

100 2770

45834

70.264/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

TERÁPIÁSAN TÖBB CÉLÚ, ÖSZTROGÉN AGONISTA ÉS

ANTAGONISTA VEGYÜLETEK *allálmarsé, c*

17. 10. 1970. évi 10. sz. A lazofoxifen és a droloxifen *alsó* emberben alkalmazható
csonttritkulás, szív- és keringési betegségek és mellrák
gyógyító és megelőző kezelésére, warfarin és propranolol
egyidejű alkalmazása mellett.

pusztán

függő leplet: 0

70.264/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

TERÁPIÁSAN TÖBB CÉLÚ, ÖSZTROGÉN AGONISTA
ÉS ANTAGONISTA VEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA

A jelen találmány tárgya ösztrogén agonista anyagok és gyógyászati alkalmazásaik.

A természetben előforduló ösztrogének és az „ösztrogénszerű” hatást mutató szintetikus gyógyszerkészítmények értéke gyógyászati és terápiás alkalmazásukban van. Az ösztrogének terápiás alkalmazásainak hagyományos felsorolása, akár egyedül, akár más hatóanyagokkal kombinálva, többek között: orális fogamzásgátlás; a klimax tüneteinek enyhítése; vetélés megelőzése veszélyeztetett, vagy normális terhesség esetén; menstruációs zavarok enyhítése; a méh rendellenes vérzésének csökkentése; a petefészek fejlődésének elősegítése; akne (faggyúmirigy gyulladás) kezelése; nőknél a testszőrzet túlzott növekedésének csökkentése (hirsutizmus); szív- és keringési betegségek megelőzése; csonttritkulás kezelése; prosztatatarák kezelése; valamint a szülés utáni tej-elválasztás visszaszorítása [Goodman és Gilman, The Pharmacological Basis Of Therapeutics (Hetedik kiadás) Macmillan Publishing Company, 1985, 1421-1423 oldal]. Ennek megfelelően növekszik az érdeklődés az olyan újonnan előállított vegyületek iránt, és korábban ismert vegyületek újszerű alkalmazásai iránt, amelyek kimutathatóan ösztrogénszerű hatásúak, vagyis az ösztrogénre érzékeny szövetekben képesek utánozni az ösztrogén hatását.

Az emberi betegségek és speciális kóros állapotok kezelésében hasznos, új hatóanyagok kifejlesztésével foglalkozó farmakológusok szempontjából a legfontosabb, hogy olyan

vegyületeket találjanak, amelyeknek kimutathatóan ösztrogénszerű hatásuk van, de amelyek mentesek a túlzott mellékhatásoktól. Ez utóbbi szempontot szemléltetendő, a csontritkulás, az a betegség, amelyben a csont egyre törékenyebb lesz, nagymértékben javítható teljesen aktív ösztrogének alkalmazásával; tekintettel arra azonban, hogy a krónikus ösztrogén-kezelésben részesülő betegek esetében fokozódik a méhrák kockázata, klinikailag nem tanácsos, hogy egyébként egészséges nőket hosszabb ideig teljesen aktív ösztrogénnel kezeljenek. Ennek megfelelően az ösztrogén agonista anyagok felé fordult az érdeklődés és a figyelem.

A csontritkulás a csontváz egész testre kiterjedő betegsége, amire jellemző a csont alacsony tömege és a csontszövetek károsodása, aminek következtében a csont gyengül és fokozottan hajlamos lesz a törésre. Az Egyesült Államokban ez a betegség több, mint 25 millió embert érint, és évente több, mint 1,3 millió törést okoz, ezen belül évente 500000 gerinc-, 250000 csípő- és 240000 csuklótörést. Ezek az országnak több, mint 10 milliárd dollárba kerülnek. A legsúlyosabbak a csípőtörések, amiben évente a betegek 5-20%-a meghal, és a túlélők több, mint 50%-a munkakép-telenné válik.

A csontritkulás kockázata a legnagyobb az idősebeknél, és ezért előrejelzések szerint a népesség öregedésével jelentős mértékben növekszik ez a probléma. Az előrejelzések szerint a törések előfordulási aránya világszerte a következő 60 évben háromszorosára fog növekedni, és az egyik tanulmány szerint 2050-ben az egész világon 4,5 millió csípőcsonttöréssel kell számolni.

