

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 2915

(22) Přihlášeno: 06.04.1995

(30) Právo přednosti:
07.04.1994 GB 1994/9406857

(40) Zveřejněno: 12.03.1997
(Věstník č. 3/1997)

(47) Uděleno: 16.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/01264

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/27490

(11) Číslo dokumentu:

290 359

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/405

A 61 K 31/416

A 61 K 31/454

A 61 K 31/46

A 61 P 21/00

A 61 P 25/02

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Müller Wolfgang dr., Binningen, CH;

Stratz Thomas dr., Bad Säckingen, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutická směs pro léčení fibromyalgie

(57) Anotace:

5HT₃ antagonisté jsou použitelní pro léčení fibromyalgie.

CZ 290359 B6

Farmaceutická směs pro léčení fibromyalgie

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového použití 5HT₃ antagonistů.

Tyto sloučeniny jsou zde také nazývány sloučeninami podle vynálezu.

10

Dosavadní stav techniky

15

5HT₃ antagonisté jsou skupinou sloučenin, které blokují 5HT₃ receptory. Jako příklady lze uvést sloučeniny popsané v belgických patentových spisech BE 897 117, 900 425 a 901 274. Tyto sloučeniny jsou v nich popsány jako antagonisté 5HT₃ receptoru nebo antagonisté M receptoru serotoninu (M receptory serotoninu jsou reklasifikovány jako 5HT₃ receptory).

20

Další skupina sloučenin podle vynálezu je známa například z evropských zveřejněných přihlášek EP 13 138 A, 200 444 A a 214 772 A a z britské zveřejněné přihlášky GB 2 153 821.

25

Pro 5HT₃ antagonisty z různých zdrojů jsou popsána různá použití, například pro léčení viscerální bolesti, migrény, vaskulární bolesti hlavy a histaminové cefalalgie, bolesti trojklaného nervu, arytmie, gastrointestinálních poruch vyvolaných serotoninem, včetně zvracení vyvolaného protirakovinovými látkami, úzkosti, psychiatrických poruch způsobených stresem, deprese, poruch vědomí, pocitu vyřazenosti ze společnosti, záchvatu paniky, agorafobie, plicní embolie, rýmy nebo nosních poruch vyvolaných serotoninem, pro zvýšení pozornosti nebo pro léčení závislosti vyvolané látkami působícími závislost. Některé z nich jsou komerčně zavedeny pro léčení zvracení.

30

Podstata vynálezu

35

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu vykazují výrazné zlepšení u pacientů trpících fibromyalgií, která způsobuje závažné symptomy, včetně bolesti, jakož i funkční a vegetativní poruchy a přetrvává i po dobu léčení.

40

Fibromyalgie (také známá jako fibrositida nebo celková tendomyopatie) je velmi rozšířeným onemocněním, které je charakterizováno bolestmi a ztuhnutím různých míst pohybového ústrojí, zejména v místech úponů šlach a pouzder šlach, která jsou velmi citlivá na tlak, dále funkčními a vegetativními poruchami, jakož i psychopatologickými nálezy, jako jsou depresivní stavy a neurózy.

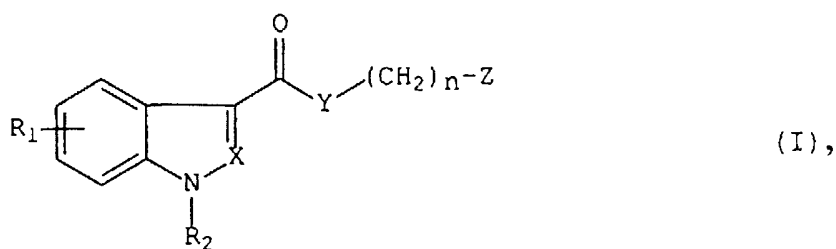
45

Jako příklady funkčních příznaků lze uvést poruchy spánku, bolesti hlavy, migrénu, pocit kulovitého těla, potíže při dýchání a srdeční poruchy, gastrointestinální poruchy a potíže při močení. Jako příklady vegetativních příznaků lze uvést studené končetiny, nadměrné pocení, sucho v ústech, dermatografii, třes, arytmiu dýchání a ortostatické problémy.

