

(19)



**EESTI VABARIIK**  
PATENDIAMET

(11) **EE 03204 B1**(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/44**(12) **PATENDIKIRJELDUS**

(21) Patenditaotluse number: <b>P 199400160</b>	(73) Patendiomanik: <b>Asta Medica Aktiengesellschaft</b> <b>An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, DE</b>
(22) Patenditaotluse esitamise kuupäev: <b>25.10.1994</b>	(72) Leiutise autorid: <b>Michael Schwarz</b> <b>Wortbergrode 13, D-45149 Essen, DE</b> <b>Gabriela Pergande</b> <b>Elisabethenstrasse 38, D-63071 Offenbach, DE</b> <b>Jürgen Engel</b> <b>Erlenweg 3, D-63755 Alzenau, DE</b> <b>Bernd Nickel</b> <b>Alleestrasse 35, D-64367 Mühlthal, DE</b> <b>Heinz Ulrich</b> <b>Bayernstrasse 2, D-63843 Niedernberg, DE</b> <b>Stefan Szelenyi</b> <b>Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig, DE</b>
(30) Prioriteediandmed: <b>17.08.1993</b> <b>DE 4327516</b>	
(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: <b>25.10.1994</b>	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: <b>15.02.1996</b>	
(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: <b>16.08.1999</b>	(74) Patendivolinik: <b>Juta-Maris Uustalu</b> <b>OÜ Lasvet, Lai 10, 10133 Tallinn, EE</b>

(54) **Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks**

(57) Flupirtiini NMDA antagonistlik toime võimaldab valmistada ravimeid tserebraalse isheemia, neurodegeneratiivsete haiguste, traumaatiliste pea- ja seljaajukahjustuste, epileptiliste hoogude ja teiste haiguste raviks.

(57) The NMDA-antagonistic effect of flupirtine permits the preparation of medicaments for the treatment of cerebral ischemia, neurodegenerative disorders, traumatic brain and bone marrow damage, epileptic attacks and other illnesses.

**TOIMEAINE FLUPIRTIINI KASUTAMINE RAVIMI  
VALMISTAMISEKS**

5 Flupirtiin (Katadolon®) on uus tsentraalselt toimiv mitte-  
opiaatne analgeetikum (V. Jakovlev, R. D. Sofia, U. Achter-  
rath-Tuckermann, A. von Schlichtegroll, K. Thiemer, *Arzneim.-*  
*Forsch. / Drug Res.* 35 (I), 30 (1985); B. Nickel, A. Herz, V.  
Jakovlev, U. Tibes, *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 35 (II), 1402  
10 (1985)). Oma tsentraalanalgeetilist toimet avaldab flupirtiin  
opiaat/opioidanalgeetikumidest erinevate toimemehhanismide  
kaudu (B. Nickel, *Postgrad. med. J.* 63 (Suppl. 3), 19 (1987);  
I. Szelenyi, B. Nickel, H. O. Borbe, K. Brune, *Br. J. Pharma-*  
*col.* 143, 89 (1989)). Elektrofüsioloogiliste uuringutega on  
15 näidatud, et flupirtiin võib nii supraspinaalsel kui ka spi-  
naalsel tasandil notsitseptiivsesse protsessi otsustavalt va-  
hele segada (K. H. Carlsson, *I. Jurna, Eur. J. Pharmacol* 143,  
89 (1987); H. Bleyer, K. H. Carlsson, H. J. Erkel, *I. Jurna,*  
*Eur. J. Pharmacol* 151, 259 (1988); B. Nickel, A. Aledter,  
20 *Postgrad Med. J.* 63 (Suppl. 3), 41 (1987)). Senini kasutati  
flupirtiini liikumiseldite haiguste põhjustatud ägedate va-  
lude raviks. Edaspidi võeti flupirtiin edukalt kasutusele när-  
vivalude, vähihaigustega kaasnevate valude, vasomotoorsete va-  
lude ja migreenpeavaludega patsientidel, operatsiooni(de)-,  
25 vigastus(t)e-, põletus(t)e-, söövitust)ejärgsete valude, düs-  
menorröa ja hambavalu korral. Need näidustused ja kasutatavad  
annused on toodud erialases informatsioonis (Katadolon®, Mono-  
analgeetikum, wissenschaftlicher Prospekt, zweite überarbeitete  
Auflage 04/1992, Herausgeber ASTA Medica AG). Flupirtiinist ja  
30 mittesteroidsetest põletikuvastastest ainetest kombineeritud  
ravimeid kirjeldab patent EP 189 788. Nende näidustuste kor-  
ral on eeliseks see, et flupirtiinil on mitte ainult analgee-  
tiline, vaid ka lihaseid lõõgastav toime, nagu seda on kir-  
jeldatud patenditaotluses DE-OS 41 22 166.4.

35

Keemiliselt on flupirtiini korral tegemist 2-amino-3-etüül-  
etoksükarbonüülamino-6-[5-fluorobensüül]aminopüridiinmaleaa-  
diga. Flupirtiini ja selle farmatseutiliselt kasutatavate  
soolade sünteesi kirjeldatakse patentides EP 160 865 ja EP

199 951. Flupirtiinmaleaadil on keemiline struktuur, mis ei luba seda paigutada senituntud analgeetilisel toimivate ravimite hulka. Flupirtiin on värvitu kristalne peaaegu lõhnatu pulber, nõrgalt kibehapuka maitsega, vees ainult mõõdukalt lahustuv. Flupirtiini analgeetiline toime on tõestatud erinevate loomkatsetega, valumudelites mehaanilise (Haffneri test), termilise (kuumplaaditest), elektrilise (elektrovalutest, hambasäsi ärritamine), keemilise (Writhingi test) ja keemilis-mehaanilise (Randalli-Selito test) ärritamise teel hiirel, rottil ja koeral. Muu informatsioon monoanalgeetikumi flupirtiini toime ja kõrvaltoimete kohta sisaldub teaduslikus prospektis (Katadolon®, Monoanalgetikum, wissenschaftlicher Prospekt, zweite überarbeitete Auflage 04/1992, Herausgeber ASTA Medica AG).

15

Farmakoloogilised uuringud näitavad, et flupirtiinil on nii spinaalne kui ka supraspinaalne toimepunkt. Blokaadikatsed antagonistidega on näidanud, et flupirtiini antinotsitseptiivse toime vahendamisel ei tule arvesse ei serotoniinergiline ega ka opioidne süsteem. Flupirtiini põhjustatud analgeesia teostumisel on kõige tõenäolisem alanevate noradrenergiliste valumoduleerivate närvikulglate osavõtt (I. Szelenyi, B. Nickel, H. O. Borbe, K. Brune, Br. J. Pharmacol. (1989), 97, 835-842), olgugi et flupirtiinil pole sidemeafiinsust  $\alpha_1$ - või  $\alpha_2$ -adrenoretseptorite suhtes (B. Nickel et al., Br. J. Pharmacol. (1989) 97, 835).

Flupirtiini opiaatidega sarnase toimemehhanismi vastu räägib puuduv afiinsus rotiaju opiaatretseptorite suhtes. Nende tulemuste alusel on flupirtiinil opiaatidele vastav toimemehhanism välistatud. Niisama vähe on täheldatavad taluvus ja sõltuvus.

Flupirtiini lihaseid lõõgastava toime uurimisel rotil leiti nüüd üllatusena, et flupirtiini toimet on võimalik pärssida ekstsitatoorse aminohappe N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) abil. Tulemused viitavad sellele, et flupirtiin toimib vähemalt

osaliselt NMDA vahendatud ärrituse pärssimise kaudu. Seega avaneb võimalus kasutada flupirtini kui ekstsitatorsete aminohapete antagonistide ekstsitatorsete aminohapete vahendatud haiguste, nagu näiteks tserebraalne isheemia, neurodegenera-  
5 tiivsed haigused ja epileptilised hood, raviks.

#### KATSETE KIRJELDUS

*In vivo* katsed viidi läbi rottidega. Isased Wistar-rotid ke-  
10 hamassiga 250-280 g tuimastati uretaani (400 mg/kg i.p.) ja  $\alpha$ -kloraloosiga (80 mg/kg i.p.). Hoffmanni refleksi (H-reflek-  
si) esilekutsumiseks stimuleeriti sääreluunärvi transkutaanse  
nõelelektroodiga (üksikud ristkülikimpulsid kestusega 0,2 ms  
kaks korda refleksiläve ületava ärritustugevusega). EMG kon-  
15 taktidena kasutati tallalihastega ühendatud ühte paari kutaan-  
seid klamberelektroode.

