



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 533 T2** 2007.06.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 385 513 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 533.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR02/01450**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 735 502.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/087575**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **07.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **06.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.06.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**0105843 27.04.2001 FR**

(73) Patentinhaber:

**Sanofi-Aventis, Paris, FR**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BOURRIE, Bernard, F-34980 Saint Gely du Fesc,  
FR; CASELLAS, Pierre, F-34090 Montpellier, FR;  
DEROCQ, Jean-Marie, F-34570 Murviel les  
Montpellier, FR**

(54) Bezeichnung: **PYRIDOINDOLONDERIVATE UND ANTIKREBSMITTEL ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MI-  
SCHUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

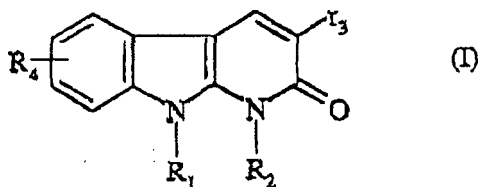
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Kombinationen von Pyridoindolonderivaten mit Antikrebsmitteln und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

**[0002]** In der US-A-5,880,126 werden Pyridoindolonderivate mit anderer Struktur beschrieben, die als Antiinflammatorika und zur Behandlung von Leukämie verwendet werden können.

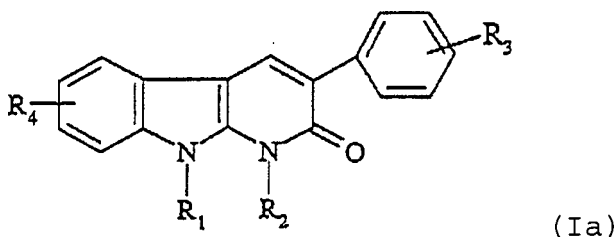
**[0003]** Bei den bei der vorliegenden Erfindung verwendbaren Pyridoindolonderivaten handelt es sich um Verbindungen der Formel:



worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $(CH_2)_3$ -Gruppe bilden;
- $R_3$  entweder für eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Thienylgruppe steht;
- $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

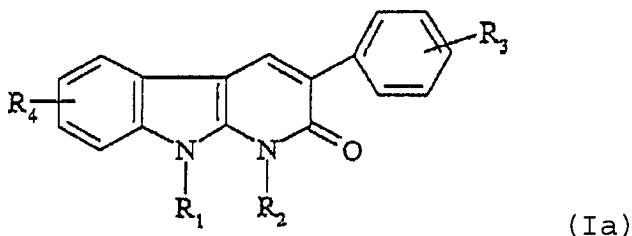
**[0004]** Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel (I), bei denen es sich um Antikrebsmittel handelt, vorteilhaft mit anderen Antikrebsmitteln kombiniert werden können. Bevorzugte Pyridoindolonderivate sind die Verbindungen der Formel:



worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $(CH_2)_3$ -Gruppe bilden;
- $R_3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

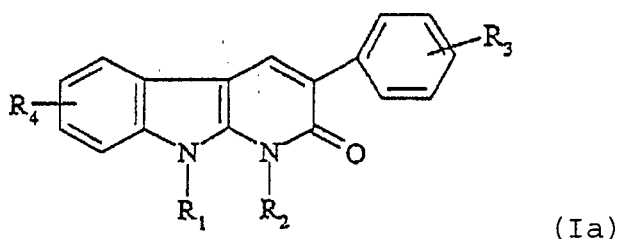
**[0005]** Besonders bevorzugte Pyridoindolonderivate sind die Verbindungen der Formel:



worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

**[0006]** Noch weiter bevorzugte Pyridoindolonderivate sind die Verbindungen der Formel:



worin:

- R<sub>1</sub> für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- R<sub>2</sub> für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- R<sub>3</sub> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- R<sub>4</sub> für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

**[0007]** Beispiele für erfindungsgemäße Pyridoindolonderivate sind:

- 6-Chlor-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;  
Kp. = 178,5–179,5°C;
- 3-(4-Methoxyphenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;  
Kp. 166–167°C;
- 1,6,9-Trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;  
NMR (200 MHz): 2,6 ppm: s: 3H; 4,1 ppm: s: 3H; 4,2 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,4–7,9 ppm: m: 4H; 8,3 ppm: d: 1H; 8,7 ppm: s: 1H.
- 1,6,9-Trimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;  
Fp. = 198–199°C;
- 1,6-Dimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on.  
NMR (200 MHz): 2,5 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,3–7,5 ppm: m: 4H; 7,75 ppm: d: 2H; 7,8 ppm: s: 1H; 8,4 ppm: s: 1H; 11,8 ppm: s: 1H.

