



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 374 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 3125/87

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/415**
A61K 31/34

(22) Anmeldetag: 27.11.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 5.1992

(45) Ausgabetag: 10.12.1992

(30) Priorität:

28.11.1986 GB 8628474 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS 3232830 EP-A2-0201165 GB-PS 2153821
EP-A2-0226266 (1987 06 24)

(73) Patentinhaber:

GLAXO GROUP LIMITED
W1Y 8DH LONDON (GB).

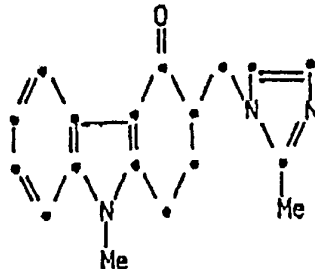
(54) PHARMAZEUTISCHES PRÄPARAT

(57) Beschrieben wird ein pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen, das 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)-4H-carbazol-4-on oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon und Ranitidin oder ein physiologisch annehmbares Salz hiervon enthält.

AT 395 374 B

Die Erfindung betrifft verbesserte Formulierungen von Arzneimitteln zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen. Und zwar betrifft die Erfindung insbesondere pharmazeutische Kombinationspräparate, die eine Verbindung mit antagonistischer Aktivität an 5-HT₃-Rezeptoren und Ranitidin enthalten.

In der GB-PS 2 153 821 werden u. a. die Verbindung 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on, die durch die Formel (I)



(I)

dargestellt werden kann, sowie die physiologisch annehmbaren Salze, Solvate und physiologisch annehmbaren Äquivalente hiervon beschrieben.

In dieser Druckschrift werden die Verbindungen als potente und selektive Antagonisten von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) an „neuronalen“ 5-HT-Rezeptoren des Typs, der auf den Enden von primären Empfindungsnerven angeordnet ist und der auch im zentralen Nervensystem vorliegt, beschrieben. Rezeptoren dieses Typs werden nunmehr als 5-HT₃-Rezeptoren bezeichnet. Es heißt dort, daß diese Verbindungen zur Behandlung von Menschen und Tieren geeignet sind, die an Zuständen leiden, welche durch Störungen der „neuronalen“ 5-HT-Funktion hervorgerufen werden. So können sie z. B. zur Behandlung von Migräneschmerzen oder psychotischen Störungen, wie Schizophrenie, geeignet sein. Die Verbindungen können auch zur Behandlung von Zuständen, wie Angstzuständen, Festsucht und Manien, geeignet sein.

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung der Formel (I) zusätzlich die Magenentleerung fördert und daher zur Behandlung von Zuständen geeignet ist, die durch die Förderung der Magenentleerung gemildert werden können. Solche Zustände sind beispielsweise eine gastrische Stase und Symptome von gastrointestinalen Dysfunktionen, wie Dyspepsie, Refluxösophagitis, Magengeschwüren und Flatulenz.

Es hat sich weiterhin gezeigt, daß die Verbindung der Formel (I) ein Antiemetikum ist und zur Behandlung und Prophylaxe von Nausea und Erbrechen verwendet werden kann. Die Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von Erbrechen ist in der EP-A2-201 165 beschrieben. Darin wird auch die Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von Reizcolon beschrieben.

Ranitidin ist der zugelassene Name für N-[2-[[[5-(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]äthyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-äthendiamin, das in der GB-PS 1 565 966 beschrieben wird. Es handelt sich um einen potenten Histamin-H₂-Antagonisten, der in Form seines Hydrochlorids in weitem Ausmaß zur Behandlung von Zuständen verwendet wird, wo es von Vorteil ist, die gastrische Azidität zu senken. Solche Zustände sind z. B. Duodenal- und Magengeschwüre, Refluxösophagitis und das Zollinger-Ellison-Syndrom. Ranitidin kann auch zur Prophylaxe bei Operationen und zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Zuständen, von denen bekannt ist, daß sie durch Histamin hervorgerufen werden, verwendet werden.