Sääreluunärvi elektriline stimuleerimine nõrga ärritustugevu-  
sega tekitab inimesel H-refleksiga sarnase vastusrefleksi,  
20 mis liigitatakse spinaalsete alfa-motoneuronite monosünaptili-  
seks ekstsitatsiooniks, eelkõige primaarsete aferentsete li-  
haste närvilõpmete tõttu. Koos kasvava ärritustugevusega eel-  
neb H-refleksile teine, lühema latentsiga EMG-laine, nn M-lai-  
ne, mis tuleneb alfa-motoneuronite aksonite otsesest ärritami-  
25 sest. Kümme järjestikust vastusrefleksi saadi arvutiprogrammi  
abil nii enne (kontroll) kui ka pärast lahusti või erinevate  
ainete intraperitoneaalset või intratekaalset süstimist. M-  
laine ja H-refleksi suurus määrati piigist piigini amplituu-  
dide mõõtmise teel.

30

Selleks, et esile kutsuda fleksorrefleksi, stimuleeriti üht  
tagakäppa ühe paari peente subkutaansete nõelelektroodidega  
(5 järjestikust ristkülikimpulssi ärritussagedusega 500 Hz,  
iga kord kestusega 0,2 ms ja kolm korda refleksiläve ületava  
35 ärritustugevusega). EMG kontaktidena kasutati samapoolse sää-  
reluunärviga ühendatud ühte peente nõelelektroodide paari.  
Seitse järjestikust EMG-vastust siluti, tulemus saadi arvuti

abil nii enne kui ka pärast lahusti või ainete intraperitoneaalset või intratekaalset süstimist. Fleksorrefleksi suurus tehti kindlaks refleksikõvera ja põhijoone vahele jääva pindala järgi.

5

Kõikide refleksiuringute korral esitati mõõtmistulemused pärast lahusti või ainete süstimist protsentides kontrollväärtuse suhtes enne süstimist. Statistiline analüüs viidi läbi Mann-Whitney U-testi abil.

10

Intratekaalse süstimise jaoks pandi rottidele polüetüleenkateeter (PE10). Atlantooktsipitaalne membraan paljastati ja lõigati ettevaatlikult keskjoone piirkonnas lõhki. Kateeter viidi spinaalkanalisse ja teravik lükati edasi seljaaju nim-  
15 mepiirkonda. Lahustit või ainet süstiti 5  $\mu$ l infusioonikiirusega 1  $\mu$ l minutis. Järgnevalt süstiti veel lisaks 10  $\mu$ l lahustit, et kindlustada kogu ainekoguse sattumine kateetrist spinaalkanalisse.

20 Pärast katsete läbiviimist tehti kateetriteraviku täpne asukoht kindlaks 2% Evansi sinise süstimisega kateetri kaudu.

Flupirtiin (ASTA Medica AG, Saksamaa), johimbiinhüdrokloriid (Sigma Chemicals, USA) ja prasosiin (RBI, USA) lahustati füsioloogilises keedusoolalahuses. NMDA (Sigma), bikukulliinmetiodiid (Sigma), 6,7-dinitrokinoksaliin-2,3-dioon (DNQX) (RBI, USA) ja ATPA (heatahtlikult dr Turski poolt meie käsutusse antud; Schering, Saksamaa) lahustati väikeses koguses 1 M NaOH lahuses ja mahtu täiendati keedusoolalahusega. Faklofeen (Tocris, Suurbritannia) lahustati 0,2 N HCl lahuses ja viidi lõp-  
30 liku mahuni samuti keedusoolalahusega.

Flumaseeniil (heatahtlikult prof Haefely poolt meie käsutusse antud; Hoffmann-La-Roche, Šveits) lahustati Tween 80-s ja des-  
35 tilleritud vees. Kõikide lahuste pH reguleeriti väärtusele 7,2-7,4.

- Sel ajal kui lahusti intraperitoneaalne süstimine ei mõjustanud monosünaptilist H-refleksi ega polüsünaptilist fleksorrefleksi, vähendas süstemaatiline flupirtiini lisamine annustes 1 kuni 10 mg kehamassi kg kohta fleksorrefleksi sõltuvalt annuse suuruselt (joonised 1 kuni 3). Flupirtiini toime saabus 10 minuti jooksul, oli maksimaalne 10 kuni 30 minutit pärast süstimist ja kestis sõltuvalt annusest 20 kuni 60 minutit.
- 10 Vastupidiselt sellele oli H-refleks flupirtiinist sõltumatu. Isegi suurim annus flupirtiini (10 mg kg kohta), mis vähendas fleksorrefleksi ligikaudu 50% algväärtusest, ei avaldanud toimet H-refleksile (joonis 3).
- 15 Flupirtiini erinev toime fleksorrefleksile ja H-refleksile leidis kinnitust ka pärast intratekaalset manustamist. Pärast intratekaalset manustamist annustes 33-330 nmol vähendas flupirtiini fleksorrefleksi sõltuvalt annuse suuruselt H-refleksi mõjustamata (joonis 4). Toime saabus samuti 10 minuti jooksul ja kestis sõltuvalt valitud annusest 40-60 minutit (joonis 5). Lahusti intratekaalne süstimine ei mõjustanud ei fleksor- ega H-refleksi. M-lainet ei muutnud ei lahusti lisamine ega flupirtiini süstimine. See näitab valitud preparaadi stabiilsust.
- 25 Loomfarmakoloogilised andmed leidsid kinnitust inimefarmakoloogiliste refleksiuringute raames. Ka inimesel (p.o. manustamine) vähendab flupirtiini ainult fleksorrefleksi, sel ajal kui H-refleks jääb mõjustamata.
- 30 Selleks, et saada ettekujutust, kas GABA, noradrenaliini või ekstsitatoorsete aminohapete transmissioonimuutused osalevad flupirtiini lihaseid lõõgastavas toimes, uurisime erinevate retseptoreid agonistide või antagonistidena mõjustavate ainete toimet flupirtiini lihaseid lõõgastavale toimele. Depressoorset toimet fleksorrefleksile pärast flupirtiini (165 nmol) intratekaalset manustamist ei mõjustanud ei GABA<sub>A</sub>-antagonisti bikukulliini (1 nmol), GABA<sub>B</sub>-antagonisti faklofeeni (100 nmol)
- 35

(joonis 6),  $\alpha_1$ -antagonisti prasosiini (10 nmol) (joonis 7) ega ekstsitatoorse aminohappe ATPA ( $\alpha$ -amino-3-hüdroksü-5-tert-üül-4-isoksasoolpropioonhape) (0,1 pmol) (joonis 8), mis kujutab endast ühte potentsiaalset *quisqualat*-retseptori agonisti, 5 koosmanustamine. Flupirtiini toimet ei mõjustanud ka bensodiasepiini antagonisti flumaseeniili intraperitoneaalne süstimine (5 mg/kg) (joonis 9). Flumaseeniili tuli manustada süstemaatiliselt, sest puuduliku vees lahustuvuse tõttu ei olnud seda võimalik intratekaalselt kasutada. Vastupidiselt sellele ta- 10 kistas  $\alpha_1$ - $\alpha_2$ -antagonistide segu johimbiini (10 nmol) (joonis 7) või ekstsitatoorse aminohappe NMDA (0,1 nmol) (joonis 8) koosmanustamine flupirtiini toimet fleksorrefleksile. Bikukulliiini, faklofeeni, prasosiini, ATPA-d, flumaseeniili, johimbiini ja NMDA-d manustati annustes, mis ise ei mõjustanud refleksi 15 suurust (joonised 6-9), olid aga küllaldased iga kord vastustamiseks GABA<sub>A</sub>-agonisti muskimooli,  $\alpha_2$ -agonisti tisanidiini ja NMDA-antagonisti 2-amino-fosfonoheptanoaadi (AP7) ja memantiiini (Schwarz et al., 1992) depressoorset toimet spinaalrefleksidele.

20

Niisiis näitavad katsed, et pärast flupirtiini intraperitoneaalset (1-10 mg/kg kehamassile) ja intratekaalset (33-330 nmol) manustamist vähenevad polüsünaptilised fleksorrefleksid annuse suurusest sõltuvalt, ilma et mõjustataks monosünapti- 25 list H-refleksi.

Ekstsitatoorse aminohappe NMDA koosmanustamine vähendab käesolevates katsetes flupirtiini lihaseid lõõgastavat toimet. Vastavalt esitatud uurimistulemustele kirjeldatakse flupir- 30 tiini toimet muu hulgas ekstsitatoorsete aminohapete transmissiooni pärssimisega. Seejuures on eelkõige takistatud NMDA retseptorite kaudu vahendatud transmissioon.

## JOONISTE KIRJELDUS

35

Joonis 1: Sääreluulihase fleksorrefleks (ülal), mis kutsuti esile tagakäpa elektrilise stimuleerimisega (5 ärritust,

sagedus 500 Hz, kolmekordne refleksilävi) ning H-refleks ja M-laine (all), mis saadi tallalihastelt pärast sääreluunärvi (enne ravimit) elektrilist stimuleerimist (üksikärritus, kahekordne refleksilävi) ja 20 minutit pärast flupirtiini intraperitoneaalset süstimist annuses 10 mg/kg. Andmed ärritusviiside kohta on märgitud nooltega.

Joonis 2: Lahusti või flupirtiini erinevate annuste intraperitoneaalse süstimise järgne toime fleksorrefleksi suurusele ajaliselt. Abstsisssteljel on süstimise järgne aeg minutites. Ordinaatteljel on fleksorrefleksi suurus protsentides vastavast väärtusest enne süstimist (keskväärtused  $\pm$  standardviga iga kord 6-8 looma kohta). Usalduspiirid  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  lahusti suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis 3: Flupirtiini (1-10 mg/kg) intraperitoneaalse süstimise toime fleksorrefleksi (ülal) ja H-refleksi (all) suurusele. Suurus on väljendatud protsendina vastavast väärtusest enne süstimist (keskväärtus  $\pm$  standardviga iga kord 6-8 looma kohta). C: lahusti, usalduspiirid  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  lahusti suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis 4: Flupirtiini (33-330 nmol) intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksi (ülal) ja H-refleksi (all) suurusele. Suurus on väljendatud protsendina vastavast väärtusest enne süstimist (keskväärtus  $\pm$  standardviga iga kord 7-10 looma kohta). C: lahusti, annused nmol-des, usalduspiirid  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  lahusti suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis 5: Lahusti või flupirtiini erinevate annuste (33-330 mol) intratekaalse süstimise järgne toime fleksorrefleksi suurusele ajaliselt. Abstsisssteljel on aeg minutites pärast süstimist. Ordinaatteljel on fleksorrefleksi suurus protsentides vastavast väärtusest enne süstimist (keskväärtus  $\pm$  standardviga iga kord 7-10 looma kohta). Usalduspiirid  $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,001$  lahusti suhtes (Mann-Whitney U-test).



- Joonis 6: Bikukulliini (ülal) või faklofeeni (all) ja flupir-  
tiini intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksi  
suurusele, annused nmol-des, usalduspiirid  $**p<0,01$ ,  
 $***p<0,001$  lahusti suhtes (Mann-Whitney U-test).
- 5 Joonis 7: Johimbiini (ülal) või prasosiini (all) ja flupirtiini  
intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksile, annu-  
sed nmol-des, usalduspiirid  $**p<0,01$ ,  $***p<0,001$  lahusti  
suhtes;  $+p<0,05$ ,  $++p<0,01$  flupirtiini suhtes (Mann-Whit-  
ney U-test).
- 10 Joonis 8: NMDA (ülal) või ATPA (all) ja flupirtiini intrate-  
kaalse süstimise toime fleksorrefleksi suurusele, annused  
nmol-des, usalduspiirid  $**p<0,01$ ,  $***p<0,001$  lahusti suh-  
tes;  $+p<0,05$ ,  $+++p<0,01$  flupirtiini suhtes (Mann-Whitney  
U-test).
- 15 Joonis 9: Flumaseeniili intraperitoneaalse süstimise ja flupir-  
tiini intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksi suu-  
rusele. Annused mg/kg (flumaseeniil) ja nmol (flupirtiin).  
Usalduspiirid  $**p<0,01$ ,  $***p<0,001$  (Mann-Whitney U-test).
- 20 Leiutise eesmärgiks on toimeainena flupirtiini sisaldavate ravimite valmistamine kasutamiseks neurodegeneratiivsete ja analoogiliste haiguste korral.

Haigusteks, mis farmakoloogiliste tulemuste põhjal on flupir-  
25 tiiniga ravitavad, on näiteks tserebraalne isheemia, idiopaa-  
tiline Parkinsoni tõbi, toksiliselt või medikamentoosselt põh-  
justatud Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi ja muu geneesiga  
tserebraalse dementsuse sündroomid, Huntingtoni tõbi, hulgi-  
skleroos, amüotroofiline lateraalskleroos, infektsioosselt  
30 põhjustatud neurodegeneratiivsed haigused, nagu näiteks AIDS-  
entsefalopaatia, Jakobi-Creutzfeldti tõbi, punetiste ja her-  
pesviiruste ning borreliooside põhjustatud entsefalopaatiad,  
ainevahetuslik-toksilised neurodegeneratiivsed haigused, nagu  
näiteks hepaatilised, alkohoolsed, hüpokü-, hüpo- või hüper-  
35 glükeemia põhjustatud entsefalopaatiad, samuti lahustite või  
ravimite põhjustatud entsefalopaatiad, mitmesuguse geneesiga  
degeneratiivsed ja isheemilised reetinahaigused, traumaatili-

sed pea- ja seljaajukahjustused, mitmesuguse geneesiga tserebraalsed ülrierutuvussümptoomid, mis tekivad näiteks ravimite, toksiinide, patogeneessete faktorite ja droogide lisandamisel ja/või ärajätmisel, psüühilised ja traumaatilised tserebraalsed ülrierutuvusseisundid, perifeerse närvisüsteemi neurodegeneratiivsed sündroomid, nagu näiteks ainevahetuslikult, medikamentoosselt, toksiliselt või infektsioosselt esile kutsutud polüneuropaatiad ja polüneuriidid, ning on kasutatav ka flupirtiini bronhospasmolüütiline toime.

10

Edaspidi avaneb võimalus kasutada flupirtiini koos parkinsonismivastaste ravimitega, nagu näiteks L-DOPA ja erinevad dopamiinagonistid, kas eraldi või kombineeritud ravimina.

15 Kombineeritud ravimi korral moodustab leiutisekohane annustamine L-DOPA kasutamisel kombinatsioonipartnerina 2-200 mg L-DOPA-t (tahke kombinatsioonina koos benserasiidi või karbidopaga) ja 5-100 mg flupirtiini, dopamiinagonistide, nagu näiteks bromokriptiini kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,5-  
20 10 mg bromokriptiini ja 5-100 mg flupirtiini, lisuriidi kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,05-0,2 mg lisuriidi ja 5-100 mg flupirtiini, pergoliidi kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,01-1 mg pergoliidi ja 5-100 mg flupirtiini, MAO-B-inhibiitori selegiliini kasutamisel 0,1-5 mg selegiliini ja 5-  
25 100 mg flupirtiini.

Flupirtiini võib manustada ka eraldi koos antioksidantide, anti-epileptikumide, verevarustust soodustavate ravimite ja neuroleptikumidega või kombineeritud ravimina.

30

Flupirtiini omadused võimaldavad kasutamist ka neuroleptoanalgeesias kas üksi või teiste neuroleptikumidega. Ravimvormidena tulevad kõne alla näiteks tabletid, filmtabletid, kõvad želatiinkapslid, pehmed želatiinkapslid, briketid, graanulid, dra-  
35 žeed, suposiidid, mikrokapslid, vesi- või õlisuspensioonid, intramuskulaarsed ja intratekaalsed süstelahused ja infusioonilahused veeni kaudu manustamiseks.

Ravimite valmistamiseks on sobivateks sooladeks kõik füsioloogiliselt talutavad flupirtiini soolad. Näitena tulevad kõne alla flupirtiinkloriid, -maleaat, -sulfaat ja -glükonaat. Järgnevad andmed annuste kohta tuginevad alati flupirtiinile  
5 kui alusele. Kui kasutatakse flupirtiini sooli, siis tuleb teha ümberarvestus vastavalt molekulmassile. Flupirtiini on patenditaotluses DE-OS 39 12 292 kirjeldatud meetoditega võimalik üle viia ka retardvormi.

10 Flupirtiini sisaldused leiutisekohastes ravimites on 10-3000 mg, eelistatavalt 20-2000 mg ja eriti eelistatavalt 50-1500 mg. Nimetatud ravimi üksikannuseid võib manustada 1-5 korda päevas, eelistatavalt 1-3 korda, eelkõige 1-2 korda per-  
15 intramuskulaarselt, rektaalselt, intravenoosselt, intratekaalselt või

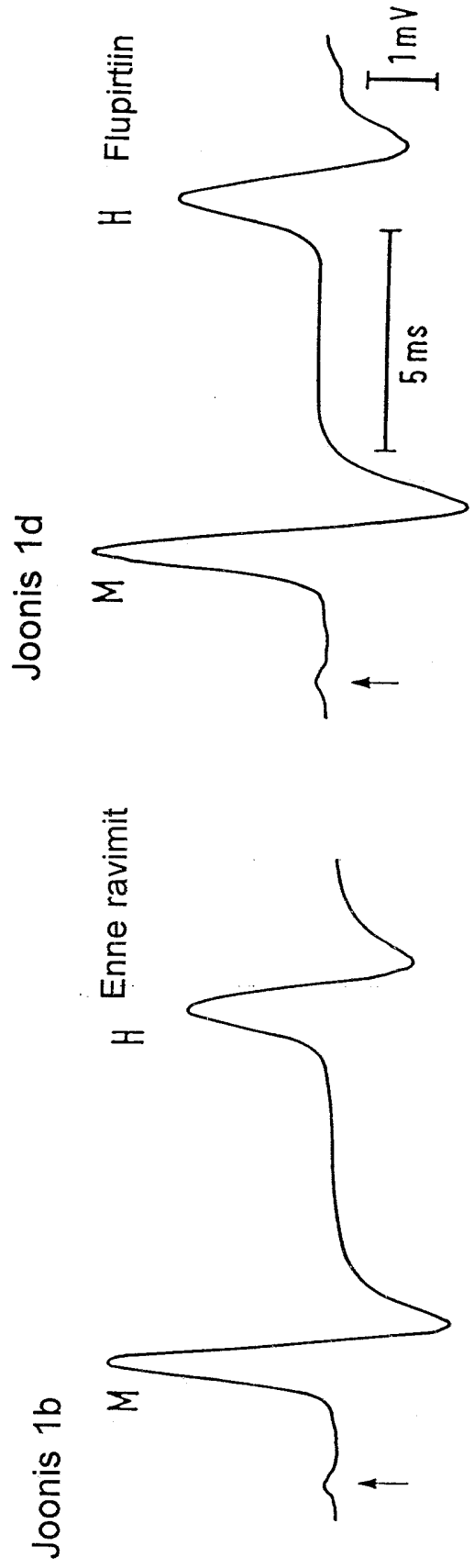
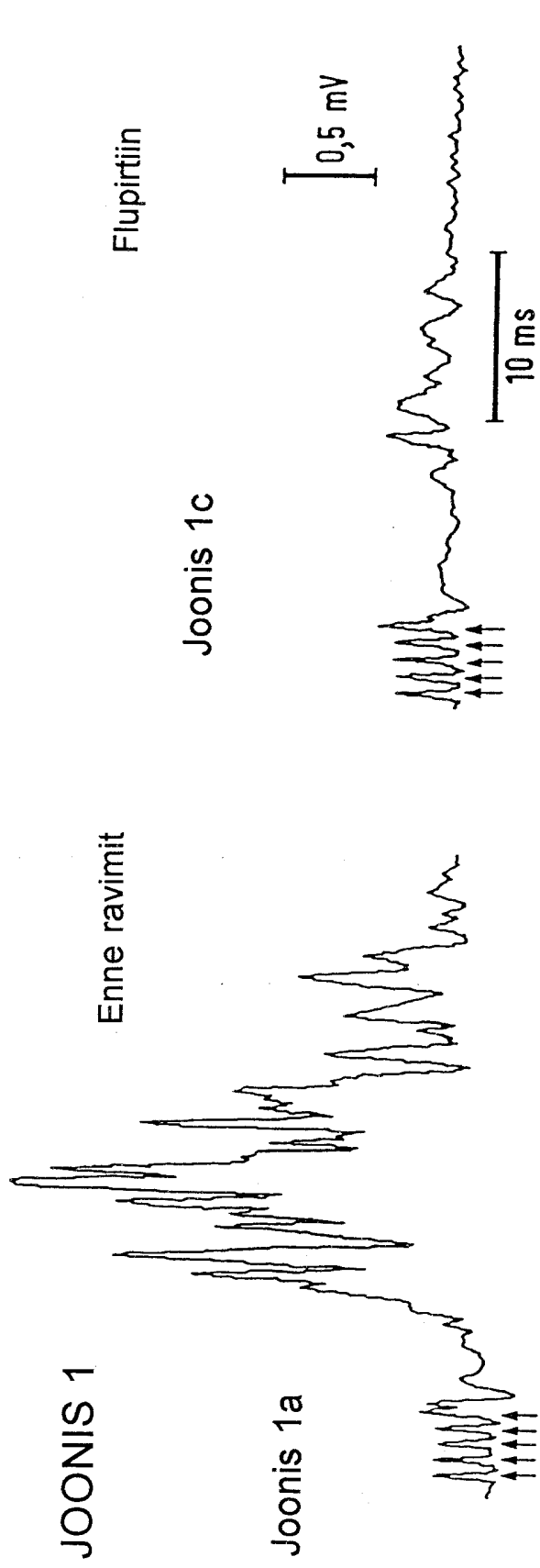
## PATENDINÕUDLUS

1. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks tse-  
5 rebraalse isheemia raviks.
2. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks neu-  
rodegeneratiivsete haiguste raviks.
- 10 3. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks Alz-  
heimeri tõve raviks.
4. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks Hun-  
tingtoni tõve raviks.
- 15 5. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks hul-  
giskleroosi raviks.
6. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks  
20 amüotroofilise lateraalskleroosi raviks.
7. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks in-  
fektsioosselt põhjustatud neurodegeneratiivsete haiguste ra-  
viks.
- 25 8. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks  
ainevahetuslik-toksiliste neurodegeneratiivsete haiguste ra-  
viks.
- 30 9. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks de-  
generatiivsete ja isheemiliste reetinahaiguste raviks.
10. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks  
traumaatiliste pea- ja seljaajukahjustuste raviks.
- 35 11. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks  
tserebraalsete ülierutuvussümptomide raviks.

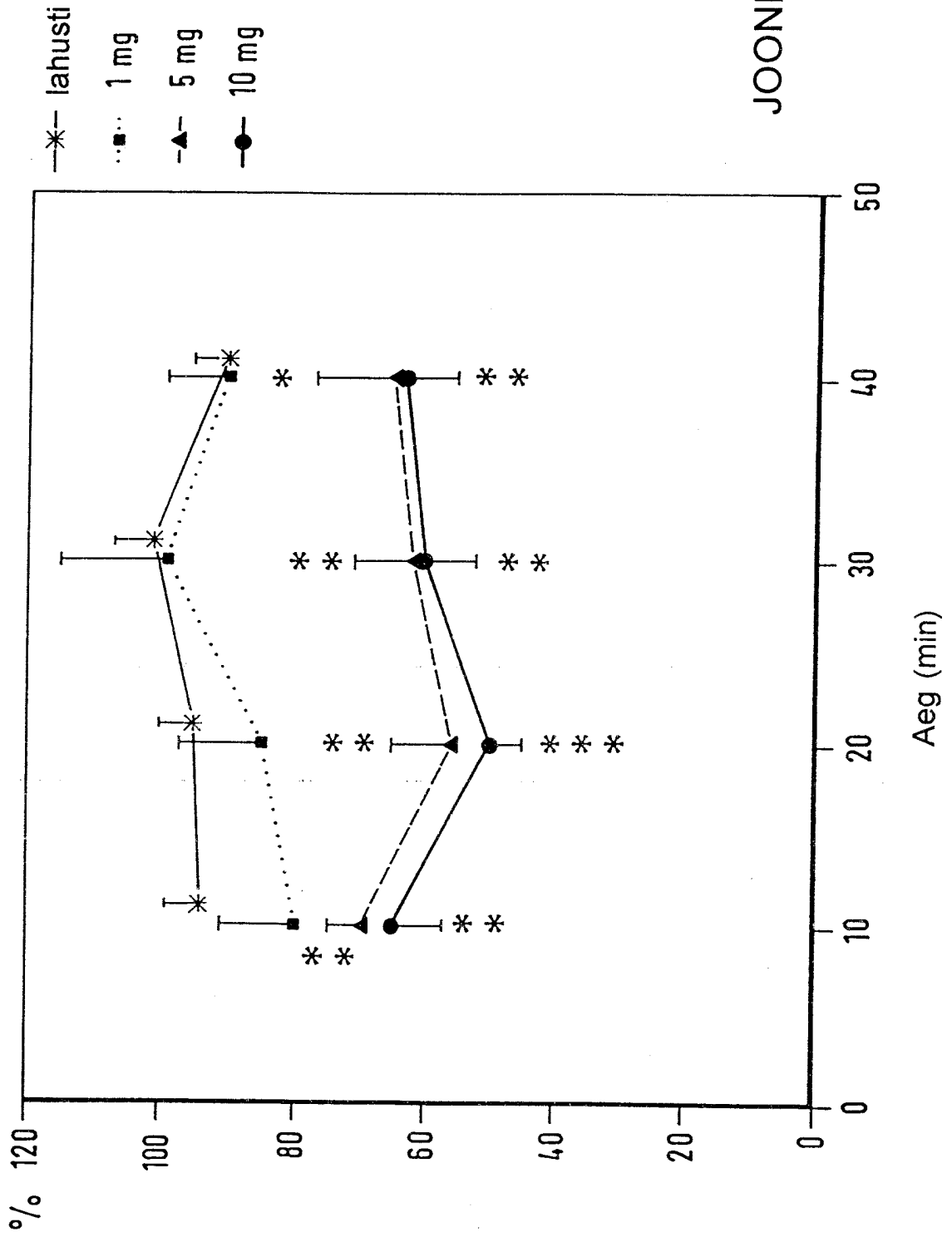
12. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks perifeerse närvisüsteemi neurodegeneratiivsete sündroomide raviks.

5 13. Toimeaine flupirtiini kasutamine ravimi valmistamiseks neuroleptoanalgeesia teostamiseks.

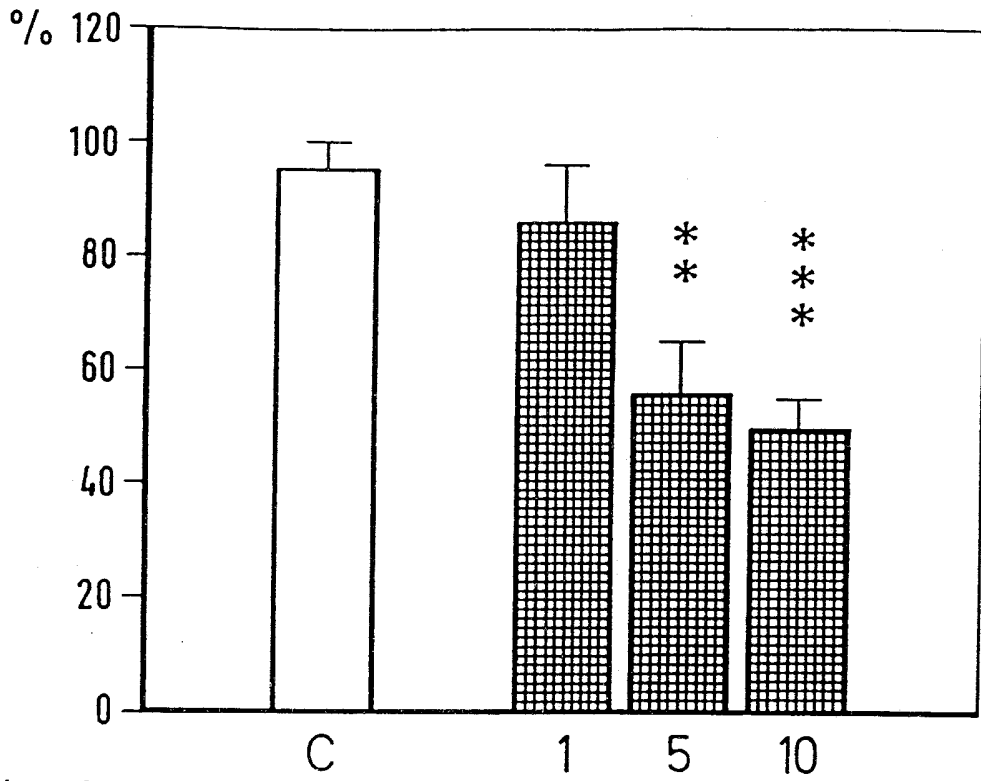
14. Toimeaine flupirtiini kasutamine kombineeritud ravimi valmistamiseks flupirtiinist ja L-DOPA-st ning dopamiinantagonistidest Parkinsoni tõve raviks.  
10



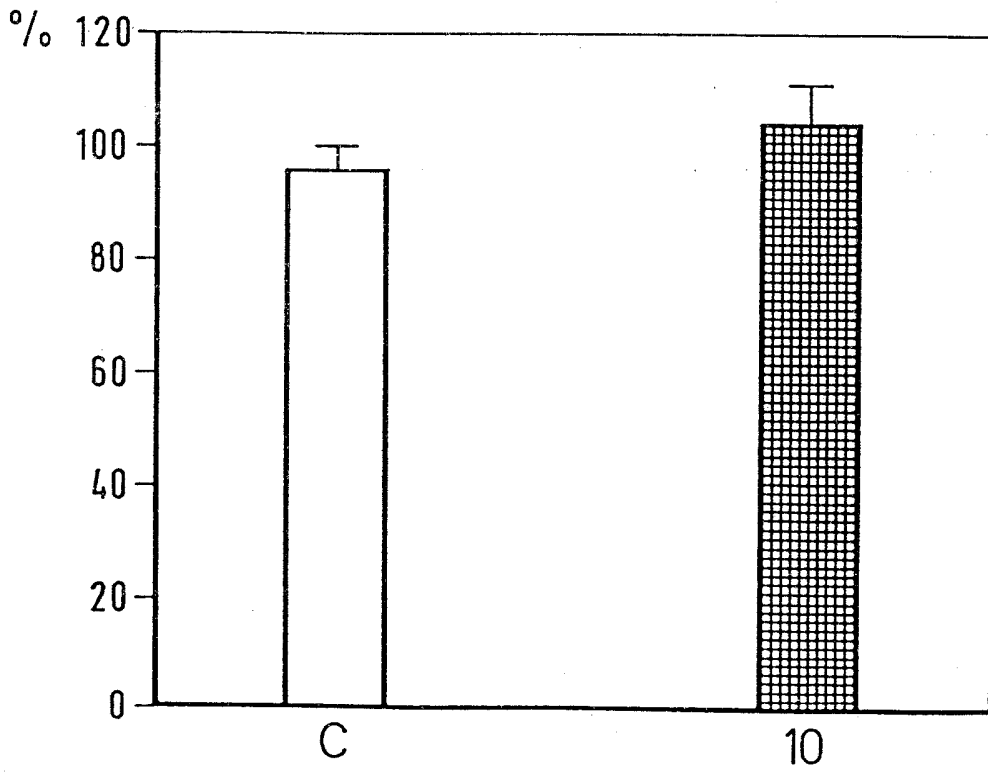
JOONIS 2



JOONIS 3



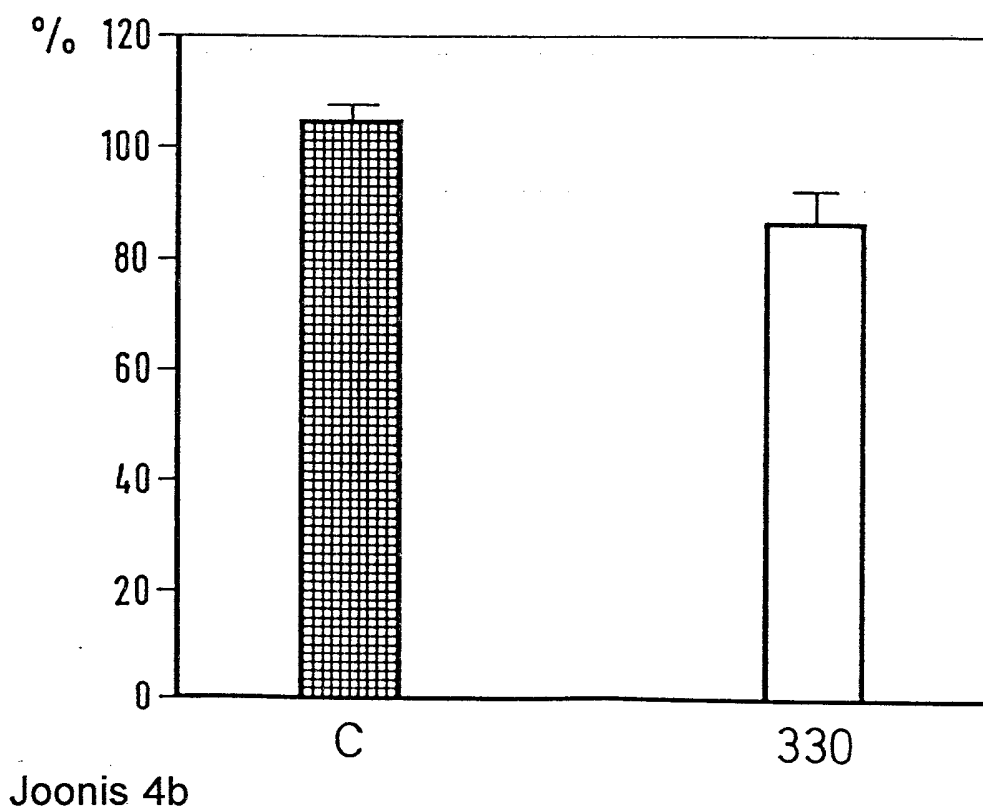
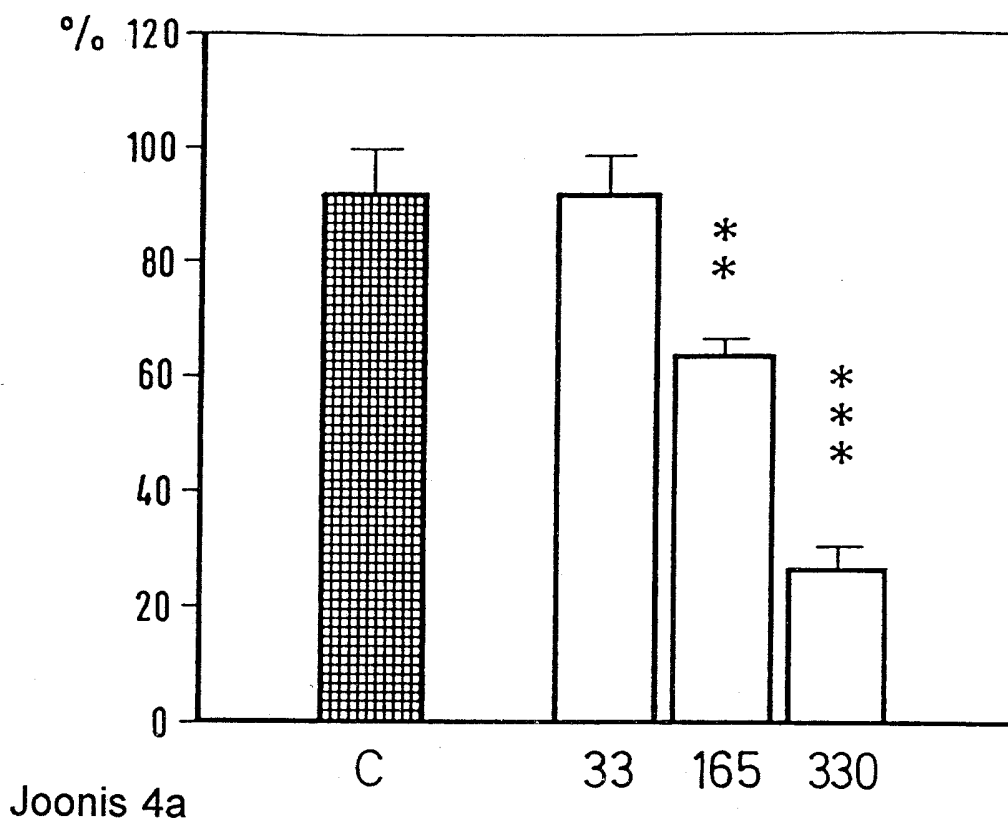
Joonis 3a

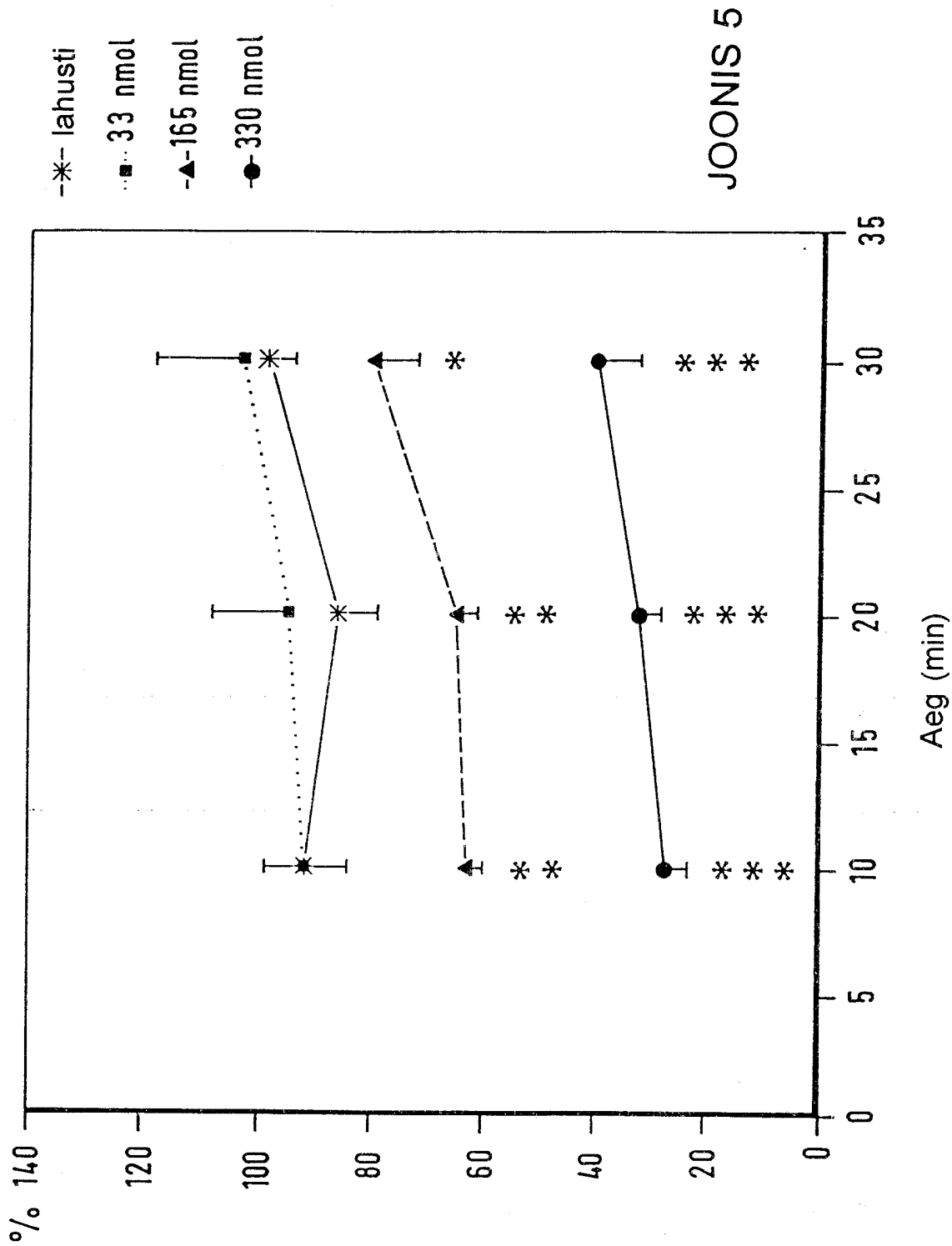


Joonis 3b

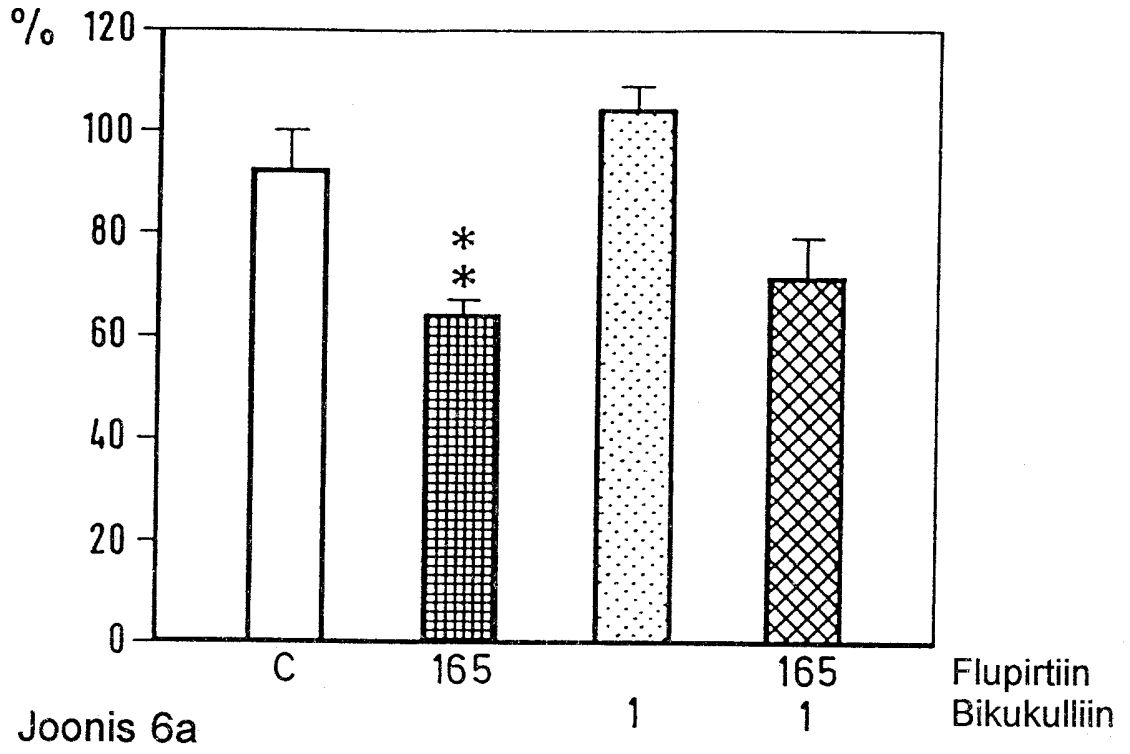


JOONIS 4

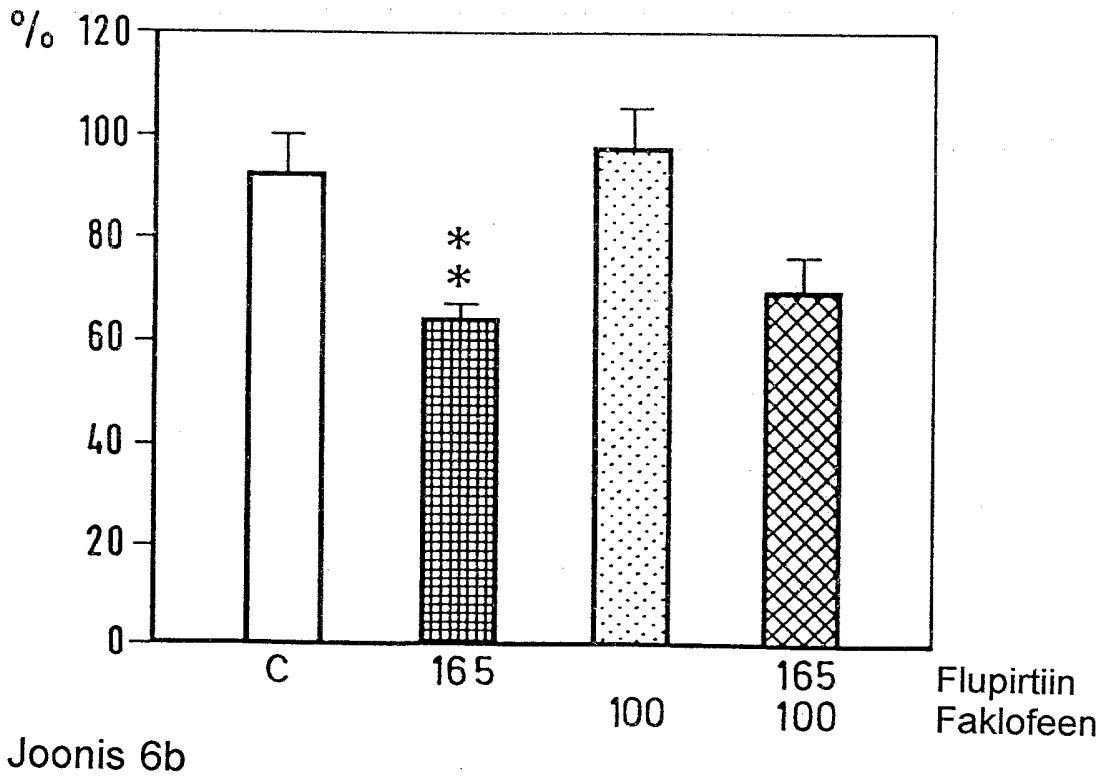




JOONIS 6

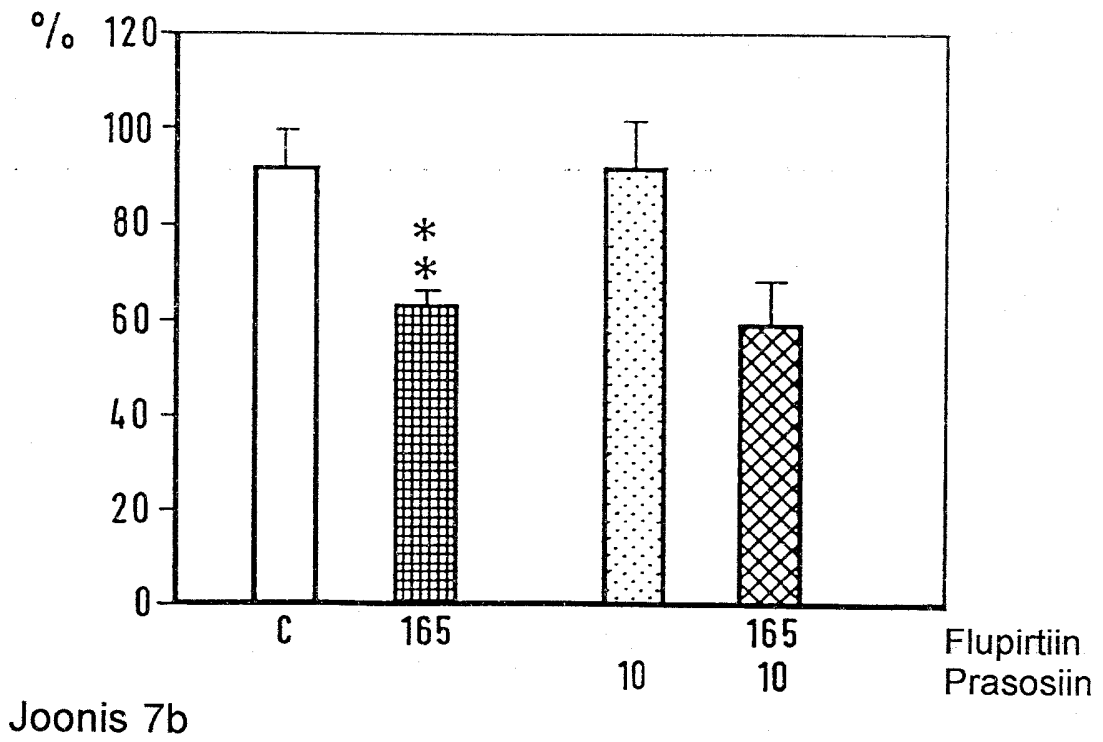
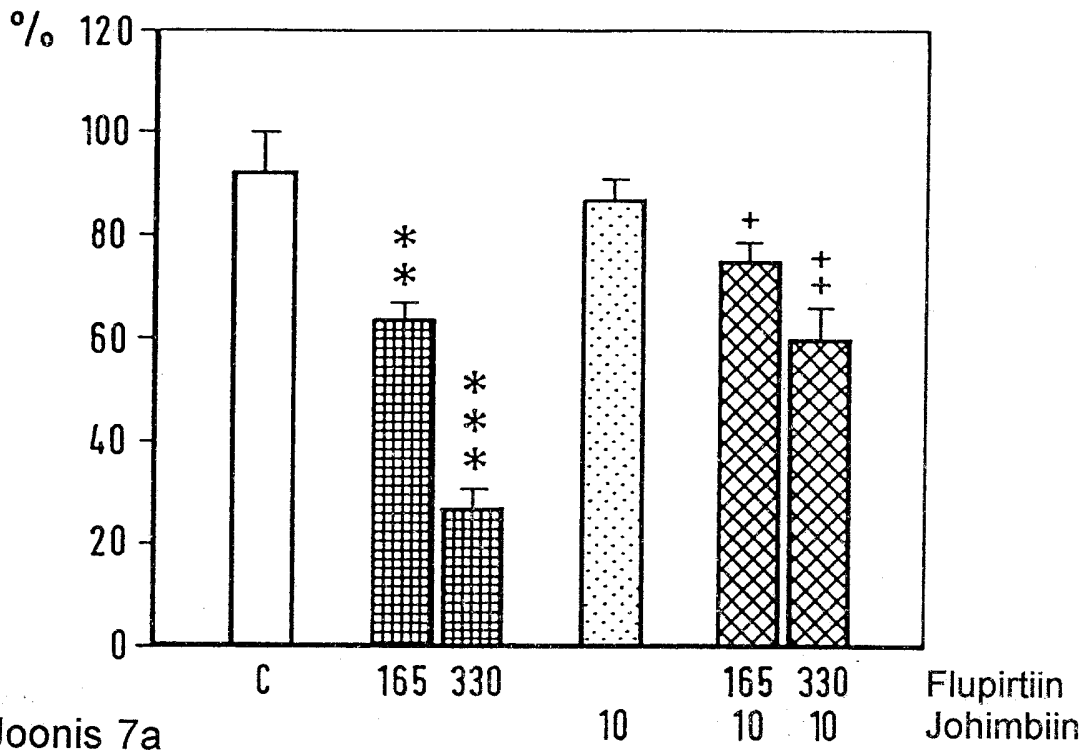


Joonis 6a

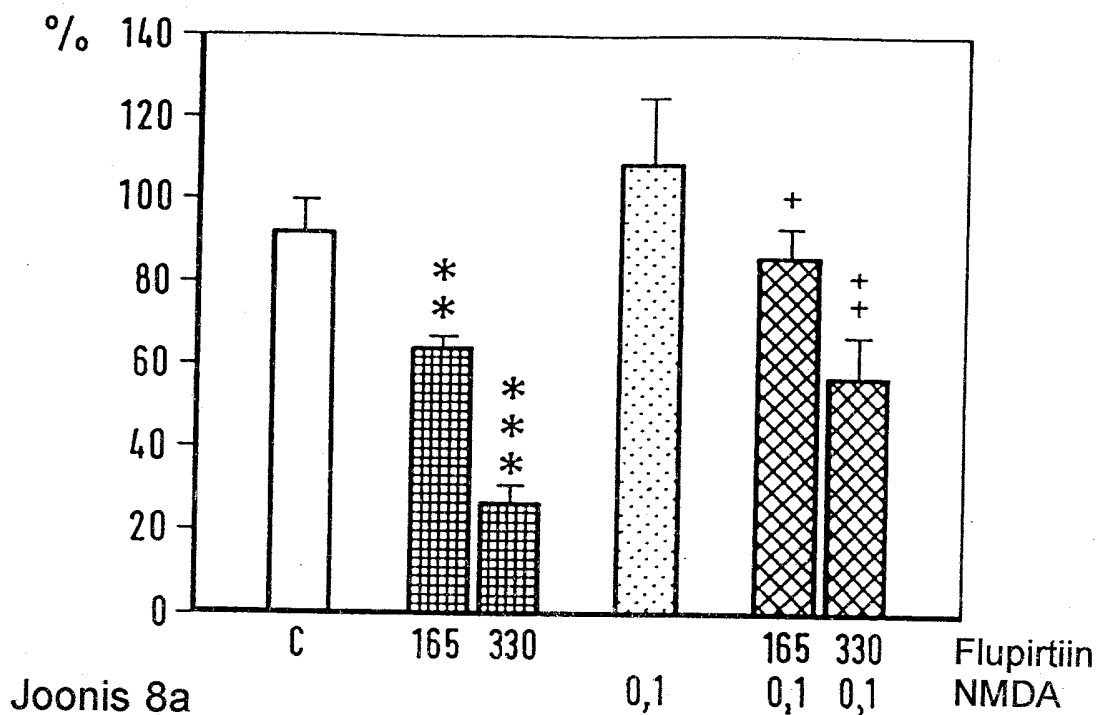


Joonis 6b

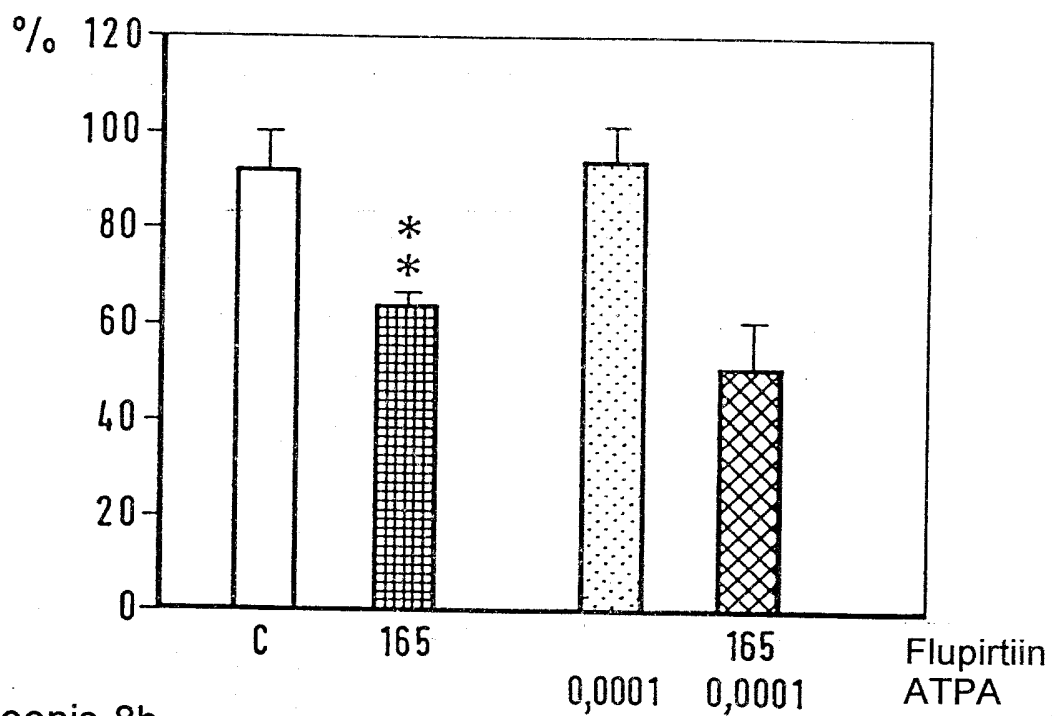
JOONIS 7



JOONIS 8



Joonis 8a



Joonis 8b

JOONIS 9