**[0008]** Die Verbindungen der Formel (I) werden nach dem Verfahren gemäß FR 97 08409 hergestellt.

**[0009]** Die Verbindungen der Formel (I) wurden in vitro an einer humanen Brustkrebszelllinie geprüft, nämlich der Linie MDA-MB-231, die von der American Type Culture Collection erhältlich ist (Referenz HTB26).

**[0010]** Die Evaluierung der antiproliferativen Wirkung erfolgt gemäß J. M. Derocq et al., FEBS Letters, 1998, 425, 419–425: nach 96 Stunden Inkubation einer Verbindung der Formel (I) wird der Einbaugrad von [3H]Thymin in die DNA der behandelten Zellen gemessen. Der IC<sub>50</sub>-Wert ist als diejenige Konzentration definiert, die die Zellproliferation um 50% inhibiert.

**[0011]** Die Verbindungen der Formel (I) haben im allgemeinen einen IC<sub>50</sub>-Wert von weniger als 10 µM gegenüber der Linie MDA-MB-231.

**[0012]** Die Verbindungen der Formel (I) wurden auch an einer anderen humanen Brustkrebszelllinie, die als multiresistente MDR-Linie (MDR = multi-drug-resistant) bezeichnet und MDA-A<sub>1</sub> genannt wird getestet. Diese Linie wird von E. Collomb, C. Dussert und P. M. Martin in Cytometry, 1991, 12(1), 15–25, beschrieben.

**[0013]** Der diese Linie charakterisierende Begriff "multiresistent" bedeutet, daß die Linie gegenüber gängigen Chemotherapie-Arzneistoffen im allgemeinen und insbesondere gegenüber Antimitotika natürlichen Ursprungs, wie Paclitaxel, Vincristin und Vinblastin, wenig empfindlich ist.

**[0014]** Die Verbindungen der Formel (I) haben im allgemeinen einen IC<sub>50</sub>-Wert von weniger als 10 µM gegenüber der multiresistenten Linie MDA-A<sub>1</sub>.

**[0015]** Somit inhibieren die Verbindungen der Formel (I) die Proliferation von Tumorzellen einschließlich der Proliferation von Zellen, die Multiresistenz zeigen.

**[0016]** Einige Verbindungen der Formel (I) wurden auch in vivo an einem Xenograft-Modell von subkutan in immundefiziente SCID-Mäuse (SCID = Severe Combined Immuno Deficiency) implantierten humanen Tumoren beurteilt.

**[0017]** Die Behandlung der Tiere mit einer Verbindung der Formel (I) wird 6 bis 7 Tage nach der Implantation

begonnen, wenn der Tumor eine Tumormasse von ungefähr 60 mg erreicht hat. Die Verbindung wird dann gelöst in einem Lösungsmittel auf oralem Weg verabreicht.

**[0018]** Die Antitumorwirkung wird beurteilt, wenn die durchschnittliche Tumormasse bei den nur mit Lösungsmittel behandelten Kontrolltieren etwa 1000 mg erreicht: man bestimmt das Verhältnis T/C, wobei T für das durchschnittliche Gewicht der Tumore bei den behandelten Tieren steht und C für das mittlere Gewicht der Tumore bei den Kontrolltieren steht. Ein T/C-Verhältnis  $\leq 42\%$  wird als Indikator für eine signifikante Antitumorwirkung gemäß Stuart T et al. in J. Med. Chem., 2001, 44 (11), 1758–1776, erachtet. Bei einer verabreichten Tagesdosis zwischen 50 und 300 mg/kg ergaben einige Verbindungen der Formel (I) ein T/C-Verhältnis von weniger als 20%.