Die Kombination des 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten der Formel (I) mit dem H₂-Rezeptor-Antagonisten Ranitidin ergibt ein verwendbares und vorteilhaftes pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen. Ein Kombinationspräparat dieses Typs ist besonders gut zur Behandlung von Zuständen, wie Refluxösophagitis, geeignet, wo die Förderung der Magenentleerung dazu dient, den Reflux zu mildern. Auf diese Weise wird der Heilungseffekt des H₂-Rezeptor-Antagonisten gesteigert.

Durch die Erfindung wird somit ein pharmazeutisches Präparat zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin vorgesehen, das die Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon und Ranitidin oder ein physiologisch annehmbares Salz hiervon enthält.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon und Ranitidin oder ein physiologisch annehmbares Salz hiervon enthält.

Die DE-OS 3 232 830 bezieht sich auf Zusammensetzungen, die Ranitidin und ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Mittel enthalten, für die Behandlung von gastrointestinalen Schäden, die durch Einnehmen eines entzündungshemmenden Mittels verursacht wurden. Der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist 1,2,3,9-Tetrahydro-9-

methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on, im folgenden kurz Ondansetron genannt, wird in diesen Zusammensetzungen nicht verwendet. Die EP-A1-0 201 165 bezieht sich auf Ondansetron enthaltende Formulierungen zur Behandlung u. a. von IBS. Es ist darin aber kein Hinweis auf eine mögliche Kombination mit einem anderen aktiven Bestandteil enthalten.

5 Auch der GB-A-2 153 821 ist keinerlei Hinweis auf die erfindungsgemäße Kombination von Ondansetron mit Ranitidin zu entnehmen.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze des Carbazolons der Formel (I) zur Einarbeitung in das Präparat gemäß der Erfindung sind beispielsweise Säureadditionssalze, die mit organischen oder anorganischen Säuren gebildet werden, wie z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Citrate, Fumarate und Maleate. Die Solvate können z. B. Hydrate sein. Eine bevorzugte Form der Verbindung der Formel (I) ist das Hydrochlorid, insbesondere in hydratisierter Form, z. B. das Dihydrat.

10 Zusammensetzungen, die die Verbindung der Formel (I) in Form eines physiologisch annehmbaren Äquivalents, d. h. einer physiologisch annehmbaren Verbindung, die in vivo in die Stammverbindung der Formel (I) umgewandelt wird, enthalten, liegen ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

15 Es wird bevorzugt, daß das Ranitidin im erfindungsgemäßen Präparat in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes verwendet werden sollte. Solche Salze sind z. B. Salze von anorganischen oder organischen Säuren, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Acetat, Maleat, Succinat und Fumarat. Das Hydrochloridsalz wird besonders bevorzugt.

20 Eine vorgeschlagene Dosis der Verbindung der Formel (I) für die Einarbeitung in das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat zur Verabreichung an den Menschen (mit einer Körpermasse von ungefähr 70 kg) beträgt 0,05 bis 20 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg, pro Einheitsdosis, ausgedrückt als Masse der freien Base.

Die Menge des Ranitidins, vorzugsweise in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, die im erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparat verwendet wird, liegt im Bereich von 50 bis 300 mg pro Dosiseinheit, ausgedrückt als Masse der freien Base.

25 Das erfindungsgemäße Präparat kann beispielsweise ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Die exakte Dosis hängt vom Verabreichungsweg und dem zu behandelnden Zustand ab. Naturgemäß kann es erforderlich sein, Routinevariationen der Dosierung je nach dem Alter und der Masse des Patienten sowie der Schwere des zu behandelnden Zustands vorzunehmen.

30 Das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat kann in herkömmlicher Weise unter Verwendung eines oder mehrerer physiologisch annehmbarer Träger oder Verdünnungsmittel formuliert werden.

Somit können die erfindungsgemäßen Präparate beispielsweise für die orale, bukkale, parenterale oder rektale Verabreichung formuliert werden.

Besonders gut geeignete pharmazeutische Präparate gemäß der Erfindung sind solche, die in einer für die orale oder rektale Verabreichung geeigneten Form vorliegen.