50

Léčení fibromyalgie je velmi problematické a neuspokojivé. Dosud není dostupná účinná terapie. Pokusy zmírnit příznaky bolesti za použití analgetik a nesteroidních protizánětlivých činidel byly neúspěšné. Svalové relaxanty vykazují omezenou účinnost při velmi vysokých dávkách, které vyvolávají značné vedlejší účinky, a jejich použití musí být zastaveno. Bylo také navrženo použití antidepresivních látek, jako je amitriptylin, které u určitých pacientů vykazují určitou účinnost, která ovšem rychle klesá.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

5 R_1 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů,

10 R_2 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, akinylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, fenylová skupina, fenylnalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina nebo mono-
15 nebo dialkylkarbamoylová skupina nebo mono- nebo dialkylsulfamoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů,

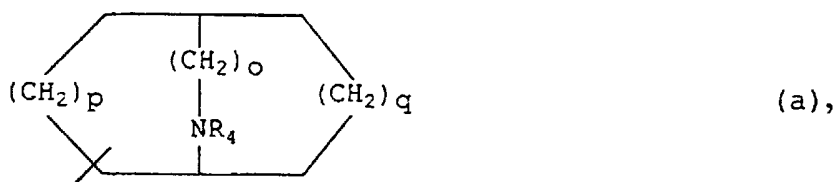
X je CH nebo N a

20 Y je NR_3 nebo O, přičemž R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

$X + Y$ spolu dohromady jsou C-A-N nebo C-A-CH, kde A je CH=CH nebo $-(CH_2)_m$, přičemž
25 m je 2 nebo 3,

n je 0, 1 nebo 2, a

Z je zbytek obecného vzorce a

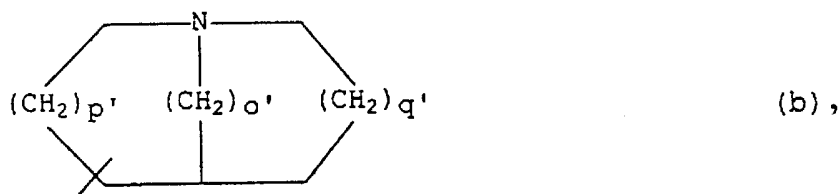


30 kde o je 0, p je 0, 1 nebo 2 a q je 0, 1 nebo 2, nebo

o je 1, p je 0 a q je 0 nebo 1, a

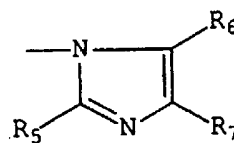
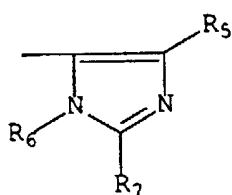
35 R_4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylnalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, popřípadě mono- nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo zbytek obecného vzorce b



kde o' je 1, 2 nebo 3, p' je 0 nebo 1 a q' je 0 nebo 1,

5 nebo zbytek obecného vzorce c nebo d



kde jeden ze substituentů R_5 , R_6 a R_7 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenylnalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkyly a další dva substituenty jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, s tou výhradou, že Z není (d), když n je O a Y je NR_3 nebo spolu s $XN-A-C$,

10

ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo ve formě komplexu.

15 R_1 je s výhodou atom vodíku nebo methoxyskupina.

R_2 je s výhodou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku.

Ve skupině R_2 alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku je s výhodou alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina, alkenylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku je s výhodou alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 3 až 10 atomy uhlíku je s výhodou alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku je s výhodou cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly je s výhodou cykloalkylmethylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylu, fenylnalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkyly je s výhodou benzylová skupina, alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly je s výhodou alkylkarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxykupině je s výhodou alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxykupině a dialkylkarbamoylovou a dialkylsulfamoylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkyly je s výhodou dimethylkarbamoylová skupina nebo dimethylsulfamoylová skupina.

20

25

30

R_3 je s výhodou atom vodíku nebo methylová skupina.

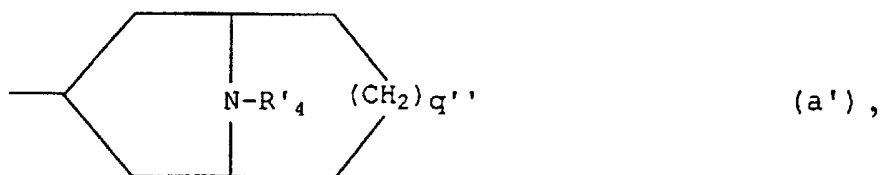
35 R_4 ve skupině obecného vzorce a je s výhodou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina.

S výhodou jeden ze substituentů R_5 , R_6 a R_7 v obecných vzorcích c a d je methylová skupina a druhé dva jsou atomy vodíku. Ještě výhodněji je R_5 methylová skupina a R_6 a R_7 jsou atomy vodíku. Jestliže $X + Y$ spolu dohromady tvoří skupinu $C-(CH_2)_m-CH$, m je s výhodou 2.

V obecném vzorci a je o s výhodou 0 a p a q jsou 1 nebo p je 1 a q je 0.

Znamená-li Z skupinu obecného vzorce a nebo b, n je s výhodou 0. Znamená-li Z skupinu obecného vzorce c nebo d, n je s výhodou 1.

Ve skupině sloučenin obecného vzorce I R_1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R_2 je atom vodíku, X je CH, Y je O nebo NH, n je 0 a Z je skupina obecného vzorce a'



kde R'_4 je methylová, ethylová nebo propylová skupina a q' je 0, 1 nebo 2.

V závislosti na povaze výše uvedených substituentů mohou být v molekule přítomny asymetrické atomy uhlíku. To je případ například když $X + Y$ spolu dohromady znamenají skupinu $C-A-CH$. Všechny optické izomery a jejich směsi, včetně racemických směsí, jsou součástí předloženého vynálezu.

Dále v závislosti na povaze zbytku $Y-(CH_2)_n-Z$ mohou být sloučeniny přítomny v exo nebo endo konfiguraci. Nomenklatura exo/endo sloučenin je dobře známa z literatury. Opět jak exo, tak endo formy a jejich směsi jsou součástí předloženého vynálezu.

Endo izomery jsou výhodné.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve volné formě nebo ve formě solí. Vhodnými solemi jsou například soli s kyselinami a kvartérní aminové soli.

Sloučeninami podle předloženého vynálezu mohou být například následující sloučeniny:

endo-8-methyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-3-yl-ester indol-3-yl-karboxylové kyseliny (hydrochlorid je také znám pod názvem tropisetron, zde označený jako sloučenina A),

endo-9-methyl-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl-ester 5-fluor-1-methylindol-3-yl-karboxylové kyseliny,

1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl]-4H-karbazol-4-on (také známý pod názvem ondansetron, zde označovaný jako sloučenina B),

9-methyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-yl-amid 1-methylidazol-3-yl-karboxylové kyseliny (také známý pod názvem granisetron), endo-4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-(1-azabicyklo[3,3,1]-non-4-yl)-benzamid,

3-[5-methyl-1H-imidazol-4-yl]-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-propanon,

N-(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)-6-chlor-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-8-karboxamid (také známý pod názvem azasetron),

N-(endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]okt-3-yl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-karboxamid,

5 (1^aH,5^aH)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]okt-3^a-yl-ester

7-methoxy-1H-indol-3-karboxylové kyseliny,

sloučenina známý jako GR 87442.

10

Dalšími výhodnými 5HT₃ antagonisty jsou:

4,5,6,7-tetrahydro-5-[(1-methylindol-3-yl)karbonyl]benzimidazol,

15 (+)-10-methyl-7-(5-methyl-1H-imidazol-4-yl-methyl)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-6-on,

N-(1-ethyl-2-imidazolin-2-yl-methyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorbenzamid.

20 Neočekávaná účinnost sloučenin podle vynálezu při léčení fibromyalgie byla prokázána při klinických pokusech.

Při těchto klinických pokusech byli vyšetřováni chodící pacienti trpící klinicky diagnostikovanou fibromyalgií, přičemž byla použita 10 m vizuální analogová stupnice pro samovyhodnocování pacientem (0 = žádná bolest, 10 = silná bolest), bylo vyhodnocováno „skóre bolesti“ (stupnice intenzity bolesti) na různých místech těla a skóre bolestivosti měřené digitálním dolorimetrem na 24 citlivých bodech, a to podle metod popsanych v práci W. Müller aj. Lautenschläger, Z. Rheumatol. 4: 11 až 21 (1991). Bolestivým bodem se rozumí lokalizovaná plocha intenzivní bolesti při prohmatávání do hloubky. Navíc byli pacienti žádáni, aby vyplnili formulář s ohledem na funkční/vegetativní příznaky, které jsou hodnoceny jako výrazné (3), střední (2), mírné (1) nebo žádné (0). Těmito příznaky jsou:

studené ruce nebo nohy,

sucho v ústech,

35 zvýšené pocení,

závratě,

třes,

poruchy spánku,

žaludeční potíže,

40 střevní potíže, zácpa/průjem,

pocit „knedlíku v krku“,

periodické potíže při dýchání (bez předešlé námahy),

tachykardie/arytmie,

ospalost, mravenčení nebo jiné nenormální pocity na částech těla,

45 bolest při močení,

bolest hlavy nebo migréna,

paresthesie.

50 Statistická analýza výsledků byla prováděna podle Wilcoxonova testu nebo podle Mann-Whitneyova U-testu. Při jednom z těchto pokusů dostávalo 17 pacientů orálně po dobu 5 dnů sloučeninu A podle vynálezu, a to 2 × po 5 mg denně. Osm z těchto pacientů mělo velmi dobrou odezvu (□ 40 % zlepšení ve vizuální analogové stupnici) s následujícími výsledky:

Značné zlepšení bylo pozorováno u vizuální analogové stupnice ($p = 0,0142$), u skóre bolesti ($p = 0,014$), při dolorimetrii ($p = 0,0208$ pro průměrným tlakem vyvolanou bolest a $p = 0,0346$ pro počet bodů bolesti) a při vyhodnocování vegetativních symptomů ($p = 0,0109$).

5 V dalším pokusu bylo ošetřeno 40 pacientů sloučeninou A. První skupina 20 pacientů obdržela 2×5 mg denně po dobu 10 dnů, druhá skupina 20 pacientů obdržela 3×5 mg denně po dobu 10 dnů. U 18 pacientů (9 z každé skupiny) byla zjištěna velmi dobrá odezva ($\square$ 40 % zlepšení ve vizuální analogové stupnici nebo u skóre bolesti) s následujícími výsledky:

10 Značné zlepšení bylo pozorováno u vizuální analogové stupnice ($p < 0,0003$, skóre klesající od 7,6 do 2,6), u skóre bolesti (které klesalo od 55,8 do 22,6) a při dolorimetrii ($p < 0,06$ pro průměrným tlakem vyvolanou bolest, která přecházela od 18,73 do 21,97 N a $p < 0,02$ pro počet bodů bolesti, který přecházel od 19,4 do 14,2).

15 Také vegetativní a funkční příznaky se výrazně zlepšily. Například značné zlepšení bylo pozorováno u příznaků poruch spánku ($p < 0,006$), studených rukou nebo nohou ($p < 0,002$), bolestí hlavy ($p < 0,03$) a změněné citlivosti ($p < 0,008$), tachykardie/arytmie ($p < 0,006$) a periodických potíží při dýchání ($p < 0,006$).

20 Zlepšení dosažené při těchto pokusech u bolesti a vegetativních příznaků překvapivě vydrželo několik týdnů po terapii.

V dalším pokusu byla podávána sloučenina B podle vynálezu 20 pacientům a byl proveden dvojitý slepý pokus. Pacienti obdrželi orálně 2×8 mg denně sloučeniny po dobu 5 dnů (nebo naopak v neuspořádané závislosti). U 11 pacientů byla zjištěna velmi dobrá odezva na sloučeninu B podle vynálezu s následujícími výsledky:

30 Značné zlepšení bylo pozorováno u vizuální analogové stupnice ($p = 0,003$), u skóre bolesti ($p = 0,022$), při dolorimetrii ($p = 0,008$ pro průměrný tlak a $p = 0,018$ pro počet bodů bolesti) a při vyhodnocování vegetativních symptomů ($p = 0,003$).

Při aplikaci paracetamolu nebylo pozorováno žádné výrazné zlepšení u vizuální analogové stupnice a u skóre bolesti. Při dolorimetrii byly výsledky signifikantně negativní (zmenšení tlaku vyvolávajícího bolest, $p = 0,028$, vzrůst počtu bodů bolesti, $p = 0,029$).

35 Dobré výsledky dosažené podáváním sloučeniny B přetrvávaly opět několik týdnů po ošetření, během nichž se celková kondice pacientů zřetelně zlepšila.

40 Tyto pokusy prokazují dlouho trvající a potíže upravující účinek těchto sloučenin (na rozdíl od jen symptomatického účinku).

45 Sloučeniny podle vynálezu lze proto použít při léčení fibromyalgie. Pro tuto indikaci se příslušné dávky budou samozřejmě měnit v závislosti například na použité sloučenině, hostiteli, způsobu podávání a povaze a vážnosti stavu, který má být léčen. Doporučované denní dávky jsou v rozmezí obvykle používaném pro známé indikace, jako je zvracení, a jsou obvykle od asi 0,05 do asi 50 mg, vhodně podávaných například v rozdělených dávkách až čtyřikrát denně, přičemž se podávají v jednotkové dávkové formě nebo v postupně se uvolňující formě.

50 Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány běžným způsobem, zejména enterálně, s výhodou orálně, například ve formě tablet nebo kapslí, nebo parenterálně, například ve formě injikovatelných roztoků nebo suspenzí.

Předložený vynález se týká také farmaceutických směsí obsahujících tyto sloučeniny spolu s alespoň jedním farmaceutickým nosičem nebo ředidlem, přičemž se tyto směsi použijí pro

lечение фибромиалгии. Эти смеси lze připravovat běžnými způsoby. Jednotkové dávkové formy mohou obsahovat například od asi 0,01 mg do asi 25 mg této sloučeniny.

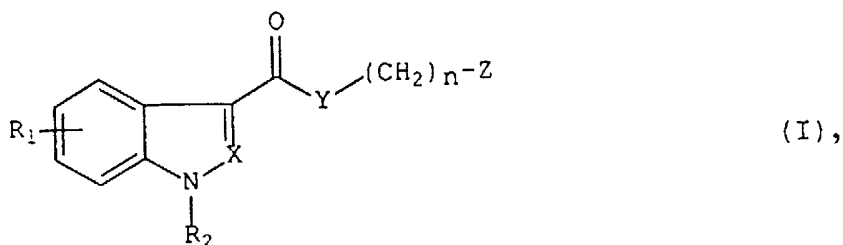
5 Vynález se dále týká použití sloučenin podle vynálezu pro přípravu farmaceutických směsí pro лечение фибромиалгии.

10 Vynález se dále týká způsobu лечения фибромиалгии u pacientů, kteří potřebují toto лечение, které spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu tomuto pacientovi.

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití 5HT₃ antagonistů pro přípravu farmaceutické směsi pro лечение фибромиалгии.
2. Použití podle nároku 1, při kterém 5HT₃ antagonistou je sloučenina obecného vzorce I



20

ve kterém

25 R₁ je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů,

30 R₂ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, akinylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, fenylová skupina, fenylalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylu, alkylkarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxy skupině, karbamoylová skupina, sulfamoylová skupina nebo mono- nebo dialkylkarbamoylová skupina nebo mono- nebo dialkylsulfamoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů,

35

X je CH nebo N a

40

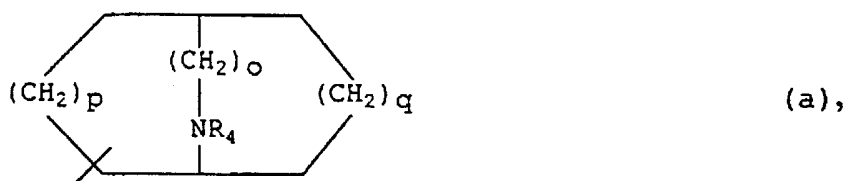
Y je NR₃ nebo O, přičemž R₃ je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

X + Y spolu dohromady jsou C-A-N nebo C-A-CH, kde A je CH=CH nebo -(CH₂)_m, přičemž m je 2 nebo 3,

45

n je 0, 1 nebo 2, a

Z je zbytek obecného vzorce a

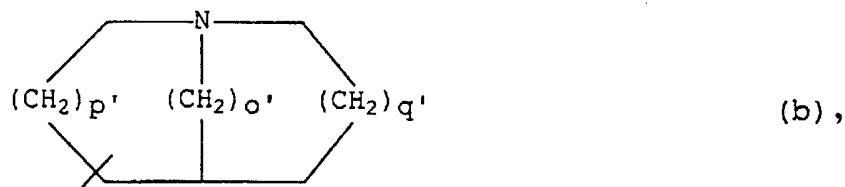


kde o je 0, p je 0, 1 nebo 2 a q je 0, 1 nebo 2, nebo

5 o je 1, p je 0 a q je 0 nebo 1, a

R_4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, fenyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, popřípadě mono-
10 nebo disubstituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

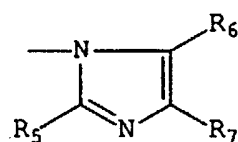
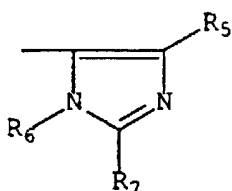
nebo zbytek obecného vzorce b



kde o' je 1, 2 nebo 3, p' je 0 nebo 1 a q' je 0 nebo 1,

15

nebo zbytek obecného vzorce c nebo d



kde jeden ze substituentů R_5 , R_6 a R_7 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo fenyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkyly a další dva substituenty jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, s tou výhradou, že Z není (d), když n je O a Y je NR_3 nebo spolu s $XN-A-C$,

25

ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo ve formě komplexu.

3. Použití podle nároku 1, při kterém 5HT₃ antagonistou je endo-8-methyl-8-azabicyklo-[3,2,1]okt-3-yl-ester indol-3-yl-karboxylové kyseliny ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo ve formě komplexu.

4. Použití podle nároku 1, při kterém 5HT₃ antagonistou je 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl]-4H-karbazol-4-on.

5

Konec dokumentu