A nők esetében nagyobb a csontritkulás kockázata, mint férfiaknál. A nőknél a klimaxot követő öt évben nagy-



mértékben felgyorsul a csontveszteség. További kockázatot növelő tényezők a dohányzás, a kóros alkohol fogyasztás, az ülő életstílus és az alacsony kalcium bevitel.

A nőknél a csontritkulás, vagy a klimax utáni csontveszteség megelőzésére a legalkalmasabb hatóanyag az ösztrogén; ez az egyetlen olyan kezelés, amely egyértelműen csökkenti a törések előfordulását. Azonban az ösztrogén serkenti a méhet, és ezzel összefüggően növekszik a méhrák kockázata. Bár a méhrák kockázatát progesztogén hatású anyag egyidejű alkalmazásával csökkenteni vélik, az ösztrogén alkalmazása a mellrák lehetséges, fokozott kockázata miatt még mindig aggályos.

Az Egyesült Államokban jelenleg három elfogadott vegyületcsoport van nőknél a csontritkulás megelőzésére, a kalcitonin, az ösztrogén (ellentétes hatású progesztinokkal, vagy azok nélkül) és a biszfoszfonát. Kimutatták, hogy a kalcitonin megelőzi a klimax utáni csontveszteséget, és fájdalomcsillapító hatásai is vannak. A kalcitonin alkalmazását azonban korlátozza annak magas ára, a parenterális (a gyomor- és bélrendszert megkerülő) beviteli mód, és a tachiphilaxis (immunitás gyors kialakulása). A biszfoszfonát az utóbbi időben bizonyult hatásosnak a csontritkulás kezelésében, ez az anyag jó hatékonysággal csökkenti a csonttörések arányát, de nincs jobbító hatása a szív- és keringési rendszerre, vagy mellrák esetén. A nők klimax utáni ösztrogén-helyettesítő klinikai terápiája hatásos a csontveszteség csökkentésében, a gerincoszlopi- és csípőtörések előfordulásának körülbelül 50%-os csökkentésében, valamint az iszkémiás (csökkent vérellátással kapcsolatos) szívbetegségek előfordulásának körülbelül 50%-os csökkentésében, továbbá a klimax tüneteinek enyhítésében.

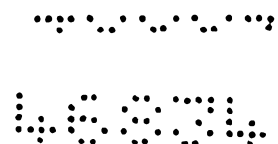


A csípőtörések egyharmada férfiaknál fordul elő. Az ösztrogén azonban nem alkalmazható idősebb férfiaknál. A férfi csontritkulás új terápiájára orvosilag igen nagy szükség van.

Black és mások az EP 0605193A1 számú szabadalmi bejelentésben leírják, hogy az ösztrogén, különösen orális alkalmazás esetén, csökkenti az LDL mennyiségét a plazmában, és növeli a jótékony hatású, nagy sűrűségű lipoproteinek (HDL) mennyiségét. A hosszútávú ösztrogén terápiát azonban összefüggésbe hozzák számos rendellenességgel, többek között a méhrák és esetleg a mellrák kockázatának növekedésével, ami miatt nagyon sok nő tartózkodik ettől a kezeléstől. Az újabban javasolt terápiás megoldások, amelyekben csökkenteni akarják a rák veszélyét, úgymint a progesztogén és ösztrogén kombinációs alkalmazása, a tapasztalatok szerint a betegeknél elfogadhatatlan vérzést okoznak. Ezen túl, ha az ösztrogént progeszteronnal kombinálják ez úgy tűnik, tompítja az ösztrogénnek a szérum koleszterin szintet csökkentő hatásait. Az ösztrogén terápiával kapcsolatos jelentős, nemkívánatos hatások alátámasztják annak szükségességét, hogy a magas koleszterinszint kezelésére alternatív eljárásokat dolgozzanak ki, amelyeknek megvan a kívánatos hatása a szérum LDL szintre, de nem okoznak nemkívánatos mellékhatásokat.