35 Für die orale Verabreichung können die pharmazeutischen Präparate die Form beispielsweise von Tabletten oder Kapseln aufweisen, die auf herkömmliche Weise unter Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln, wie Bindemitteln (z. B. vorgelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylzellulose), Füllstoffen (z. B. Laktose, mikrokristalline Zellulose oder Kalziumhydrogenphosphat), Gleitmitteln (z. B. Magnesiumstearat, Talk oder Kieselsäure), Desintegriermitteln (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat) oder Netzmitteln (z. B. Natriumlaurylsulfat), hergestellt wurden. Die Tabletten können durch an sich bekannte Methoden beschichtet werden. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können die Form beispielsweise von Lösungen, Sirups oder Suspensionen aufweisen oder sie können auch als Trockenprodukt für die Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor dem Gebrauch formuliert werden. Solche flüssigen Zubereitungen können durch herkömmliche Verfahren und unter Verwendung pharmazeutisch annehmbarer Additive, wie Suspendiermitteln (z. B. Sorbitsirup, Zellulosederivaten oder hydrierten eßbaren Fetten), Emulgatoren (z. B. Lecithin oder Akaziengummi), nicht-wässrigen Trägern (z. B. Mandelöl, öligen Estern, Äthylalkohol oder fraktionierten Pflanzenölen) und Konservierungsmitteln (z. B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoaten oder Sorbinsäure), hergestellt werden. Die Präparate können nach Bedarf auch Puffersalze, Aromatisierungsmittel, Farb- und Süßstoffe enthalten.

50 Präparate für die orale Verabreichung können in geeigneter Weise formuliert werden, um eine kontrollierte Freisetzung eines oder beider Wirkstoffe zu erhalten.

Für die bukkale Verabreichung können die Präparate die Form von Tabletten oder Pastillen, die in herkömmlicher Weise formuliert wurden, aufweisen.

55 Für parenterale Verabreichung können die Zusammensetzungen auch in einer für Bolus-Injektion oder kontinuierliche Infusion geeigneten Form formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Dosiseinheitsform, z. B. in Ampullen oder vieldosigen Behältern, unter Zusatz von Konservierungsmitteln, präsentiert werden. Die Präparate können auch solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, in öligen oder wässrigen

Trägern haben und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Suspender-, Stabilisierungs- und/oder Dispergiermittel, enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff auch in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z. B. sterilem pyrogenfreien Wasser, vor dem Gebrauch vorliegen.

Für rektale Verabreichung können die Zusammensetzungen als Suppositorien oder Retentionseinläufe formuliert werden, die beispielsweise herkömmliche Suppositoriengrundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Außer den oben beschriebenen Formulierungen können die Zusammensetzungen auch als Depotpräparate formuliert werden. Solche langwirkenden Präparate können durch Implantation (z. B. subkutane oder intramuskuläre) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können z. B. die aktiven Bestandteile mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Materialien (z. B. als Emulsion in einem annehmbaren Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als kaum lösliche Derivate, z. B. als kaum lösliche Salze, formuliert werden.

Die Präparate können gewünschtenfalls auch in einer Packung oder einer Abgabevorrichtung präsentiert werden, die ein oder mehrere die Wirkstoffe enthaltende Einheitsdosisformen enthalten kann. Die Packung kann z. B. eine Metall- oder Kunststoffolie aufweisen und kann beispielsweise eine Blisterpackung sein. Die Packung oder die Abgabevorrichtung kann von Instruktionen für die Verabreichung begleitet sein.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können durch herkömmliche Techniken hergestellt werden, wie sie in der pharmazeutischen Industrie bekannt sind. So können z. B. die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz oder Solvat hiervon und das Ranitidin oder das Ranitidinsalz gewünschtenfalls mit geeigneten Verdünnungsmitteln miteinander vermischt werden. Tabletten können beispielsweise durch direkte Verpressung eines solchen Gemisches hergestellt werden. Kapseln können hergestellt werden, indem man das Gemisch zusammen mit geeigneten Verdünnungsmitteln in Gelatinekapseln und unter Verwendung einer geeigneten Abfüllmaschine abfüllt. Formen mit kontrollierter Freisetzung für die orale oder rektale Verabreichung können auf herkömmliche Weise, wie bei der Herstellung von Formen mit kontrollierter Freisetzung, formuliert werden.

