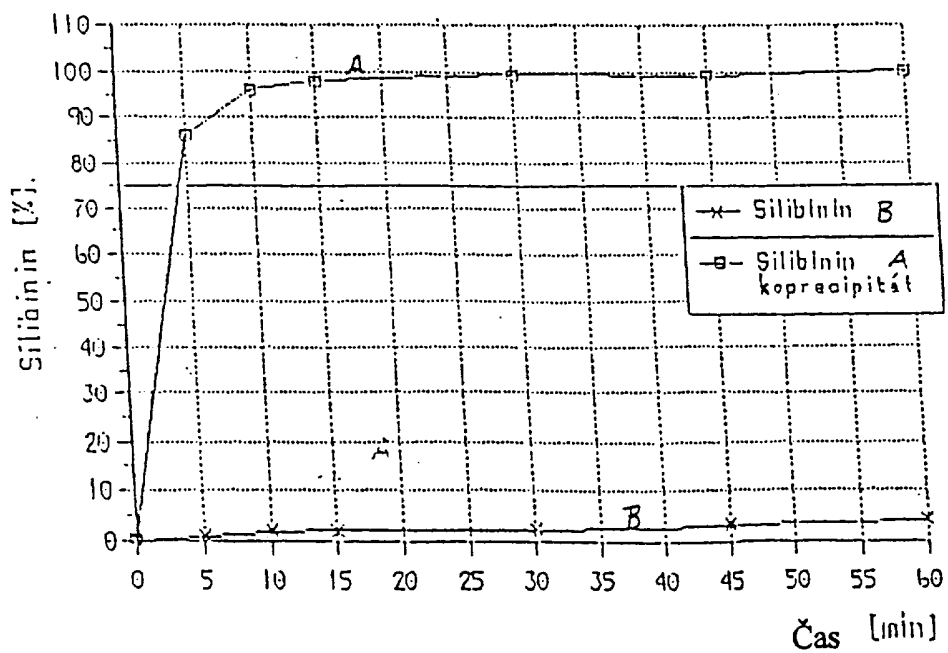
2 výkresy

Obrázek 1

Uvolňování silymarinu in-vitro

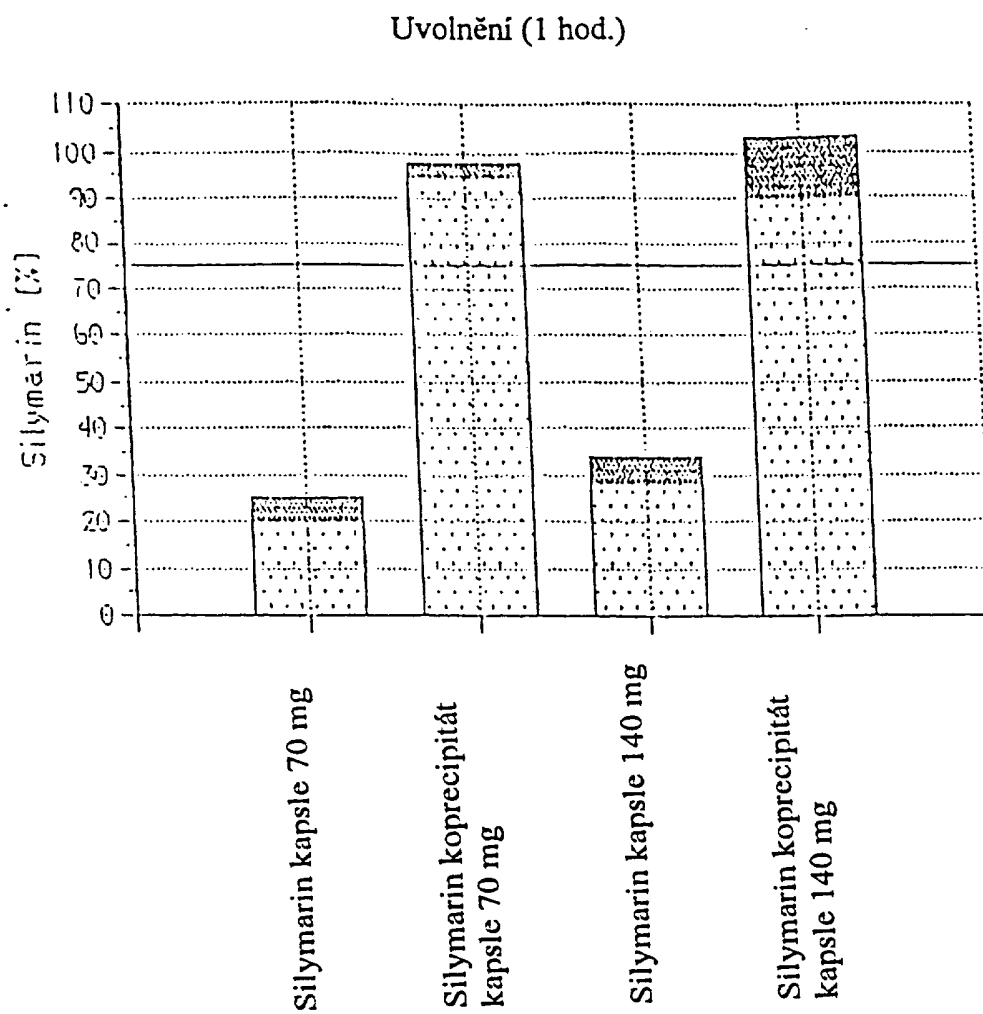
Obrázek 2

Uvolňování silibininu in-vitro



Obrázek 3

Uvolňování silymarinu kapsle 70 mg a silymarinu kapsle 140 mg



Konec dokumentu
