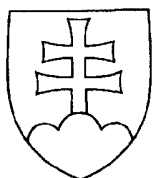


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287152

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 31/519

A61P 25/00

- (21) Číslo prihlášky: **258-2004**
(22) Dátum podania prihlášky: **14. 12. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 1. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 63 667.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 12. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 12. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **28. 12. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/14274**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/053445**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

- (73) Majiteľ: **HF Arzneimittelforschung GmbH, Werne, DE;**
(72) Pôvodca: **Moormann Joachim, Werne, DE;**
Mucke Hermann, Wien, AT;
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie dezoxypeganínu na liečenie klinickej depresie**

- (57) Anotácia:
Použitie dezoxypeganínu ako voľnej bázy alebo ako adičnej soli s kyselinou na výrobu liekového prípravku na terapiu klinickej depresie, hlavne depresie v spojení s demenciou alebo abúзом alkoholu, resp. nikotínu.

SK 287152 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia dezoxypeganínu na výrobu liečiv na terapiu klinickej depresie, hlavne depresie v spojení s demenciou alebo abúzom alkoholu, resp. nikotínu.

5

Doterajší stav techniky

Unipolárna depresia (v protiklade k bipolárnej, predtým označovanej ako maniodepresívna porucha) je v zmysle medzinárodnej klasifikácie chorôb (International Classification of Diseases, ICD-10), resp. amerického diagnostického a štatistického manuálu (Diagnostic and Statistics Manual, DSM-IV) obrazom psychického stavu, ktorý je charakterizovaný kombináciou stiesnenej nálady, celkovej straty popudu a záujmu často pri súčasnom nepokoji, poruchách spánku a sociálnom ústupe. Nehľadiac na tiesnivé utrpenie a nebezpečenstvo samovraždy postihnutého, spôsobuje depresia v nákladoch na terapiu a pracovnú neschopnosť ťažko odhadnuteľnú celkovú národohospodársku škodu, ktorá napr. v roku 1990 v USA mohla byť okolo 43,7 miliárd dolárov.

Celosvetovo predstavuje depresia zd'aleka najčastejšiu psychickú chorobu. Z prehľadu stoviek široko založených epidemiologických štúdií vyplýva, že 10 až 25 % všetkých žien a 5 až 12 % všetkých mužov vo svojom živote najmenej raz trpí depesiou. V industrializovaných štátoch trpí depesiou v každom okamihu asi 5 % obyvateľstva; z toho je možné vychádzať, že 15 až 25 % všetkých pacientov, ktorí vyhľadajú praktického lekára alebo nemocnicu, depesiou trpí. Celosvetovo sa to stáva asi u každého desiateho z takých pacientov. Ide o ochorenie s vysokou a progresívnou recidívou, ktorá okrem toho zahŕňa stály nárast. Pravdepodobnosť recidívy stúpa od 50 % po jednej depresívnej epizóde, na 70 % po dvoch, resp. 90 % po troch takých epizódach. WHO vychádza z toho, že 5,7 % zaťaženia chorobami u svetového obyvateľstva v roku 2020 sa bude vzťahovať na depesiou, čo je kvóta, ktorá leží len tesne za kvótou pre kardiovaskulárne choroby. Z týchto 2020 sa bude vzťahovať na depesiou, čo je kvóta, ktorá leží len tesne za kvótou pre kardiovaskulárne choroby. Z týchto informácií sa dá vypočítať, že v každom ľubovoľnom okamihu trpí klinickou depesiou 150 miliónov ľudí [Mucke HAM.: *Next Generation CNS Therapeutics*. Decision Resources, Inc. (Waltham, Mass., USA) 2001]. Existuje výrazná, v mnohých štúdiách mnohonásobne preukázaná, trojcestná komorbidita medzi depesiou, abúzom alkoholu a abúzom nikotínu [pozri napr. Hamalainen J. a spol., *J. Epidemiol. Community Health* 55 (8), 573 - 576 (2001)]. Traumatické zážitky a chronický stres, dva podstatné etiologické faktory depresie, sú tiež významne spojené s výchovou ku zdržiavaniu sa konzumácie alkoholu a nikotínu [H. J. Little, *Alcohol Res. Health* 24 (4), 215 - 224 (2000)].