Szükség van javított ösztrogén agonista anyagokra, amelyek a test különböző szöveteire szelektív módon hatnak.

Az ösztrogén agonista anyagoknak többféle, előnyös hatásuk van, többek között megelőzik, vagy enyhítik a csontritkulást, a mellrákot és a szív- és keringési betegségeket. Ezért ezek az anyagok előnyösen alkalmazhatók egészséges személyek hosszútávú kezelésére is. Ilyen körülmények között kívánatos, hogy elkerüljük a nemkívánt, vagy káros mellék-



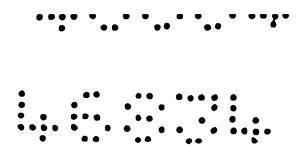
hatásokat. Különösen el kell kerülni az egyéb gyógykezeléseket zavaró hatásokat.

Azt tapasztaltuk, hogy a lazofoxifen és a droloxifen, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik nem zavarják a warfarin és a propranolol emberi plazma fehérjéhez való kötődését, ily módon kimutatjuk, hogy a lazofoxifennek és a droloxifennek nincsenek, a plazma fehérjék kötődési helyeiről való kiszorításával kapcsolatos, nemkívánatos kölcsönhatásaik ezzel a két hatóanyaggal.

A jelen találmány tárgya eljárás csonttritkulás, szív- és keringési betegségek, valamint mellrák gyógyító és megelőző kezelésére warfarinnal, vagy propranolollal kezelt embereknél, anélkül, hogy az zavarná a warfarin, vagy a propranolol plazma fehérjékhez való kötődését; amely kezelés abból áll, hogy a szóbanforgó beteget egy ösztrogén agonista anyag gyógyászatilag hatásos mennyiségével kezeljük.

A jelen találmány tárgya más vonatkozásban eljárás csonttritkulás, szív- és keringési betegségek, valamint mellrák gyógyító és megelőző kezelésére warfarinnal, vagy propranolollal kezelt embereknél, anélkül, hogy az zavarná a warfarin, vagy a propranolol hatását; amely kezelés abból áll, hogy a szóbanforgó beteget lazofoxifennek, vagy gyógyászatilag elfogadható sójának gyógyászatilag hatásos mennyiségével kezeljük.

A jelen találmány más vonatkozásban eljárás csonttritkulás, szív- és keringési betegségek, valamint mellrák gyógyító és megelőző kezelésére warfarinnal, vagy propranolollal kezelt embereknél, anélkül, hogy az zavarná a warfarin, vagy a propranolol hatását; amely kezelés abból áll, hogy a szóbanforgó beteget droloxifennek, vagy gyógyászatilag elfo-



gadható sójának gyógyászatilag hatásos mennyiségével kezeljük.

A droloxifen és gyógyászatilag elfogadhatóí sói hatása ismert a csontritkulás (5,254,594 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés); a szív- és keringési betegségek (5,902,830 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés); valamint a mellrák (l. Kawamura, és mások Japan J. Pharmacol 57, 215-224 (1991) közlemény) gyógyító és megelőző kezelésében.

A lazoxifen ((-) cisz-6-fenil-5[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ol) és gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítását az 5,552,412 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben írják le, amire itt a jelen találmány részeként hivatkozunk.

Az 5,552,412 számú egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben szintén leírják a lazoxifen és gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazását csontritkulás, mellrák, szív- és keringési betegségek, valamint magas koleszterinszint kezelésére.

A jelen találmányban szereplő „szív- és keringési betegségek” kifejezés jelentése magas koleszterinszint, valamint érelmeszesedés. A „kezelés” jelentése gyógyítás, a tünetek enyhítése, a betegség, vagy kóros állapot kialakulása bekövetkezésének megelőzése, vagy gyakoriságának csökkentése.

A prosztatára, a szív- és keringési betegségekre, valamint csontbetegségekre alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények, aktív alkotórészként lazofoxifent, vagy droloxifent, vagy azok sóját tartalmazzák. A lazofoxifen és a droloxifen gyógyászatilag elfogadható sói az általában

használt, nem mérgező típusú sók, mint például szerves savak sói (például hangyasav, ecetsav, trifluór-ecetsav, citromsav, maleinsav, borkősav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, vagy toluol-szulfonsav), szervetlen savak sói (például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, vagy foszforsav), és aminosavak sói (például aszparaginsav vagy glutaminsav). Ezek a sók előállíthatók a szokásos, ismert kémiai eljárásokkal.

A prosztatára, a szív- és keringési betegségekre, valamint csontbetegségekre alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények állatoknak, beleértve az embert is, adagolhatók orálisan, vagy parenterálisan (a gyomor- és bélrendszert megkerülő úton), hagyományos készítmények alakjában, mint például kapszulák, mikrokapszulák, tabletták, szemcsék, por, pasztillák, pirulák, végbélkúpok, injekciók, szuszpenzió és szirup formájában.

A prosztatára, a szív- és keringési betegségekre, valamint csontbetegségekre alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények előállíthatók a közönségesen alkalmazott eljárásokkal, hagyományos szerves, vagy szervetlen adalékanyagok alkalmazásával, úgymint vivőanyagok (például szacharóz, keményítő, mannit, szorbit, tejcukor, szőlőcukor, cellulóz, talkum, kalcium-foszfát, vagy kalcium-karbonát), kötőanyag (például cellulóz, metil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, polipropil-pirrolidon, polivinil-pirrolidon, zselatin, arab mézga, polietilén-glikol, szacharóz, vagy keményítő), a szétesést elősegítő anyag (például keményítő, karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-keményítő, kismértékben helyettesített hidroxipropil-cellulóz, nátrium-hidrogénkarbonát, kalcium-foszfát, vagy kalcium-citrát), kenőanyag (például magnézium-sztearát, könnyű vízmentes kóvasav, talkum, vagy nátrium-lauril-szulfát), ízesítő anyag (például citromsav, mentol, glicin,

vagy narancspor), tartósítószer (például nátrium-benzoát, nátrium-hidrogénszulfít, metil-paraben, vagy propil-paraben), stabilizálószer (például citromsav, nátrium-citrát, vagy ecetsav), szuszpendálószer (például metil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, vagy aluminium-sztearát), diszpergálószer (például hidroxipropilmetilcellulóz), hígító anyag (például víz), és viasz alapanyag (például kakaóvaj, fehér vazelin, vagy polietilén-glikol). A gyógyászati készítményben az aktív alkotórész mennyisége lehetőség szerint olyan, ami biztosítja a kívánt terápiás hatást; például körülbelül 1 mg és körülbelül 100 mg között egységnyi dózisban, orális és parenterális adagolás esetén egyaránt.

Emberekben az aktív alkotórész rendszerint adagolható egy - négy alkalommal naponta, 0,1 mg és 100 mg közötti egységnyi dózisban, de a beteg életkorától, testsúlyától és orvosi állapotától, valamint az adagolás módjától függően a fenti adagolás megfelelően változtatható. Előnyös a heti egyszeri adagolás.

A jelen szabadalmi leírásban a „megelőző kezelés” jelentése, valamely ismeretlen betegség megjelenésének megelőzése, vagy bekövetkezési valószínűségének csökkentése.

A mellrák megelőzésére alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények, aktív alkotórészként, lazofoxifent, vagy droloxifent, vagy azok sóját tartalmazzák. A lazofoxifen gyógyászatilag elfogadható sói az általában használt, nem mérgező típusú sók, mint például szerves savak sói (például hangyasav, ecetsav, trifluór-ecetsav, citromsav, maleinsav, borkősav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, vagy toluol-szulfonsav), szervetlen savak sói (például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, vagy foszforsav), és aminosavak sói

(például aszparaginsav vagy glutaminsav). Ezek a sók a szokásos, ismert kémiai eljárásokkal előállíthatók.

A mellrák megelőzésére alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények állatoknak, beleértve az embert is, adagolhatók orálisan, vagy parenterálisan (a gyomor- és bélrendszert megkerülő úton), hagyományos készítmények alakjában, mint például kapszula, mikrokapszula, tabletta, szemcse, por, pasztilla, pirula, végbélkúp, injekció, szuszpenzió és szirup formájában.

A mellrák megelőzésére alkalmazott, jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények előállíthatók a közönségesen alkalmazott eljárásokkal, hagyományos szerves, vagy szervetlen adalékanyagok alkalmazásával, úgymint vivőanyagok (például szacharóz, keményítő, mannit, szorbit, tejcukor, szőlőcukor, cellulóz, talkum, kalcium-foszfát, vagy kalcium-karbonát), kötőanyag (például cellulóz, metil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, polipropil-pirrolidon, polivinil-pirrolidon, zselatin, arab mézga, polietilén-glikol, szacharóz, vagy keményítő), a szétesést elősegítő anyag (például keményítő, karboxi-metil-cellulóz, hidroxipropil-keményítő, kismértékben helyettesített hidroxipropil-cellulóz, nátrium-hidrogénkarbonát, kalcium-foszfát, vagy kalcium-citrát), kenőanyag (például magnézium-sztearát, könnyű vízmentes kovasav, talkum, vagy nátrium-lauril-szulfát), ízesítő anyag (például citromsav, mentol, glicin, vagy narancspor), tartósítószer (például nátriumbenzoát, nátrium-hidrogén-szulfát, metil-paraben, vagy propil-paraben), stabilizálószer (például citromsav, nátrium-citrát, vagy ecetsav), szuszpendálószer (például metil-cellulóz, polivinil-pirrolidon, vagy alumínium-sztearát), diszpergálószer (például hidroxipropil-metil-cellulóz), hígító anyag (például víz), és viasz alapanyag (például kakaóvaj, fehér vazelin, vagy

polietilén-glikol). A gyógyászati készítményben az aktív alkotórész mennyisége olyan lehet, ami biztosítja a kívánt terápiás hatást; például körülbelül 1 mg és körülbelül 100 mg között egységnyi dózisban, orális és parenterális adagolás esetén egyaránt.

Emberekben az aktív alkotórész rendszerint adagolható egy - négy alkalommal naponta, 0,25 mg és 100 mg közötti egységnyi dózisban, de a beteg életkorától, testsúlyától és orvosi állapotától, valamint az adagolás módjától függően a fenti adagolás megfelelően változtatható. Előnyös a napi egyszeri adagolás.

Az ösztrogén-gátló anyagok hatásának pontos mechanizmusa az emlőrák gyógyító, vagy megelőző kezelésében nem ismert. Azt gondoljuk azonban, hogy az ösztrogén-gátló anyag a test keringési rendszerébe kerülve verseng a testnedvekben található ösztrogénekkal a rákos sejtek ösztrogén receptor helyeiért. Ahhoz, hogy hatásos legyen, az antiösztrogén anyagnak meg kell találnia és kötődnie kell a receptor helyekhez, így módon meggátolva, hogy az ösztradiol foglalja el ezeket a helyeket.

Ennek megfelelően a jelen találmánynak egy igen lényeges megvalósítása eljárás emlőrák megelőzésére, amely eljárás szerint egy olyan betegnek, akinél fennáll az emlőrák kockázata, lazofoxifen hatásos mennyiségét adjuk be.

A lazofoxifen és droloxifen szelektív ösztrogén receptor módosító anyagok (SERM), melyek hatásosak klimax utáni csontvesztés megelőzésére, szív- és keringési betegségek csökkentésére, valamint mellrák megelőzésére. Azonban mindkét anyag nagymértékben kötődik az emberi plazma fehérjéihez (99,997%). Azért, hogy becsülni tudjuk a versengő fehérje kötődés által okozott lehetséges hatóanyag - ható-

anyag kölcsönhatásokat, vizsgáltuk a warfarin, vagy a propranolol emberi plazma fehérjékhez való kötődését lazofloxifen és droloxifen nélkül, illetve ezek jelenlétében. Amint az 1. példában leírjuk, a warfarin, vagy a propranolol emberi plazma fehérjéhez való kötődése nem változik meg lazofloxifen, vagy droloxifen jelenlétében.

PÉLDÁK

1. PÉLDA

Droloxifen és lazofloxifen hatása warfarin és propranolol emberi plazma fehérjékhez való kötődésére

A droloxifen és a lazofloxifen, melyek szelektív ösztrogén receptor módosító anyagok (SERM), hatásosak klimax utáni csontveszteség megelőzésére, szív- és keringési betegségek enyhítésére, valamint a mellrák megelőzésére. Ezen vegyületek azonban nagymértékben kötődnek az emberi plazma fehérjéihez (99,997 és 99,94% a droloxifen és a lazofloxifen esetében). Azért, hogy becsüljük a versengő fehérje kötődés által okozott lehetséges hatóanyag-hatóanyag kölcsönhatásokat, vizsgáltuk a warfarin, vagy a propranolol emberi plazma fehérjékhez való kötődését droloxifen és lazofloxifen nélkül, illetve azok jelenlétében. A warfarin, vagy a propranolol fehérje kötődését egyensúlyi dialízissel határoztuk meg. A droloxifen, vagy a lazofloxifen hatását a plazma fehérje kötődésre 2 és 10 $\mu\text{g/ml}$ warfarin koncentrációnál, valamint 50 és 500 ng/ml propranolol koncentrációnál határoztuk meg. A droloxifen és a lazofloxifen koncentrációi 200, illetve 50 ng/ml voltak. A warfarin, vagy a propranolol fehérje kötődésének meghatározását hagyományosan korlátozza a kereskedelem-ben kapható radioaktív jelzett vegyületek tisztasága (jel-



lemzően 97-99%). HPLC-MS meghatározások a warfarin és a propranolol esetében egyaránt lehetővé tették a jelzetlen vegyületek alkalmazását, és biztosították a fehérje kötődés nagyon pontos meghatározását. A warfarin átlagos kötődése emberi plazma fehérjékhez 2 és 10 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációknál 99,35%, illetve 99,22% ha a dialízist függetlenül végezzük, 99,28%, illetve 99,00% 200 ng/ml droloxifen jelenlétében, és 99,31%, illetve 99,15% 50 ng/ml lazofoxifen jelenlétében. A propranolol átlagos kötődése emberi plazma fehérjékhez 50, illetve 500 ng/ml koncentrációnál 78%, illetve 76% ha a dialízist függetlenül végezzük, 74% és 76% 200 ng/ml droloxifen jelenlétében, illetve 72% és 80% 50 ng/ml lazofoxifen jelenlétében. Ezen eredmények azt mutatják, hogy a warfarin, vagy a propranolol emberi plazma fehérjékhez való kötődése nem változik meg sem droloxifen, sem lazofoxifen jelenlétében.

2. PÉLDA

A klinikai vizsgálathoz tizenkétezer nőt választottunk ki. A kiválasztott nőknél koruk miatt (60 év fölött), vagy a mellráknak a családban való előfordulása miatt fokozott volt a mellrák veszélye, de egyébként általános egészségi állapotuk jó volt. A vizsgálatot egy placebo kontroll csoporttal végeztük, vagyis a kiválasztott nőket két csoportra osztottuk, az egyik csoport tagjai aktív hatóanyagként egy lazofoxifen sót kaptak, a másik csoport tagjai pedig placebot. A vizsgálati csoportban levő nők orálisan, napi 20-80 mg közötti hatóanyagot kaptak. Ezt a kezelést három évig folytatták. Tizenkét havonta minden betegnél mellrák vizsgálatát végeztünk, mammográfiával. A lazofoxifenes kezelésben részesülő csoportban az újonnan

kialakult mellrák esetek száma kisebb volt, ami arra utal, hogy a lazofen megelőzi a mellrákot.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás csonttritkulás, szív- és keringési betegségek és mellrák gyógyító és megelőző kezelésére, a warfarin, vagy a propranolol hatásának zavarása nélkül, warfarin, vagy propranolol kezelésben részesülő emberben, amely eljárás szerint a szóbanforgó beteget egy ösztrogén agonista anyag gyógyászatilag hatásos mennyiségével kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó ösztrogén agonista anyag lazofoxifen.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó ösztrogén agonista anyag droloxifen.



Német nyelv

Budapesti Magyar Országgyűlés