**[0019]** Die antiproliferativen Wirkungen der Kombination von einer Verbindung der Formel (I) mit einem anderen Antikrebsmittel wurden an der Linie MDA-A<sub>1</sub>, der oben angesprochenen "multiresistenten" Linie, nach der angegebenen Technik (J. M. Derocq et al.) bestimmt. Der für das Antikrebsmittel alleine erhaltene IC<sub>50</sub>-Wert wurde mit dem für die Kombination des gleichen Antikrebsmittels mit einer Verbindung der Formel (I) erhaltenen IC<sub>50</sub>-Wert verglichen. Es wurde eine erhebliche Verringerung des IC<sub>50</sub>-Werts beobachtet. Die IC<sub>50</sub>-Werte können für bestimmte Pyridoindolonderivate der Formel (I) in Kombination mit einem anderen Antikrebsmittel um einen Faktor von 2 bis 100 und sogar über 100 kleiner sein.

**[0020]** So wurde beispielsweise der für Paclitaxel alleine erhaltene IC<sub>50</sub>-Wert mit dem für die Kombination von Paclitaxel mit 1,6,9-Trimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on erhaltenen verglichen. Der IC<sub>50</sub>-Wert ist je nach der Einsatzkonzentration von 1,6,9-Trimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on um einen Faktor von 14 bis 100 kleiner.

**[0021]** Die Ergebnisse der Tests zeigen einen synergistischen Effekt und eine Potenzierung der antiproliferativen Wirkungen der Bestandteile der erfindungsgemäßen Kombinationen.

**[0022]** Erfindungsgemäß werden die Verbindung bzw. Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit einem (oder mehreren) Antikrebswirkstoff(en) verabreicht. Bei den Wirkstoffen kann es sich insbesondere um Antitumorverbindungen handeln, wie Alkylierungsmittel, Alkylsulfonate (Busulfan), Dacarbazin, Procarbazin, Stickstofflose (Chlormethin, Melphalan oder Chlorambucil), Cyclophosphamid oder Ifosfamid; Nitroseharnstoffe, wie Carmustin, Lomustin, Semustin oder Streptozocin; antineoplastische Alkaloide, wie Vincristin oder Vinblastin; Taxane, wie Paclitaxel; antineoplastische Antibiotika, wie Actinomycin; Intercalationen, antineoplastische Antimetabolite; Folat-Antagonisten, Methotrexat; Purinsyntheseinhibitoren; Purinanaloga, wie Mercaptopurin oder 6-Thioguanin; Pyrimidinsyntheseinhibitoren, Aromataseinhibitoren, Capecitabin, Pyrimidinanaloga, wie Fluorouracil, Gemcitabin, Cytarabin und Cytosinarabinosid; Brequinar; Hormonagonisten und -antagonisten mit Antikrebswirkung einschließlich Tamoxifen; Kinaseinhibitoren, Imatinib; Wachstumsfaktorinhibitoren; bestimmte Antiinflammatorika, die in der Krebsforschung verwendet werden, wie Pentosanpolysulfat, Corticosteroide, Prednison oder Dexamethason; Anti-topoisomerasen, wie Etoposid, Antracycline einschließlich Doxorubicin, Bleomycin, Mitomycin und Methramycin; Metallkomplexe mit Antikrebswirkung, Platinkomplexe, Cisplatin, Carboplatin oder Oxaliplatin; alpha-Interferon, Triphenylthiophosphoramid oder Altretamin; antiangiogene Mittel und Immunotherapie-Adjuvantien.