Najúčinnejším liečivom na terapiu klinickej depresie sú takzvané „tricyklíky“, tricyklické zlúčeniny, ktoré blokujú tak neuronálne receptory pre serotonín a norepinefrín, ako tiež inhibujú spätné prijímania týchto neurotransmitérov do príslušných neurónov a tým zámerne normalizujú ich, pri depresii zníženú, intrasynaptickú koncentráciu. Tricyklíky sú široko nasadzované tiež dnes, aj keď ich použitie je spojené so závažnými vedľajšími účinkami, hlavne kardiovaskulárneho druhu.

Asi od polovice osemdesiatych rokov sa dospelo k nasadzovaniu selektívnych inhibítorov spätného prijímania serotonínu (SSRI). Posudzované ako trieda, nie sú tak silne účinné ako typické tricyklíky a až po 1 až 2 týždňovom oneskorení vykazujú plný účinok, ich vedľajšie účinky sú však podstatne menšie a vzhľadom na ich ďaleko menšiu toxicitu je samovražda pomocou nich skoro nemožná. Preto sa SSRI často stali depresiou prvej voľby.

Nehľadiac na vedľajšie účinky zanechávajú tak tricyklíky, ako tiež SSRI značné medzery v terapii depresie. Asi 30 % všetkých pacientov neoslovuje žiadna z oboch tried antidepresív adekvátnym spôsobom (tzv. terapii refraktérnej depresie). Okrem toho neexistuje jedna jediná účinná látka, ktorá by problém pijúceho depresívneho pacienta mohla ošetriť tak v rovine depresie, ako tiež napomôcť redukcii prijímania alkoholu. Pre silne fajčiaceho depresívneho pacienta je až dosiaľ k dispozícii jediná účinná látka (bupropion, GlaxoSmithKline), ale len vo forme dvoch oddelených a rôzne dávkovaných medikamentov, z ktorých jeden (Wellbutrin®) je povolený len na ošetrovanie depresie a druhý (Zyban®) výhradne na podporu odvykania fajčenia.

Alternatívu pre tricyklíky a SSRI predstavujú inhibitory monoaminoxidázy (MAOI). Pritom ide o asi 50 rokov starú triedu účinných látok, ktorá potlačovaním odbúravania všetkých „monoamín-neurotransmitérov“ (teda vrátane dopamínu) zvyšuje v mozgu ich koncentráciu. Skoršie účinné látky tejto triedy potláčajú oba podtypy monoaminoxidázy (A a B) čiastočne ireverzibilným spôsobom. Na základe nálezu poškodenia pečene na strane jednej a „syrového efektu“ („cheese effect“, hypertenzívnej krízy vyvolanej blokováním odbúravania tyramínu prijímaného s potravinami, ako je napr. syr) na strane druhej, boli MAOI vzdané v prospech tricyklíkov.

Preto ako skôr existuje značný dopyt po antidepresívach, hlavne takých, ktoré tak na terapiu refraktérnej depresie, ako tiež v špecifickej situácii depresívneho pacienta s abúzom alkoholu a/alebo nikotínu sa hodia lepšie než v obchode bežné účinné látky.

Podstata vynálezu

Úlohou predloženého vynálezu je teda dať k dispozícii liečivo na terapiu demencie, hlavne refraktérnej demencie, ktoré však skôr uvedené nevýhody nevykazuje, a ktoré sa ale tiež v špecifickej situácii depresívneho pacienta s abúзом alkoholu a/alebo nikotínu hodí lepšie než v obchode bežné účinné látky.

Dezoxypeganín (1,2,3,9-tetrahydropyrol[2,1-6]chinazolín) je alkaloid so sumárnym vzorcom $C_{11}H_{12}N_2$, ktorý je obsiahnutý v rastlinách čeľade *Zygophyllaceae*. Získanie dezoxypeganínu sa deje najlepšie izoláciou z ruty stepnej (*Peganum harmala*) alebo chemickou syntézou. Vo farmaceutickej vede je známy z literatúry, ako aj hlavne z patentových spisov.

DE-A 199 06 978 resp. WO 00/48582 opisuje na dezoxypeganíne založené liečivo na terapiu drogového návyku a drogovej závislosti.

DE-A 199 06 979 resp. WO 00/48445 opisuje na dezoxypeganíne založené liečivo na terapiu závislosti od nikotínu.

Na základe svojich farmakologických vlastností sa dezoxypeganín počíta do skupiny reverzibilne pôsobiacich inhibítorov cholinesterázy. Že dezoxypeganín neinhibuje len acetylcholinesterázu, ale aj monoaminoxidázu, je z týchto publikácií zo všeobecného hľadiska známe, ale v týchto dokumentoch sa žiadnym spôsobom nediferencuje medzi oboma subtypmi monooxidázy A a B. Inhibícia monooxidázy sa predovšetkým priebežne opisuje ako len dopĺňujúce pôsobenie, ktoré má zosilniť ako hlavne uvažovaný, inhibičný účinok acetylcholinesterázy. Výslovne sa napr. zmieňuje, že výhoda súčasnej inhibície acetylcholinesterázy a monoaminoxidázy, ktorá, vzťahnutá na hmotnostnú jednotku, s ohľadom na práve vyžadované použitie vyvažuje menšiu inhibíciu cholinesterázy (v porovnaní s fysostigmínom, prototypovým inhibítorom cholinesterázy). Konečne v žiadnom z týchto spisov nie je nároková depresia ako jedna z oblastí použitia.

Teraz v priebehu ďalších farmakologických výskumov bolo prekvapivo zistené, že dezoxypeganín, ako sa v citovaných spisoch opisuje, síce celkom inhibuje acetylcholinesterázu, že však hlavný kvantitatívny účinok *in vitro* spočíva na selektívnej inhibícii monoaminoxidázy typu A (MAO-A), naproti čomu enzým typu B nie je inhibovaný rozhodujúcim spôsobom. Známym vedľajším účinkom skorších inhibítorov monooxidázy sa je možné ďalekosiahlo vyhnúť pomocou selektívnych, reverzibilných inhibítorov monoaminoxidázy (RIMA).

V ďalšom bolo zistené, že dezoxypeganín vykazuje silnú antidepresívnu a psychomotoricky stimulujúcu aktivitu v príslušnom zvieracom modeli, čo je v súvislosti s týmto dvojitým poznatkom, ale takisto celkom prekvapujúce so zreteľom na súčasný stav vedy. Pritom maximálny účinok nastupuje už pri dávkovaní, ktoré vo zvieracom modeli cholinergického aktivovania ešte žiadny štatisticky významný efekt nevykazuje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Inhibičný účinok dezoxypeganínu vo vzťahu k monoaminoxidáze A z krysieho mozgu (kmeň Wistar) bol meraný podľa metódy opísanej Medvedevom a spol. [*Biochem. Pharmacol.* 47 (2), 303 - 308 (1994)] v koncentračnom rozmedzí od 10 nM až 10 μ M a porovnávaný s clorgylínom ako pozitívnu kontrolou, pričom v oboch prípadoch ako substrát slúžilo 95 μ M [3 H] serotonínu v roztoku 1 % dimetylsulfoxidu v 20 mM pufru hydrogenfosforečnanu draselného, pH 7,4. Pre dezoxypeganín vyplynula hodnota 1,49 μ M pre polovičné maximum inhibičného účinku (inhibičná koncentrácia 50 % = IC_{50}). Táto hodnota leží takmer o jeden rad pod IC_{50} - hodnotou stanovenou pre inhibíciu acetylcholinesterázy iným systémom *in vitro*. Naproti tomu monoaminoxidáza B podliehala pri koncentrácii 10 μ M dezoxypeganínu inhibícii len z 15 až 20 %.

Aby sa overilo, či tento MAO-A inhibičný účinok je relevantný *in vivo*, bol dezoxypeganín vyskúšaný na kryse testom „Forced Swimming Test“ [Porsolt R. D. a spol., *Nature* 266 (5604), 730 - 732 (1977)]. Tento model spočíva na správaní označovanom ako „behavioral despair“, ktoré vykazujú zvieratá pri pre nich známej, bezvýhodnej situácii: ak sa umiestnia do vodou naplnenej nádoby, z ktorej sa nemôžu oslobodiť, prerušia po určitom čase svoje príslušné pokusy a vykonávajú len najnutnejšie plavecké pohyby. Meria sa doba (ktorá sa považuje za zástupnú pre depresiu), ktorú zvieratá strávia so vznikom pokusov až do prepadnutia sa do tejto psychomotorickej inaktivácie. Dlhšia aktivita zodpovedá antidepresívnemu účinku.

Konkrétne bolo rozdelených 50 samčích, asi 6 týždňov starých krys (kmeň Sprague Dawley; získaných od Charles River UK Ltd.) na 7 skupín, každá po 10 zvieratách. Prvý deň, po skončení prívkyacej doby, bolo každé zviera jednotlivo vsadené na čas 10 minút do valcovitej nádoby, ktorá bola asi 15 cm hlboko naplnená 25 °C teplou vodou; na to po jednej hodine, 19 hodinách a 32 hodinách nasledovali orálne dávky (podľa skupiny) buď negatívnej kontroly (voda), 15 mg/kg pozitívnej kontroly (imipramín.HCl), alebo dezoxypeganín-hydrochloridu v dávkovaní 1,0; 2,5; 7,5; 15,0 alebo 22,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Pomocou žalúdočnej sondy podaný objem predstavoval vždy 5 ml/kg telesnej hmotnosti. Hodinu po treťom z týchto ošetrení bolo každé zviera opätovne vnesené do nádoby presne na 5 minút a bol zmeraný čas strávený v minimálnej mobilite.

Silné tricyklické antidepresívum imipramín, ktoré podľa výsledkov predbežných pokusov pri uvedenej dávke 15 mg/kg definuje v tomto systéme maximálne dosiahnuteľný účinok, v porovnaní s vodou znížilo v minimálnej mobilite strávený čas o 56,5 % až 58,9 %. Zatiaľ čo dezoxypeganín v dávke 1 mg/kg ešte účinný nebol a pri 2,5 mg/kg len čiastočne, bolo so všetkými koncentráciami od 7,5 mg/kg dosiahnuté zníženie v rozsahu priemerne 41,4 % až 44,1 %. Všetky tieto plateau-hodnoty boli štatisticky významné na nívó $p < 0,01$. Týmto zostal efekt ošetrovania dezoxypeganínom síce pri všetkých koncentráciách pod maximom možným v tomto systéme, ale už pri polovici pre pozitívnu kontrolu použitej dávky (7,5 mg/kg) dosiahol pre túto substanciu maximálne hodnoty (pozri tabuľka 1).

Tabuľka 1

Účinok hydrochloridu dezoxypeganínu pri Porsoltovom teste plávania (Krysa, SD-kmeň)

Ošetrovanie	Dávka (mg/kg p. o.)	Dosiahnutá imobilita (Priemer skupiny v minútach $\pm$ štand. odchýlka)	Relatívna zmena na proti kontrolnej skupine
Negatívna kontrola (injekcia vody)	--	3,45 $\pm$ 0,60 3,38 $\pm$ 0,60	--
Dezoxypeganín- hydrochlorid	1,0	3,46 $\pm$ 0,83	+0,3 %
Dezoxypeganín- hydrochlorid	2,5	2,80 $\pm$ 1,02	-18,8 %
Dezoxypeganín- hydrochlorid	7,5	1,82** $\pm$ 0,96	-47,2 %
Dezoxypeganín- hydrochlorid	15,0	1,98** $\pm$ 0,83	-41,4 %
Dezoxypeganín- hydrochlorid	22,5	1,90** $\pm$ 0,59	-44,1 %
		1,90** $\pm$ 0,54	-43,8 %
Pozitívna kontrola (imipramín.HCl v max. účinnnej dávke)	15	1,50** $\pm$ 0,49 1,39** $\pm$ 0,52	-56,5 % -58,9 %

** $p < 0,01$

Pretože také výsledky môžu byť principiálne docielené tiež psychomotoricky aktívne pôsobiacimi substanciami, ktoré antidepresívne nepôsobia, bol účinok dezoxypeganínu v tom istom rozsahu dávok preskúšaný v takzvanom „Open Field Paradigma“. Využíva sa pritom tá skutočnosť, že pobyt v otvorenej, svetlej oblasti je u krysy spojený so stresom, a preto sa mu podľa možnosti vyhýba. Taký pokus, uskutočnený taktiež s Sprague-Dawleyovými krysami, neposkytol však pri cez 2 týždne pokračujúcom ošetrovaní s dennými dezoxypeganínovými dávkami 2,5 až 22,5 mg/kg žiadny náznak na psychomotorickú aktivizáciu, takže výsledok Porsoltovho testu (maximálny, s antidepresívom imipramín porovnateľný účinok pri 7,5 mg/kg p. o.) musí byť interpretovaný ako účinná výpoveď.

Toto je tým podivuhodnejšie, keď sa v ďalšom testovacom systéme, v ktorom za využitie inhibície acetylcholinesterázy dezoxypeganínom boli kompenzované cholinergické deficity pamäti kryš s čiastočne narušenými dráhami centrálného cholinergického vedenia, ukázala jasná lineárna závislosť pri rovnakom rozsahu dávkovania, ktorá pri orálnej dávke 7,5 mg/kg štatisticky ešte významná nebola a pri 22,5 mg/kg svoju najvyššiu hodnotu ešte nedosiahla. Z toho sa dá odvodiť, že efekt, pozorovaný v teste plávania, dosahuje svoje maximum pri zlomku onoho dávkovania, ktoré sa vyžaduje pre maximálnu aktivizáciu cholinergického systému, s čím sa podľa doterajšieho stavu vedy nedalo počítať.

Dezoxypeganín teda v osvedčenom zvieracom modeli depresie pôsobí antidepresívne, resp. psychomotoricky aktívne, a to v maximálnom stupni už pri dávke, ktorá za inak porovnateľných podmienok v modeli správania cholinergickej kompenzácie vykazuje ešte absolútne suboptimálny účinok.

Dezoxypeganín je preto potenciálne vhodný ako antidepresívum.

Podávanie dezoxypeganínu sa môže uskutočňovať orálne alebo parenterálne. Na orálne podávanie môžu byť použité známe aplikačné formy ako tablety, dražé, kapsuly, pastilky. Okrem toho prichádzajú do úvahy i kvapalné alebo polotekuté aplikačné formy, napríklad ako nápojové roztoky, pričom účinná látka existuje ako roztok alebo suspenzia. Ako rozpúšťadlo alebo suspendačný prostriedok môžu byť používané voda, vodné prostredia alebo farmakologicky neškodné oleje (rastlinné alebo minerálne oleje). Liečivá obsahujúce dezoxypeganín sa formulujú výhodne ako depotné lieky, ktoré sú schopné túto účinnú látku predávať do organizmu po dlhší čas kontrolovaným spôsobom.

Okrem toho ďalej môže byť dezoxypeganín podľa vynálezu podávaný i rektálne (napríklad zavádzaním čapíkov), inhalačne (vdychovaním aerosólov s definovanou koncentráciou a veľkostným rozdelením častíc), transdermálne (pomocou náplastí obsahujúcich účinnú látku, vtieraných roztokov, gélov atď.), transmukozálne (v zmysle resorpcie ústnou a nosnou sliznicou, pričom účinná látka sa v ústnej dutine uvoľňuje roztokom v slinách alebo je vnašaná vstrekanými roztokmi do nosa a podobne), prostredníctvom implantovaných nádrží (ktoré uvoľňujú účinnú látku pasívne-osmoticky alebo riadene pomocou minipump a pod.) intravenóznou, intramuskulárnou alebo subkutánnou injekciou a intracerebroventrikulárne.

Na podávanie dezoxypeganínu podľa vynálezu môžu byť v súvislosti s parenterálnou aplikáciou zvlášť výhodné transdermálne alebo transmukozálne aplikačné formy, hlavne lepidlo transdermálne terapeutické systémy (náplasti s účinnou látkou), ako sú špeciálne pre dezoxypeganín opisované v DE-A 199 06 997. Tie umožňujú predávať ošetrovanému pacientovi účinnú látku kontrolovaným spôsobom po dlhší čas cez kožu.

5 Podľa vynálezu môže byť dezoxypeganín na ošetrovanie používaný tak vo forme svojej voľnej bázy, ako tiež ako adičná soľ s kyselinou. Ako soli sú preferované hydrochlorid dezoxypeganínu a hydrobromid dezoxypeganínu. Okrem toho môžu byť používané tiež soli iných farmakologicky prijateľných kyselín, napr. citrát, tartrát alebo acetát.

10 Prípravky, ktoré sa podľa predloženého vynálezu používajú na podávanie dezoxypeganínu, môžu obsahovať jednu alebo viacero z nasledujúcich prísad:

- antioxidanty, synergisty, stabilizátory;
- konzervačné prostriedky;
- zvyrazňovače chuti;
- farbivá;
- 15 - rozpúšťadlá, rozpúšťanie sprostredkujúce prostriedky;
- tenzidy (emulgátory, solubilizátory, zmáčadlá, odpeňovače);
- látky ovplyvňujúce viskozitu a konzistenciu, alebo tvorbu gélu;
- urýchľovače resorpcie;
- adsorpčné prostriedky, zvlhčovadlá, antiadhezívne prostriedky;
- 20 - ovplyvňovače rozpadu a rozpúšťania, plnivá (nastavovadlá), peptizátory;
- spomaľovače uvoľňovania.

Toto vymenovanie nie je obmedzujúce. Do úvahy prichádzajúce fyziologicky neškodné substancie sú odborníkovi známe.

25 Dezoxypeganín sa aplikuje predovšetkým v liekovom prípravku, ktorý obsahuje účinnú látku v podieloch od 0,1 až 90 hmotn. %, prednostne zvlášť v podieloch od 2 do 20 hmotn. %, počítané pritom ako voľný dezoxypeganín. Podľa vynálezu používané liekové prípravky obsahujúce dezoxypeganín môžu nad to obsahovať prísady ako pomocné látky, nosiče a/alebo stabilizátory v množstvách odborníkovi známych. Denná aplikovaná dávka leží predovšetkým v rozsahu od 0,1 až 100 mg, hlavne potom od 10 do 50 mg. Nastavuje sa príslušne v závislosti od individuálnych predpokladov.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35 1. Použitie dezoxypeganínu ako voľnej bázy alebo ako adičnej soli s kyselinou na výrobu liekového prípravku na liečenie klinickej depresie.

2. Použitie podľa nároku 1, kde pri klinickej depresii ide o terapiu refraktérnej depresie.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, kde pri depresii ide o depresiu v spojení s demenciou.

4. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde pri depresii ide o depresiu v spojení s abúзом návykových alebo omamných prostriedkov.

40 5. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde pri abúze návykových prostriedkov ide o abúzus alkoholu a/alebo nikotínu.

6. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 5, kde liekový prípravok obsahuje účinnú látku dezoxypeganín v podieloch od 0,1 až 90 hmotn. %, prednostne od 2 do 20 hmotn. %, počítané ako voľný dezoxypeganín.

7. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde liekový prípravok vykazuje depotný účinok.

45 8. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 7, kde liekový prípravok je orálne aplikovateľný liekový prípravok.

9. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 7, kde liekový prípravok je parenterálne aplikovateľný liekový prípravok.

10. Použitie podľa nároku 1, kde liekový prípravok je transdermálne aplikovateľný liekový prípravok.

50

Koniec dokumentu