Die folgenden Vorschriften beschreiben die Herstellung einer Verbindung der Formel (I). Die Temperaturen sind in °C ausgedrückt.

Vorschrift 1:

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on

Eine Lösung von 1,7 g 3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-4H-carbazol-4-on-hydrochlorid in 17 ml Wasser wurden mit 1,4 g 2-Methylimidazol behandelt und dann 20 h am Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde filtriert und der Rückstand dreimal mit je 15 ml Wasser gewaschen, wobei 1,7 g Produkt, Fp. 221 bis 221,5°, erhalten wurden. Dieses Material wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 1,4 g Titelverbindung, Fp. 231 bis 232° erhalten wurden.

Vorschrift 2:

1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on-hydrochloriddihydrat

18,3 g 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on in einem heißen Gemisch von 90 ml Isopropanol und 18,3 ml Wasser wurden mit 6,25 ml konz. Salzsäure behandelt. Das heiße Gemisch wurde filtriert und das Filtrat mit 90 ml Isopropanol verdünnt und bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt. Dann wurde es auf 2° abgekühlt und der Feststoff abfiltriert (21,6 g). Eine Probe (6 g) wurde aus einem Gemisch von 6 ml Wasser und 10 ml Isopropanol umkristallisiert, wobei 6 g Titelverbindung als weißer kristalliner Feststoff, Fp. 178,5 bis 179,5°, erhalten wurden.

Analyse:	Berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$:	C 59,1	H 6,6	N 11,5
	gefunden:	C 59,45	H 6,45	N 11,5 %

Wasserprobe:	Berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$:	9,85 %
	gefunden:	10,23 %

Die folgenden Beispiele beschreiben erfindungsgemäß pharmazeutische Präparate, die 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on-hydrochloriddihydrat (Verbindung A) und Ranitidinhydrochlorid als Wirkstoffe enthalten. Andere physiologisch annehmbare Salze und/oder Solvate der Verbindung der Formel (I) und Ranitidin und/oder physiologisch annehmbare Salze hiervon können auf ähnliche Weise formuliert werden.

Beispiel 1:Tabletten für die orale Verabreichung

Tabletten können durch die übliche Methoden, wie Direktverpressung oder Naßgranulierung, hergestellt werden.

Die Tabletten können mit geeigneten filmbildenden Materialien, wie Hydroxypropylmethylzellulose, unter Anwendung von Standardtechniken filmbeschichtet werden.

	<u>1A) Direktverpressungs-Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>
--	--	--------------------

	Verbindung A	5,00*
10	Ranitidinhydrochlorid	168,00**
	mikrokristalline Zellulose NF	100,00
	wasserfreie Lactose NF	75,25
	Magnesiumstearat BP	1,75

		350,00
--	--	--------

* Äquivalent 4,00 mg freie Base

** Äquivalent 150,0 mg freie Base

Die Verbindung A und das Ranitidinhydrochlorid werden mit den Verdünnungsmitteln vermischt. Das resultierende Gemisch wird zu Tabletten verpreßt, wobei eine geeignete Tablettenpresse verwendet wird, die mit üblichen konkaven 9,5 mm-Stempeln ausgestattet ist.

	<u>1B) Naßgranulations-Tablette</u>	<u>mg/Tablette</u>
--	-------------------------------------	--------------------

	Verbindung A	10,0*
25	Ranitidinhydrochlorid	112,0**
	Lactose BP	130,0
	Stärke BP	30,0
30	vogelatinisierte Maisstärke BP	15,0
	Magnesiumstearat BP	3,0

		300,00
--	--	--------

* Äquivalent 8,0 mg freie Base

** Äquivalent 100,0 mg freie Base

Die Wirkstoffe werden durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vogelatinisierten Maisstärke vermengt. Geeignete Volumina von gereinigtem Wasser werden zugesetzt und die Pulver granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die Granulate werden dann unter Verwendung von Stempeln mit einem Durchmesser von 9,5 mm zu Tabletten verpreßt. Tabletten anderer Stärken und/oder Kombinationen von Dosen können durch angemessene Veränderungen der Anteile der Wirkstoffe und der Verdünnungsmittel sowie unter Verwendung angepaßter Stempel hergestellt werden.

45 Beispiel 2:

Kapselnmg/Kapsel

	Verbindung A	10,0
50	Ranitidinhydrochlorid	112,0
	mikrokristalline Zellulose NF	76,0
	Magnesiumstearat BP	2,0

		200,0
--	--	-------

Die Wirkstoffe werden gesiebt und mit den Verdünnungsmitteln vermengt. Das Gemisch wird unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Hartgelatine kapseln Nr. 1 eingefüllt. Andere Dosen können hergestellt werden, indem man die Füllmasse verändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße anpaßt.

Beispiel 3:Sirup

Dieser kann entweder ein Saccharose enthaltendes oder ein saccharosefreies Präparat sein.

5	3A) <u>Saccharosesirup</u>	<u>mg/5 ml-Dosis</u>
	Verbindung A	5,0
	Ranitidinhydrochlorid	56,0
	Saccharose BP	2750,0
10	Glycerin BP	500,0
	Puffer)	
	Aromatisierungsmittel)	wie erforderlich
	Farbstoff)	
	Konservierungsmittel)	
15	gereinigtes Wasser BP	auf 5,0 ml

Die Wirkstoffe, der Puffer, das Aromatisierungsmittel, der Farbstoff und das Konservierungsmittel werden in einem Teil des Wassers aufgelöst und das Glycerin zugegeben. Der Rest des Wassers wird erhitzt, um die Saccharose aufzulösen, und dann abgekühlt. Die zwei Lösungen werden kombiniert, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der Sirup wird durch Filtration geklärt.

	3B) <u>Saccharosefreier Sirup</u>	<u>mg/5 ml-Dosis</u>
	Verbindung A	5,0
25	Ranitidinhydrochlorid	56,0
	Hydroxypropylmethylzellulose USP (Viskositätstyp 4000)	22,5
	Puffer)	
	Aromatisierungsmittel)	
30	Farbstoff)	wie erforderlich
	Konservierungsmittel)	
	Süßstoff)	
	gereinigtes Wasser BP	auf 5,0 ml

Die Hydroxypropylmethylzellulose wird in heißem Wasser dispergiert, abgekühlt und dann mit einer wässrigen Lösung vermischt, die die Wirkstoffe und die anderen Komponenten des Präparats enthält. Die resultierende Lösung wird auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der Sirup wird durch Filtration geklärt.

40 Beispiel 4:
Suppositorien

	Verbindung A	10,0 mg
	Ranitidinhydrochlorid	112,0 mg
45	Handelsübliche Sorte von Adeps Solidus Ph. Eur. (Witepsol H15, Fa. Dynamit-Nobel) auf	1,0 g

Eine Suspension der Wirkstoffe wird im geschmolzenen Witepsol hergestellt und unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in geeignete Suppositorienformen abgefüllt.

PATENTANSPRÜCHE

5

10 1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, **dadurch gekennzeichnet**, daß es 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hievon und Ranitidin oder ein physiologisch annehmbares Salz hievon enthält.

15 2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on und/oder Ranitidin in Form eines Hydrochloridsalzes enthalten ist bzw. sind.

20 3. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on in Form eines Hydrochloriddihydrats enthalten ist.

4. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Einheitsdosisform, **dadurch gekennzeichnet**, daß es pro 0,05 bis 20 mg 1,2,3,9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-on 50 bis 300 mg Ranitidin, wobei beide Dosierungen als Masse der freien Base ausgedrückt sind, enthält.

25

30

35

40

45

50

55