**[0023]** Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch die Proliferation von Tumorzellen verursacht oder verschlimmert werden, wie primäre oder metastatische Tumore, Carcinome und Krebserkrankungen, insbesondere: Brustkrebs; Lungenkrebs; Dünndarmkrebs, Colonkrebs und Rectumkrebs; Atemwegskrebs, Oropharynxkrebs und Hypopharynxkrebs; Oesophaguskrebs; Leberkrebs, Magenkrebs, Gallengangskrebs; Gallenblasenkrebs, Pankreaskrebs; Harnwegskrebs einschließlich Nierenkrebs und Urotheliumkrebs, Blasenkrebs; Krebserkrankungen des weiblichen Genitaltrakts einschließlich Uteruskrebs, Cervixkrebs, Eierstockkrebs, Choriocarcinom und Trophoblastom; Krebserkrankungen des männlichen Genitaltrakts einschließlich Prostatakrebs, Samenblasenkrebs, Hodenkrebs und Germinalzellenkrebs; Krebserkrankungen der endokrinen Drüsen einschließlich Schilddrüsenkrebs, Hypophysenkrebs und Nebennierenkrebs; Krebserkrankungen der Haut einschließlich Hämangiomen, Melanomen und Sarcomen einschließlich Kaposi-Sarkom; Tumore des Gehirns, der Nerven, der Augen und der Meninge einschließlich Astrocytome, Gliome, Glioblastome, Retinoblastome, Neurinome, Neuroblastome, Schwannome und Meningiome; Tumore, die sich aus hämatopoietischen malignen Tumoren ergeben, einschließlich Leukämien, Chlorome, Plasmacytome, Pilzmycose, Lymphom oder T-Zellenleukämie, non-Hodgkin-Lymphom, maligne Hämopathien und Myelome.

**[0024]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als

Wirkstoff(e) eine therapeutisch wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder eines therapeutisch unbedenklichen Salzes, eines Hydrats oder eines Solvats der Verbindung und eine therapeutisch wirksame Menge eines (oder mehrerer) anderen (anderer) Antikrebswirkstoff(e) sowie einen oder mehrere pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten.

**[0025]** Die Hilfsstoffe werden der pharmazeutischen Form und dem gewünschten Verabreichungsmodus entsprechend unter den üblichen und aus dem Stand der Technik bekannten Exzipienten ausgewählt.

**[0026]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können zur oralen, sublingualen, subkutanen, intramuskulären, intravenösen, topischen, lokalen, intratrachealen, intranasalen, transdermalen oder rektalen Verabreichung oder zur Verabreichung auf einem anderen geeigneten Weg an Tiere und Menschen zur Prävention oder Behandlung der obigen Krankheiten hergestellt werden.

**[0027]** Die obigen Verbindungen der Formel (I) können in Tagesdosen von 0,002 bis 2000 mg pro Kilogramm Körpergewicht des zu behandelnden Säugetiers und vorzugsweise in Tagesdosen von 0,1 bis 300 mg/kg verwendet werden. Beim Menschen kann die Dosis je nach dem Alter des zu behandelnden Subjekts oder der Art der Behandlung (prophylaktisch oder heilend) vorzugsweise von 0,02 bis 10000 mg pro Tag und insbesondere von 1 bis 3000 mg variieren.

**[0028]** Die Antikrebswirkstoffe, mit denen die Verbindungen der Formel (I) kombiniert werden, werden in den üblichen Dosen verwendet.

**[0029]** Zu den geeigneten Verabreichungsformen gehören orale Formen, wie Tabletten, Weich- oder Hartgelatinekapseln, Pulver, Granulate und orale Lösungen oder Suspensionen, Formen zur sublingualen, buccalen, intratrachealen, intraokularen oder intranasalen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Inhalation, Formen zur topischen, transdermalen, subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung, Formen zur rektalen Verabreichung und Implantate. Für die topische Verabreichung kann man die erfindungsgemäßen Kombinationen in Cremes, Gelen, Salben oder Lotionen verwenden.

**[0030]** Der gängigen Praxis entsprechend wird die für jeden Patienten geeignete Dosierung je nach Verabreichungsmodus, Alter, Gewicht und Reaktion des Patienten vom Arzt bestimmt.

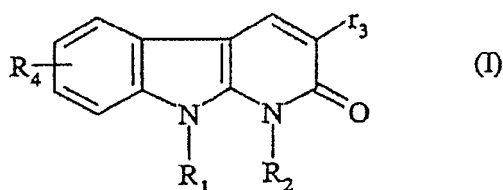
**[0031]** Gemäß einer anderen Ausgestaltung der Erfindung kann man die Verbindung(en) der Formel (I) und einen (oder mehrere) andere(n) Antikrebswirkstoff(e) für die Behandlung von Krankheiten, die durch die Proliferation von Tumorzellen verursacht oder verschlimmert werden, gleichzeitig, nacheinander oder zeitlich verschieben verabreichen.

**[0032]** Die erfindungsgemäßen Kombinationen können in Form eines Kits vorliegen, das zum einen mindestens eine Verbindung der Formel (I) und zum anderen einen (oder mehrere) andere(n) Antikrebswirkstoff(e) enthält.

**[0033]** Gemäß einer anderen ihrer Ausgestaltungen betrifft die Erfindung auch eine Behandlung von Krankheiten, die durch die Proliferation von Tumorzellen verursacht oder verschlimmert werden, bei der man einem Subjekt, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem (oder mehreren) anderen Antikrebswirkstoff(en) verabreicht.

## Patentansprüche

1. Kombination von mindestens einer Verbindung der Formel:

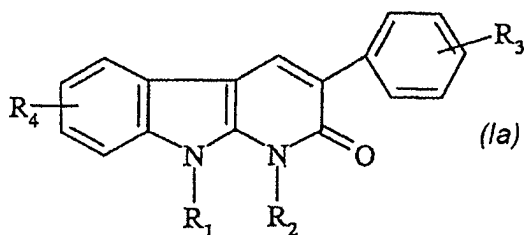


worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $(CH_2)_3$ -Gruppe bilden;

- $r_3$  entweder für eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Thienylgruppe steht;
  - $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- mit einem (oder mehreren) Antikrebswirkstoff(en).

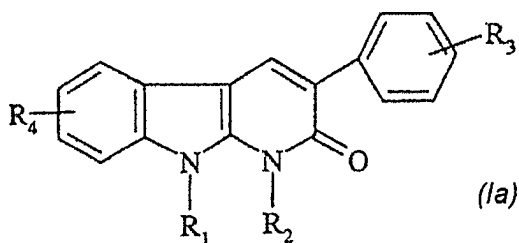
2. Kombination nach Anspruch 1 von mindestens einer Verbindung der Formel:



worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $(CH_2)_3$ -Gruppe bilden;
- $R_3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

3. Kombination nach Anspruch 1 oder 2 von mindestens einer Verbindung der Formel:



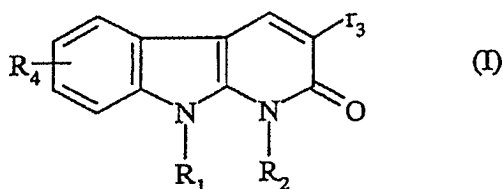
worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;
- $R_4$  für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht.

4. Kombination nach Anspruch 1, in der es sich bei der Verbindung der Formel (I) um eine der nachstehend aufgeführten Verbindungen handelt:

- 6-Chlor-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
- 3-(4-Methoxyphenyl)-1,9-dimethyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6,9-Trimethyl-3-(3-thienyl)-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6,9-Trimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on;
- 1,6-Dimethyl-3-phenyl-1,9-dihydro-2H-pyrido[2,3-b]indol-2-on.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel:

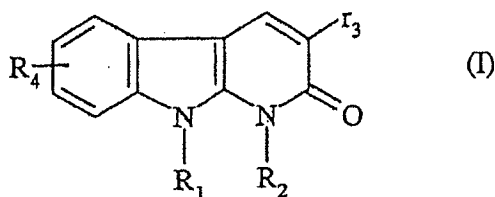


worin:

- $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- $R_2$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- $R_1$  und  $R_2$  gemeinsam eine  $(CH_2)_3$ -Gruppe bilden;
- $r_3$  entweder für eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Thienylgruppe steht;

– R<sub>4</sub> für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;  
in Kombination mit einem (oder mehreren) Antikrebswirkstoff(en) und einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

6. Kit zur Behandlung der Proliferation von Tumorzellen, enthaltend zum einen mindestens eine Verbindung der Formel:



worin:

- R<sub>1</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht;
- R<sub>2</sub> für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht oder
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gemeinsam eine (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe bilden;
- I<sub>3</sub> entweder für eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Thienylgruppe steht;
- R<sub>4</sub> für ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methyl- oder Methoxygruppe steht;

und zum anderen eine (oder mehrere) Antikrebswirkstoff(e);  
wobei diese Verbindungen in getrennten Kompartimenten vorliegen und zur gleichzeitigen, aufeinanderfolgenden oder zeitlich versetzten Verabreichung vorgesehen sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen