

**Flupirtiin primaarne ja sekundaarne neuroprotektiivne
toime neurodegeneratiivsete haiguste korral**

5 Flupirtiin (Katadolon ®) on uus, tsentraalselt toimiv mitte-
 opiaatne analgeetikum. (V.Jakovlev, R.D.Sofia, U.Achterrath-
 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 (1985). Oma
 10 tsentraalanalgeetilist mõju avaldab flupirtiin teiste toime-
 mehhanismide kaudu kui opiaat-opioid-analgeetikumid. (B.Nic-
 kel, *Postgrad. med. J.* 63 (Suppl. 3), 19 (1987); I.Szelenyi,
 B.Nickel, H.O.Borbe, K.Brune, *Br. J. Pharmacol.* 143, 89
 (1989). Elektrofüsioloogiliste uuringutega on näidatud, et
 15 flupirtiin võib nii supranaalsel kui ka spinaalsel tasandil
 notsitseptiivsesse protsessi otsustavalt vahele segada.
 (K.H.Carlsson, *I.Jurna, Eur. J. Pharmacol* 143, 89 (1987);
 H.Bleyer, K.H.Carlsson, H.J. Erkel, *I. Jurna, Eur. J. Pharma-*
col 151, 259 (1988); B.Nickel, A.Aledter, *Postgrad Med. J.* 63
 20 (Suppl. 3) 41 (1987)). Senini kasutati flupirtiin ägedate
 liikumisaparaadi haigustest põhjustatud valude raviks. Edas-
 pidi võeti flupirtiin edukalt kasutusele närvivaludega,
 vähihaiguste valudega, vasomotoorsete ja migreenpeavaludega
 haigetel, operatsioonide, vigastuste, põletuste, söövitused ja
 25 sete valude, düsmenorröa ja hambavalu korral. Need näidustused
 ja kasutatavad annused on toodud erialases informatsioonis
 (Katadolon ®, Monoanalgetikum, wissenschaftlicher Prospekt,
 zweite überarbeitete Auflage 04/1992, Herausgeber ASTA Medica
 AG). Flupirtiinist ja mittesteroidsetest põletikuvastastest

vahenditest kombineeritud ravimeid kirjeldab EP 189 788. Nende näidustuste korral on eeliseks see, et flupirtiinil on mitte ainult analgeetiline, vaid ka lihaseid lõõgastav toime, nagu see on kirjeldatud DE-OS 41 22 166.4. Keemiliselt on

5 flupirtiinil korral tegemist 2-amino-3-etüül-etoksükarbonüül-amino-6[5-fluorobensüül]-aminopüridiini maleaadiga. Flupirtiinil ja tema farmatseutiliselt kasutatavate soolade sünteesi kirjeldatakse EP 160 865-s ja 199 951-s. Flupirtiinmaleaadil on keemiline struktuur, mis ei luba teda paigutada senituntud

10 analgeetiliselt toimivate ravimite hulka. Flupirtiin on värvitu kristalne peaaegu lõhnata pulber, nõrgalt kibehapuka maitsega, vees ainult mõõdukalt lahustuv. Flupirtiinil analgeetiline toime on tõestatud erinevate loomkatsetega valumudelites, mehhaanilise (Haffneri test), termilise (Hotplate

15 test), elektrilise (elektrivalu test, hambapulbiärritus), keemilise (Writhing test) ja keemilismehhaanilise (Randall-Selito test) ärrituse teel hiirel, rotil ja koeral. Kõik muu informatsioon monoanalgeetikumi flupirtiinil toime ja kõrvalmõjude kohta sisaldub teaduslikus prospektis (Katadolon[®], Monoanal-

20 getikum, wissenschaftlicher Prospekt, zweite überarbeitete Auflage 04/1992, Herausgeber ASTA Medica AG). Farmakoloogilised uuringud näitavad, et flupirtiinil on nii spinaalne, kui ka supraspinaalne mõjupunkt. Blokaadikatsed antagonistidega on näidanud, et nii serotoniinergiline kui ka opioidne süsteem

25 flupirtiinil antinotsitseptiivse toime võimaldamiseks ei tule arvesse. Kõige tõenäolisem flupirtiinil indutseeritud analgeesia teostumisel on alanevate noradrenergiliste valumodulervate närvisüsteemi traktide osavõtt (I.Szelenyi,

28 -11- 1994

3

B.Nickel, H.O.Borbe, K.Brune Br. J. Pharmacol. (1989), 97, 835-842), olgugi et flupirtiiniil pole sidemeafiinsust α_1 - või α_2 - adrenergiliste retseptorite suhtes (B.Nickel et al., Br. J. Pharmacol. (1989) 97, 835).

5

Flupirtiini opiaatidele sarnase toimemehhanismi vastu räägib puudev afiinsus rotiaju opiaat-retseptorite suhtes. Nende tulemuste alusel on flupirtiiniil opiaatidele vastav toime- mehanism välistatud. Niisama vähe on täheldatavad taluvus ja 10 sõltuvus.

Flupirtiini lihaseid lõõgastava toime uurimisel rotil leiti nüüd üllatuseks, et flupirtiini toimet on võimalik pärssida ekstsitatoorse aminohappe N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) abil. 15 Need tulemused viitavad sellele, et flupirtiini toime vähemalt osaliselt toimub NMDA poolt põhjustatud ärrituse pärssimise kaudu. Seega avaneb võimalus kasutada flupirtiini kui ekstsitatorsete aminohapete antagonisti, haiguste raviks, mis on põhjustatud ekstsitatorsetest amiinohapetest, nagu näiteks 20 tserebraalne isheemia, neurodegeneratiivsed haigused ja epi- lepsia hood.

Eksperimentide kirjeldus.

25 Eluskatsed viidi läbi rottidega.

Isased W i s t a r - rotid (kehakaal 250 - 280 g) tuimestati uretaani (400 mg/kg i.p.) ja alfa-kloraloosiga (80 mg/kg i.p.). H-refleksi tekitamiseks stimuleeriti *Nervus tibialist*

transkutaanse nõelelektroodiga (üksikud ristkülikimpulsid kestvusega 0,2 ms, kaks korda refleksiläve ületava ärritustugevusega). EMG-signaalid juhiti ära plantaarsetelt jalalihastelt ühe paari kutaansete klamberelektroodidega. *Nervus tibialis* elektriline stimuleerimine nõrga ärritustugevusega tekitab inimese Hoffmanni (H) - refleksile sarnase vastusrefleksi, mis liigitatakse spinaalsete alfa-motoneuronite monosünaptiliseks ekstsintatsiooniks, eelkõige primaarsete aferentsete lihase närvilõpmete tõttu. Koos kasvava ärritustugevusega eelneb H-refleksile teine, lühema latentsiga EMG-laine, nõndanimetatud M-laine, mis tuleneb alfa-motoneuronite aksonite otsesest ärritamisest. Kümme järjestikust vastusrefleksi keskmistati programmi abil arvutil, nii enne (kontroll) kui ka pärast intraperitoneaalset või vastavalt intratekaalset lahusti või erinevate ainete süstimist. M-laine ja H-refleksi suurus määrati "Peak to Peak" amplituudide mõõtmise teel.

Selleks et fleksorrefleksi esile kutsuda, stimuleeriti üht tagajalga ühe paari peente nahaaluste nõelelektroodidega (5 järjestikust ristkülikimpulssi ärritussagedusega 500 Hz, iga kord kestvusega 0,2 ms ja kolm korda refleksiläve ületava ärritustugevusega). EMG-signaalid juhiti ära ühe paari peente nõelelektroodidega samapoolsest *N. tibialis*est. Seitse järjestikust EMG-vastust siluti, arvuti abil keskmistati nii enne kui ka pärast intraperitoneaalset või intratekaalset lahusti või ainete süstimist. Fleksorrefleksi suurus tehti kindlaks refleksikõvera ja põhijoone vahele jääva pindala järgi.

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

5

Intratekaalse süstimise jaoks pandi rottidele polüetüleenkateeter (PE10). Atlantooktsipitaalne membraan paljastati ja lõigati ettevaatlikult keskjoone piirkonnas lõhki. Kateeter viidi spinaalkanalisse ja teravik lükati edasi kuni seljaaju
10 nimmepiirkonda. Lahustit või ainet süstiti 5 μ l, infusiooni kiirusega 1 μ l minutis. Järgnevalt süstiti veel lisaks 10 μ l lahustit, et kindlustada kogu ainekoguse kateetrist spinaalkanalisse sattumine.

15 Peale eksperimentide läbiviimist tehti täpselt kindlaks kateetriteraviku asukoht 2% Evansi sinise süstimisega läbi kateetri. Flupirtiin (ASTA Medica AG, Saksamaa), johimbiin-
hüdrokloriid (Sigma Chemicals, USA) ja prasosiin (RBI, USA) lahustati füsioloogilises keedusoola lahuses. NMDA (Sigma),
20 biku-kullinmetiodiid (Sigma), 6,7-dinitrokinoksaliin-2,3-dioon (DNQX) (RBI, USA) ja ATPA (heatahtlikult dr. Turski poolt meie käsutusse antud, Schering, Saksamaa) viidi väikese hulga 1 M NaOH-ga lahusesse ja ruumala täideti keedusoolalahusega. Baklofeen (Tocris, Suurbritannia) viidi 0,2 N HCL-ga lahusesse
25 ja lõpliku ruumalani viidi samuti keedusoolalahusega.

Flumaseeniil (heatahtlikult prof. Haefely poolt meie käsutusse antud, Hoffmann-La-Roche, Šveits) lahustati Tween 80-s ja

destilleeritud vees. Kõikide lahuste pH väärtus reguleeriti vahemikule 7,2 - 7,4.

Sel ajal kui lahusti intraperitoneaalne süstimine ei mõjuta
5 monosünaptilist H-refleksi ega polüsünaptilist fleksor-refleksi, vähendas süstemaatiline flupirtiini lisamine annustes 1 kuni 10 mg kehakaalu kg kohta sõltuvalt annuse suuruselt fleksorrefleksi (joonis Fig.1 kuni joonis Fig.3). Flupirtiini toime saabus 10 minuti jooksul, oli maksimaalne 10 kuni 30
10 minutit pärast süstimist ja kestis sõltuvalt annusest umbes 20 kuni 60 minutit.

Vastupidiselt sellele oli H-refleks flupirtiinist sõltumatu. Isegi suurim annus flupirtiini (10 mg kg kohta), mis fleksor-
15 refleksi ligikaudu 50% algväärtusest vähendas, ei avaldanud mõju H-refleksile (joonis Fig.3).

Flupirtiini erinev toime fleksorrefleksile ja H-refleksile leidis kinnitust ka peale intratekaalset manustamist. Annustes
20 33 - 330 nmol vähendas flupirtiini peale intratekaalset manustamist fleksorrefleksi sõltuvalt annuse suuruselt, ilma et oleks muutnud H-refleksi (joonis Fig.4). See toime saabus ka 10 minuti jooksul ja kestis 40-60 minutit, sõltuvalt valitud annusest (joonis Fig.5). Lahusti intratekaalne süstimine ei
25 mõjutanud ei fleksor- ega H-refleksi. M-lainet ei muutnud ei lahusti lisamine ega flupirtiini süstimine. See näitab valitud preparaadi stabiilsust.

Loomfarmakoloogilised andmed leidsid kinnitust inimefarmakoloogiliste refleksiuringute raames. Ka inimese juures (p.o. manustamine) vähendab flupirtiini ainult fleksorrefleksi, sel ajal kui H-refleks jääb mõjutamata.

5

Selleks et ettekujutust saada, kas GABA, noradrenaliini või ekstsitatorsete aminohapete transmissiooni muutused flupirtiini lihaseid lõõgastavas toimes osalevad, uurisime me erinevate ainete toimet, mis neid retseptoreid kui agonistid või
10 antagonistid mõjutavad, flupirtiini lihaseid lõõgastavale toimele. Depressoorset toimet fleksorrefleksile pärast intratekaalset flupirtiini manustamist (165 nmol) ei mõjutanud GABAA- antagonistid bikukulliini (1nmol) ja GABAB-antagonisti baklofeeni (100 nmol) (joonis Fig.6), α_1 -antagonisti praso-
15 siini (10 nmol) (joonis Fig.7) ega ekstsitatorse aminohappe ATPA (α -amino-3-hüdroksü-5-tertüül-4-isoksasool-propioonhape) (0,1 pm) (joonis Fig.8), mis kujutab endast ühte potentiaalset *quisqualat*retseptori agonisti, koosmõju. Bensodiasepiini antagonistid flumaseeniili intraperitoneaalne süstimine (5
20 mg/kg) ei mõjutanud samuti flupirtiini toimet (joonis Fig.9). Flumaseeniili tuli süstemaatiliselt anda, sest tema puuduliku vees lahustuvuse tõttu ei olnud teda võimalik intratekaalselt kasutada. Vastupidiselt sellele takistas α_1 - α_2 - antagonistide segu johimbiin (10 nmol) (joonis Fig.7) või ekstsitatorse
25 aminohappe NMDA (0,1 nmol) (joonis Fig.8) koosmõju flupirtiini toimet fleksorrefleksile. Bikukulliin, baklofeen, prasosiin, ATPA, flumaseeniil, johimbiin, ja NMDA lisati annustes, mis ise ei mõjutanud refleksi suurust (joonised Fig.6-9), aga on kül-

laldased, et iga kord GABA_A-agonisti muskimooli, alfa₂-agonisti tisanidiini ja NMDA-antagonisti 2-amino-fosfonoheptanoaadi (AP7) ja memantiini (Schwarz et al., 1992) depressoorset toimet spinaalrefleksidele antagoniseerida.

5

Niisiis eksperimendid näitavad, et peale intraperitoneaalset (1-10 mg/kg kehakaal) ja intratekaalset (33-330 nmol) flupirtiini manustamist polüsünaptilised fleksorrefleksid sõltuvalt annuse suuruselt vähenevad, ilma et monosünaptiline Hoffmann
10 (H)-refleks mõjutatud saaks.

Ekstsitatoorse aminohappe N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) koosmõju vähendab käesolevates eksperimendites flupirtiini liha-
seid lõõgastavat toimet. Vastavalt esitatud uurimistulemustele
15 kirjeldatakse flupirtiini toimet muu hulgas ekstsitatoorsete aminohapete transmissiooni pärssumusega. Seejuures on eelkõige NMDA retseptorite kaudu vahendatud transmissioon takistatud.

Jooniste kirjeldus:

20 Joonis Fig.1: *M.tibialise* fleksorrefleks (ülal), esile kutsutud tagakäpa elektrilise stimuleerimisega (5 ärritust, sagedus 500 Hz, kolmekordne refleksilävi) ja Hoffmann (H)-refleks ja M-laine (all) ära juhitud plantaarsetelt jalalihastelt peale *N. tibialise* (pre
25 drug) elektrilist stimuleerimist (üksikärritus, kahekordne refleksilävi) ja 20 minutit peale (flupirtiinid) flupirtiini intraperitoneaalset süstimist 10 mg/kg. Andmed ärritusviiside kohta on nooltega märgitud.

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

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

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

Joonis Fig.5: Solvendi või erinevate annuste flupirtiini (33-330mol) intratekaalse süstimise järgse toime fleksorrefleksi suurusele ajaliselt. Abstsissteljel on aeg minutites peale süstimist. Ordinaatteljel on fleksorrefleksi suurus protsentides vastavast väärtusest enne süstimist (keskväärtus \pm standardviga iga kord 7-10 looma

korral). Olulisuse nivood $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ solvendi suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis Fig.6: Bikukulliini (Bic; ülal) või baklofeeni (Phac; all) ja flupirtiini intratekaalse süstimise toime flek-
5 sorrefleksi suurusele, annused nmol-ides, olulisuse nivood $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ solvendi suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis Fig.7: Johimbiini (Yoh; ülal) või prasosiini (Praz; all) ja flupirtiini intratekaalse süstimise toime flek-
10 sorrefleksile, annused nmol-ides, olulisuse nivood $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ solvendi suhtes; $+p < 0,05$, $++p < 0,01$ flupirtiini suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis Fig.8: NMDA (ülal) või ATPA (all) ja flupirtiini intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksi suurusele,
15 annused nmol-ides, olulisuse nivood $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ solvendi suhtes; $+p < 0,05$, $+++p < 0,01$ flupirtiini suhtes (Mann-Whitney U-test).

Joonis Fig.9: Flumaseeniili (Flum) intraperitoneaalse süsti-
20 mise ja flupirtiini intratekaalse süstimise toime fleksorrefleksi suurusele. Annused mg/kg (Flum) ja nmol (Flup). Olulisuse nivood $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ (Mann-Whitney U-test).

Leiutise ülesanne on toimeainega flupirtiini ravimite valmis-
25 tamine neurodegeneratiivsete ja analoogiliste haiguste korral kasutamiseks.

Haigused, mis farmakoloogiliste tulemuste põhjal on flupirtiini ravitavad, on näiteks tserebraalne isheemia, idio-

paatiline Parkinsoni tõbi, toksiliselt või medikamentoosselt põhjustatud Parkinsoni sündroom, Alzheimeri tõbi ja muu geneesiga tserebraalse dementsuse sündroomid, Huntingtoni tantstõbi; polüskleroos, amüotroofne lateraalne skleroos, 5 infektsioosselt-indutseeritud neurodegeneratiivsed haigused, nagu näiteks AIDS-entsefalopaatia, Jakob-Creutzfeldi tõbi, punetistest ja Herpesviirustest ja borrelioosidest põhjustatud entsefalopaatiad, ainevahetuslik-toksilised neurodegeneratiivsed haigused, nagu näiteks hepaatilised, alkohoolsed, 10 hüpoksü-, hüpo- või hüperglükeemiast põhjustatud entsefalopaatiad, samuti ka lahustitest või arstimitest põhjustatud entsefalopaatiad, mitmesuguse geneesiga degeneratiivsed reetinahaigused, traumadest tingitud pea- ja seljaaju kahjustused, tserebraalsed mitmesuguse geneesiga üliärritatavuse 15 sündroomid, nagu näiteks arstimate, toksiinide, patogeenesete faktorite ja droogide lisamine ja/või vähendamine, psüühiliselt ja traumaatiliselt põhjustatud tserebraalsed üliärritatavusseisundid, perifeerse närvisüsteemi neurodegeneratsiooni sündroomid, nagu näiteks ainevahetuslikult, medikamentoosselt, toksiliselt ja infektsioosselt põhjustatud polüneuropaatiad ja polüneuriidid, lisaks on kasutatav bronhospasmolüütiline toime. 20

Edaspidi avaneb rakendusvõimalus kasutada flupirtiini koos 25 antiparkinsonikumidega, nagu näiteks L-Dopa ja erinevad dopamiinagonistid, üksteise järel eraldi või kombineeritud ravimina.

Leiutisele vastavalt doseerimine moodustab kasutamisel kombineeritud ravimina L-Dopa kasutamisel kombinatsioonipartnerina 2mg-200 mg L-Dopat (tahke kombinatsioon koos benserasiidiga või karbidopaga) ja 5mg-100 mg flupirtiini, dopamiinagonistide, nagu näiteks bromokriptiini kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,5mg-10 mg bromokriptiini ja 5mg-100 mg flupirtiini, lisuriidi kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,05mg-0,2 mg lisuriidi ja 5mg-100 mg flupirtiini, pergoliidi kasutamisel kombinatsioonipartnerina 0,01mg-1 mg pergoliidi ja 5mg-100 mg flupirtiini, MAO-B-inhibiitori selegiliini kasutamisel 0,1mg-5 mg selegiliini ja 5-100 mg flupirtiini.

Samuti võib flupirtiini antioksidantidega, antiepileptikumidega, verevarustust soodustavate ravimite ja neuroleptikumidega eraldi manustada või anda kombineeritud ravimina.

Flupirtiini omadused võimaldavad tema kasutamist ka neuroleptoanalgeesias kas üksi või teiste neuroleptikumidega. Väljastamise vormidena tulevad kõne alla näiteks tabletid, filmtabletid, tugevad želatiinkapslid, pehmed želatiinkapslid, briketid, graanulid, dražeed, suposiidid, mikrokapslid, vesi- või õlisuspensioonid, intramuskulaarsed ja intratekaalsed süstimislahused ja infusioonilahused veeni kaudu manustamiseks.

25


Sobivad soolad ravimite valmistamiseks on kõik füsioloogiliselt talutavad flupirtiini soolad. Näitena tulevad kõne alla flupirtiini kloriid, maleaat, sulfaat ja glükonaat. Järg-

nevad andmed annuste kohta tuginevad alati flupirtiinile kui alusele. Kui kasutatakse flupirtiini sooli, siis tuleb teha vastavalt molekulkaalule ümberarvestus. On ka võimalik viia flupirtiin üle DE-OS 39 12 292-s kirjeldatud meetodite abil
5 retardvormi.

Flupirtiini sisaldused leiutisekohastes ravimites on 10mg-3000mg, eelistavalt 20mg-2000mg ja eriti eelistatult 50mg-1500mg. Ravimi nimetatud ühekordseid annuseid võib päevas
10 anda 1-5 korda, eelistavalt 1-3 korda, eelkõige 1-2 korda oraalset, rektaalselt, intravenoosselt, intratekaalselt või intramuskulaarselt.

15

Kinnitan tõlke õigsust:

 J. Uustalu
patendivolinik

PATENDINÕUDLUS.

1. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel tse-rebraalse isheemia raviks.
5
2. Toimeaine flupirtiini kasutamine arstimi valmistamisel neurodegeneratiivsete haiguste raviks.
3. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel epi-
10 leptiliste hoogude raviks.
4. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel Parkinsoni tõve raviks.
- 15 5. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel Alzheimeri tõve raviks.
6. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel Huntingtoni tantstõve raviks.
20
7. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel polüskleroosi raviks.
8. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel
25 amüotroofse lateraalskleroosi raviks.

9. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel infektsioosselt põhjustatud neurodegeneratiivsete haiguste tõrjeks.
- 5 10. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel ainevahetuslik-toksiliste neurodegeneratiivsete haiguste raviks.
11. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel degeneratiivsete ja isheemiliste reetinahaiguste raviks.
- 10
12. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel traumaatilisel põhjustatud pea- ja seljaaju kahjustuste raviks.
- 15 13. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel tserebraalsete üliärritatavussündroomide raviks.
14. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel perifeerse närvisüsteemi neurodegeneratiivsete sündroomide
- 20 raviks.
15. Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi valmistamisel neuroleptoanalgeesia jaoks.
- 25 16. Toimeaine flupirtiin kasutamine kombineeritud arstimi valmistamisel flupirtiinist ja L-Dopa-st ja dopamiinantagonistidest Parkinsoni tõve raviks.

Kinnitan tõlke õigsust:



J. Uustalu

patendivolinik

28 -11- 1994

16

KOKKUVÕTE

Flupirtiini NMDA antagonistlik toime võimaldab valmistada arstimeid tserebraalse isheemia, neurodegeneratiivsete haiguste, traumaatiliste pea- ja seljajäse kahjustuste, epileptiliste hoogude ja teiste haiguste raviks.

ABSTRACT

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

Fig. 1

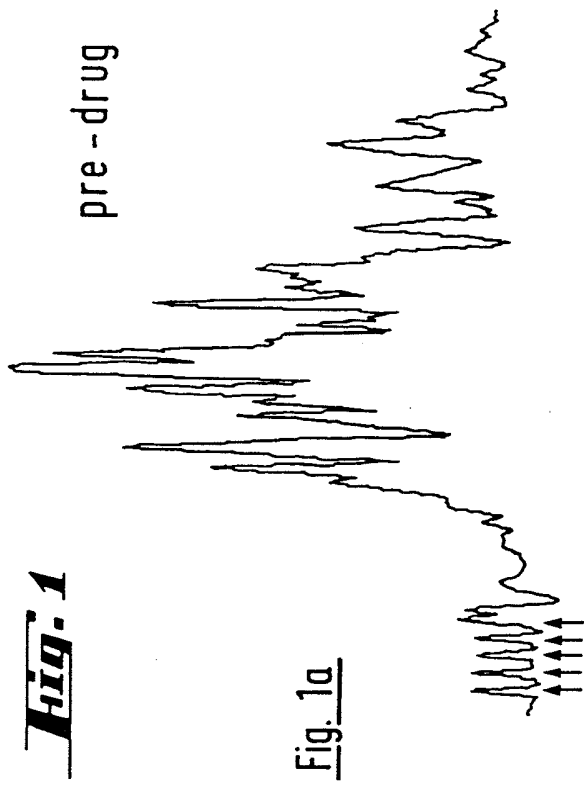


Fig. 1c

Flupirtine

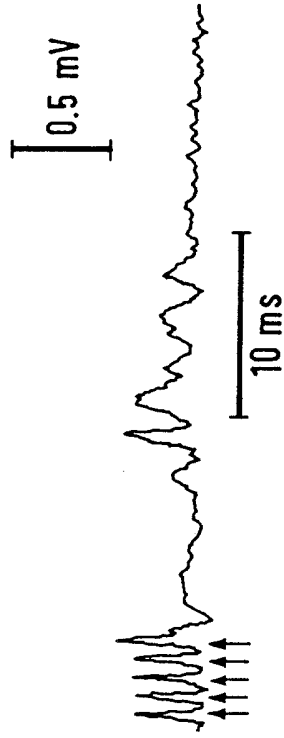


Fig. 1b

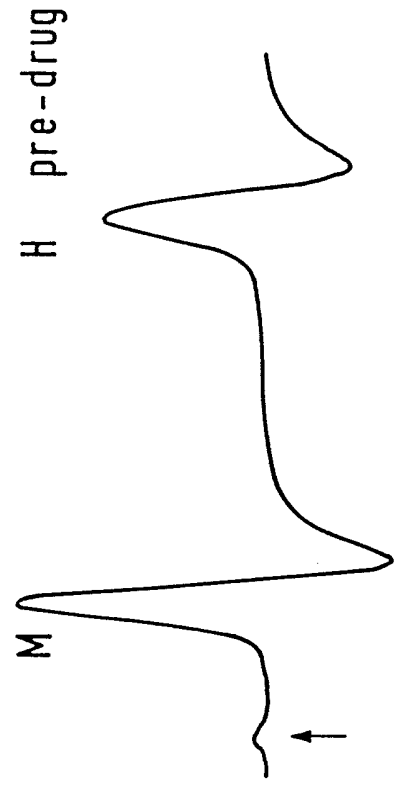


Fig. 1d

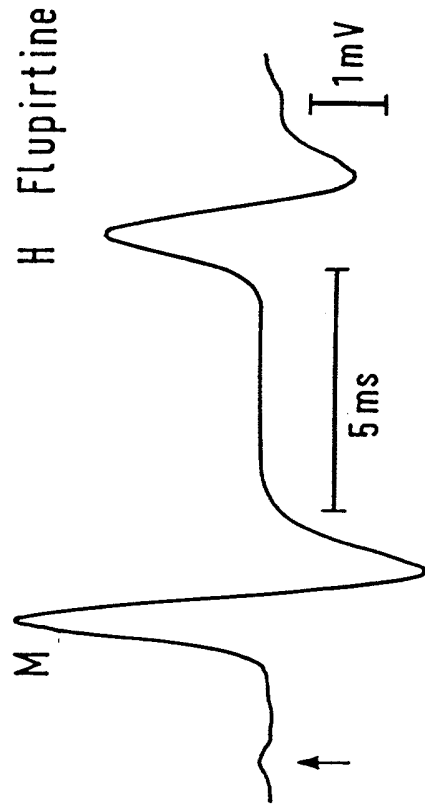


Fig. 2

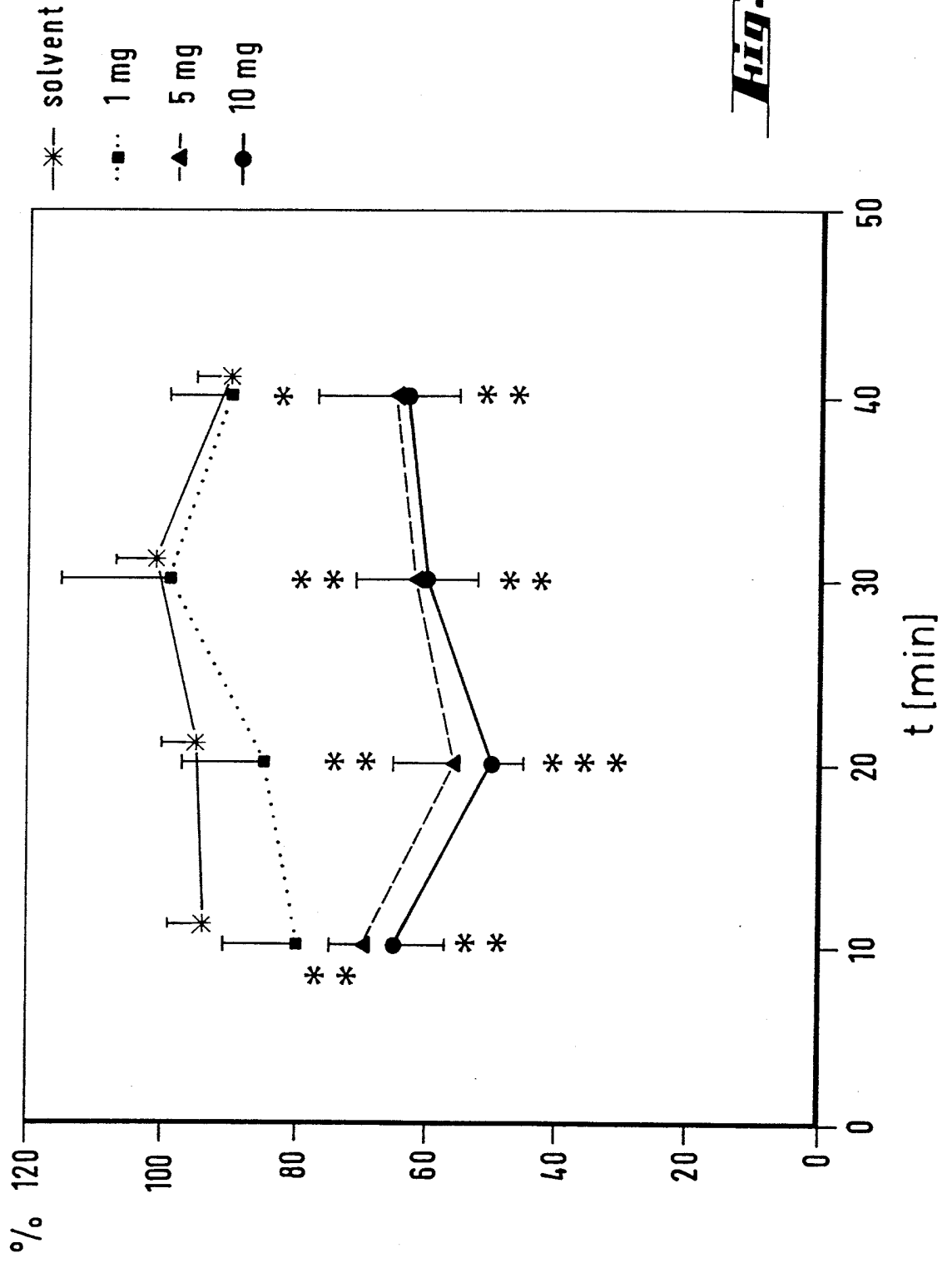


Fig. 3

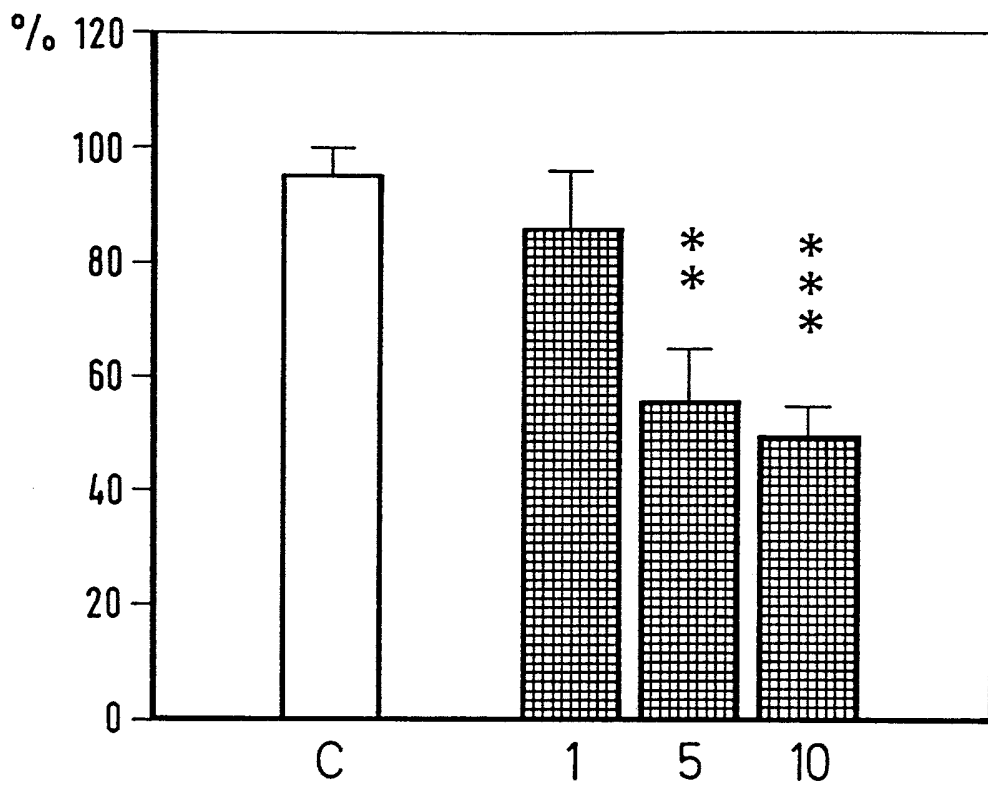


Fig. 3a

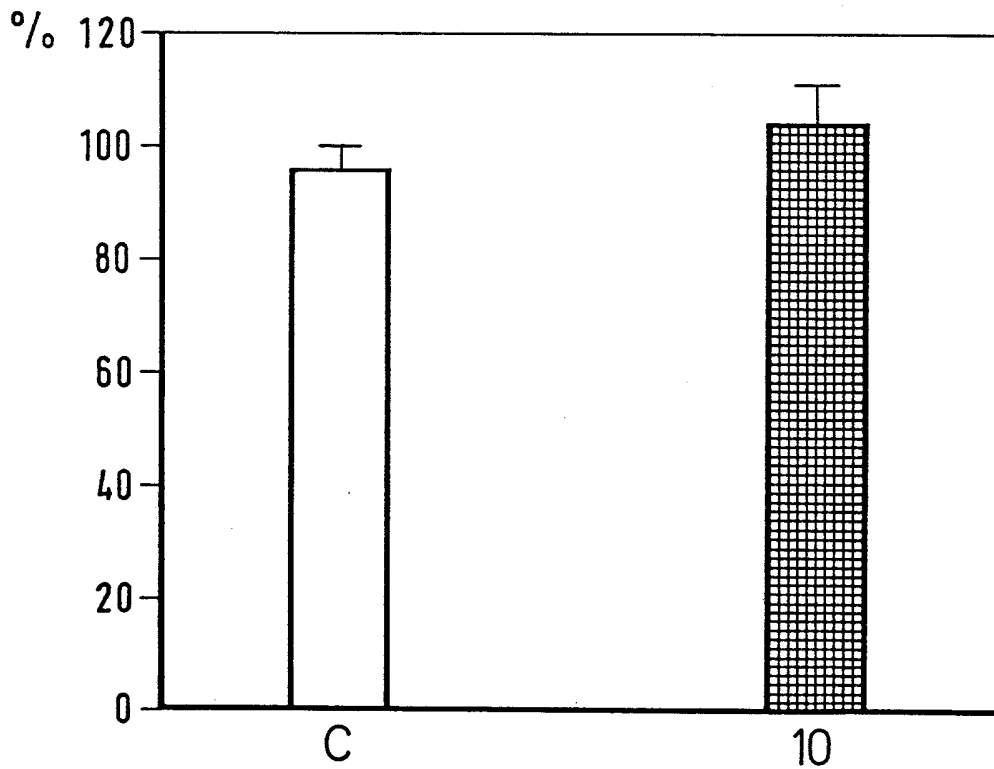


Fig. 3b

Fig. 4

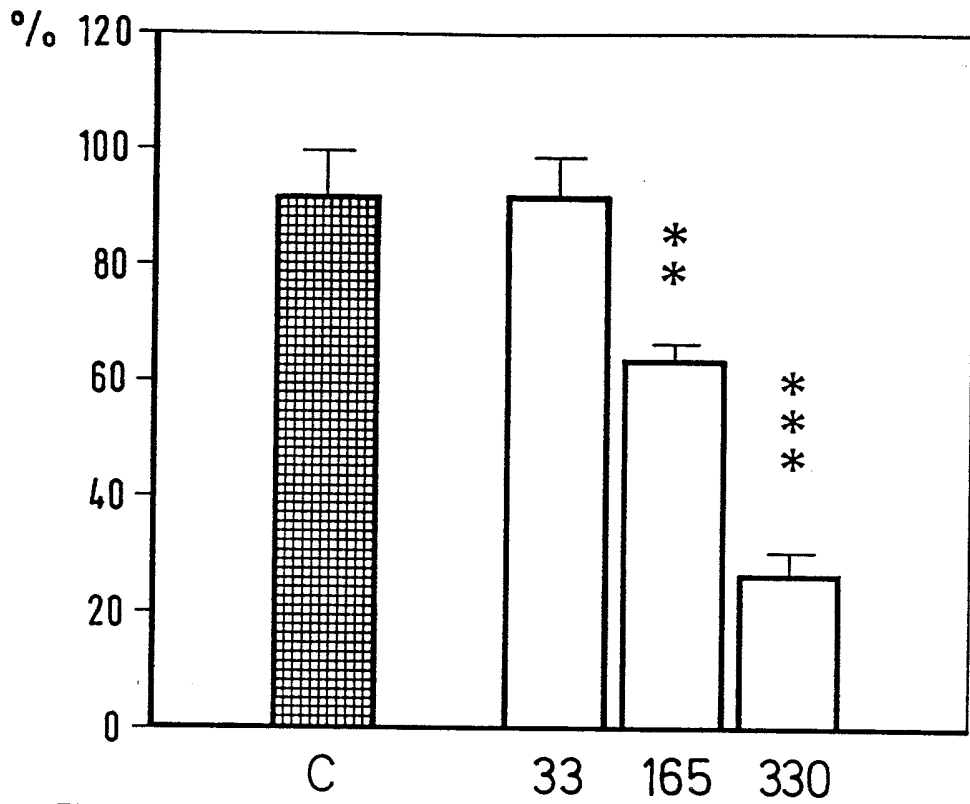


Fig. 4a

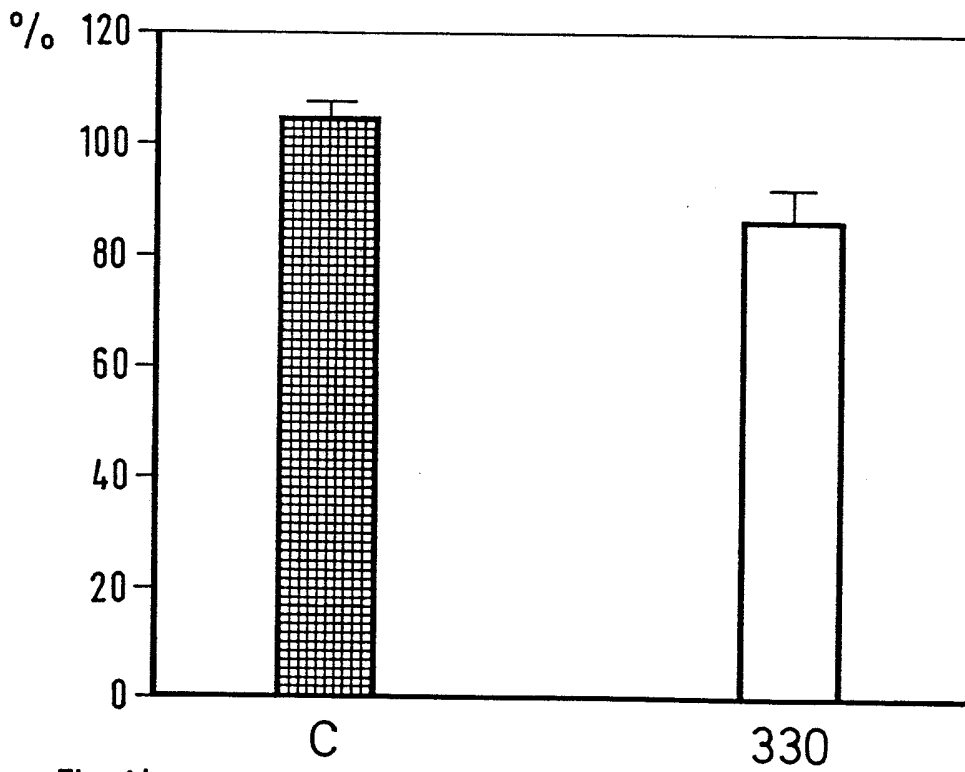


Fig. 4b

Fig. 5

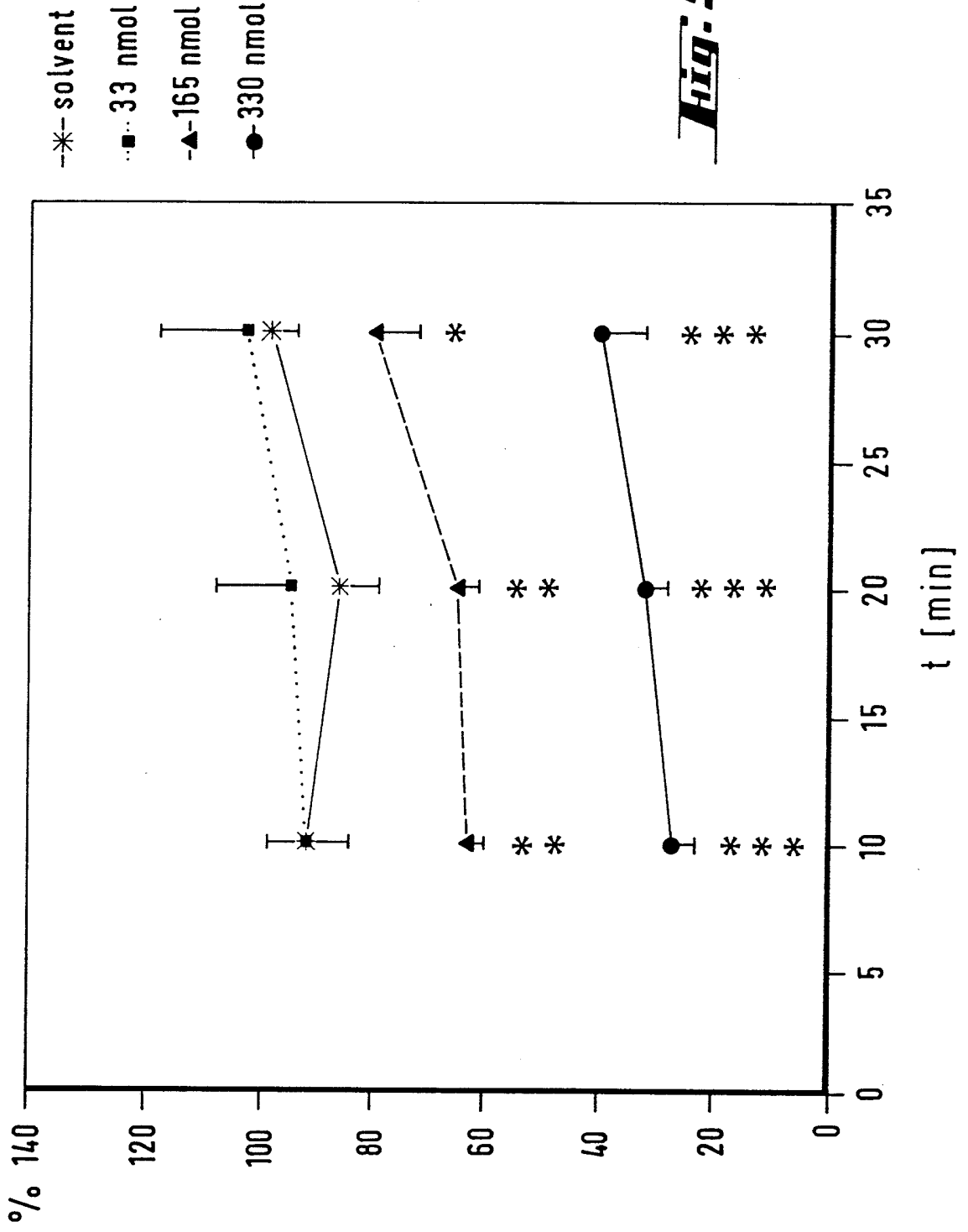


Fig. 6

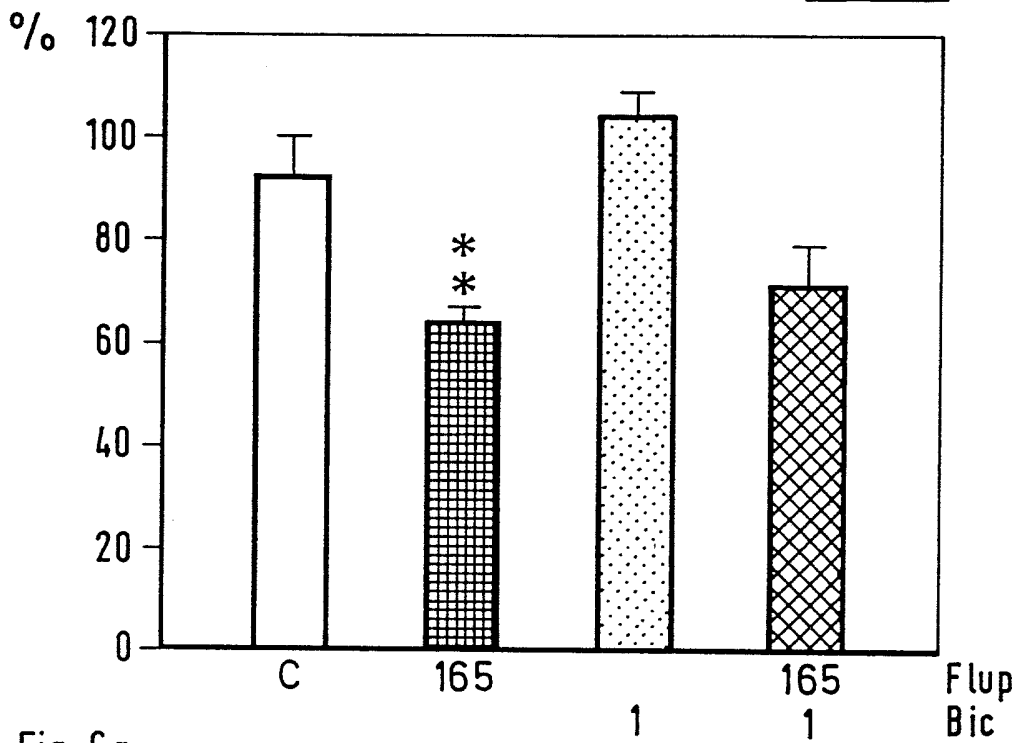


Fig. 6a

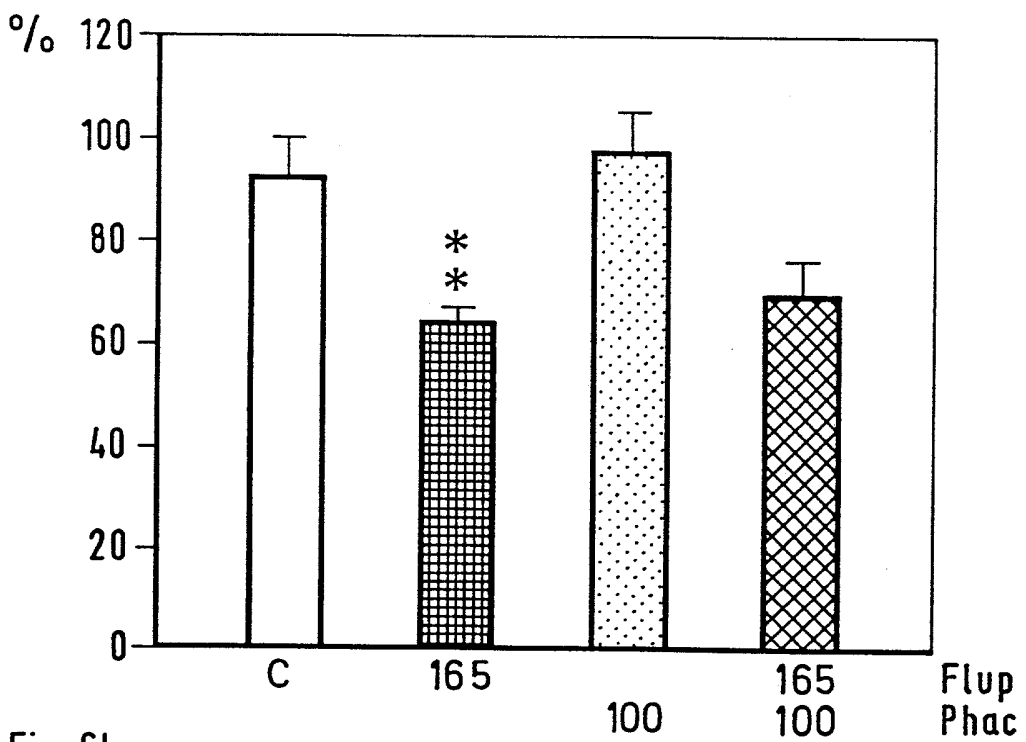


Fig. 6b

Fig: 7

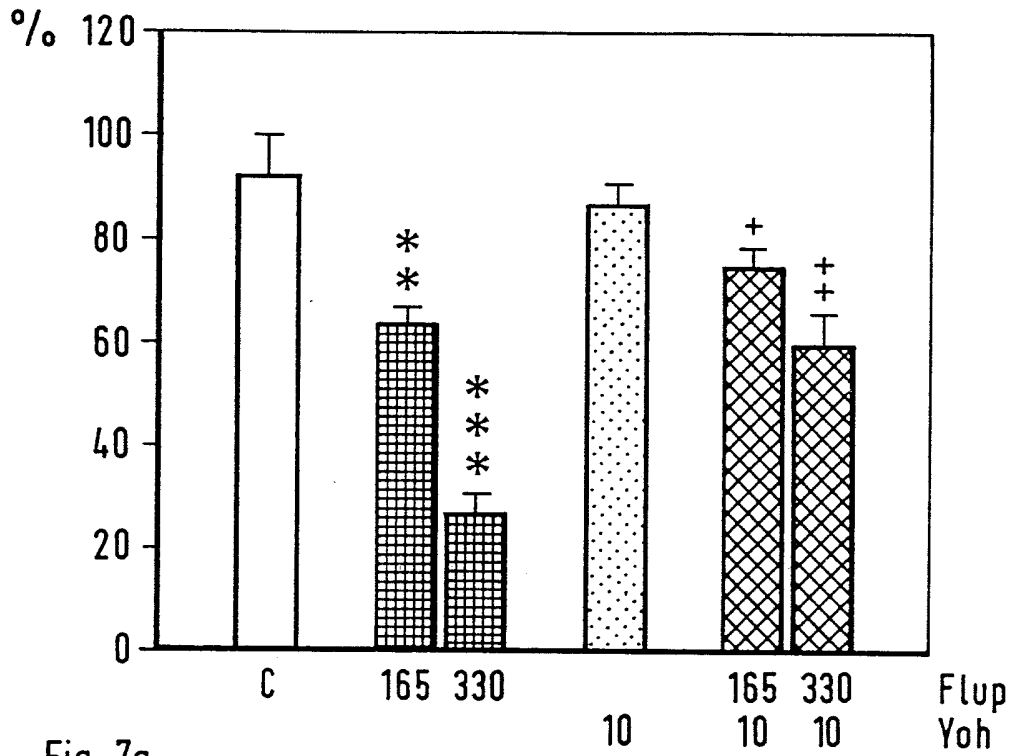


Fig. 7a

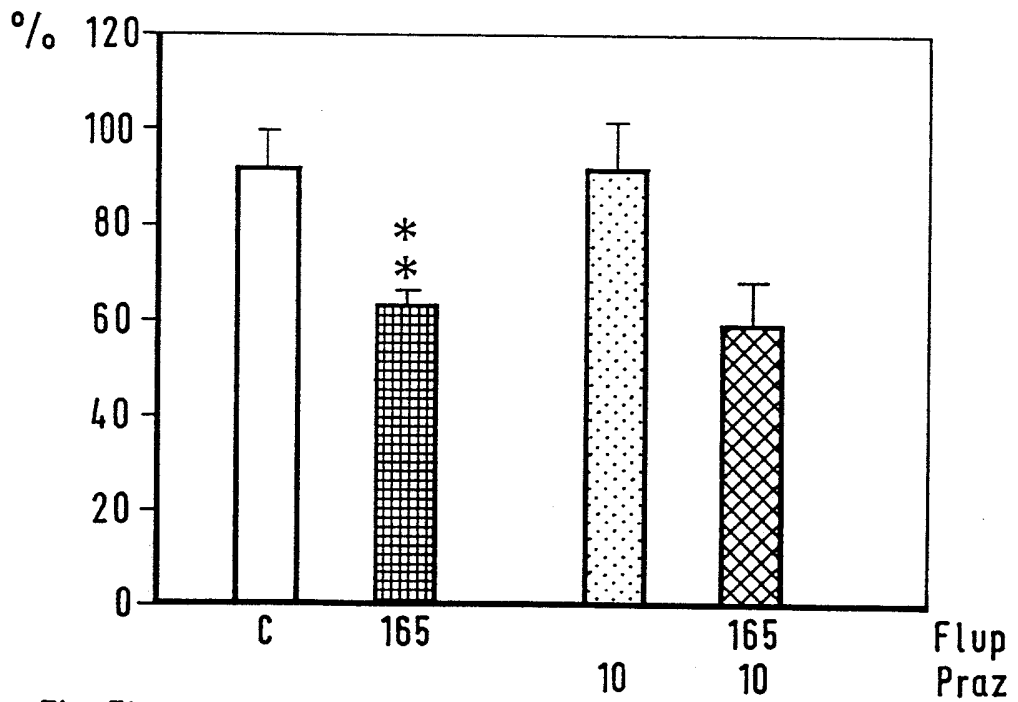


Fig. 7b

Fig. B

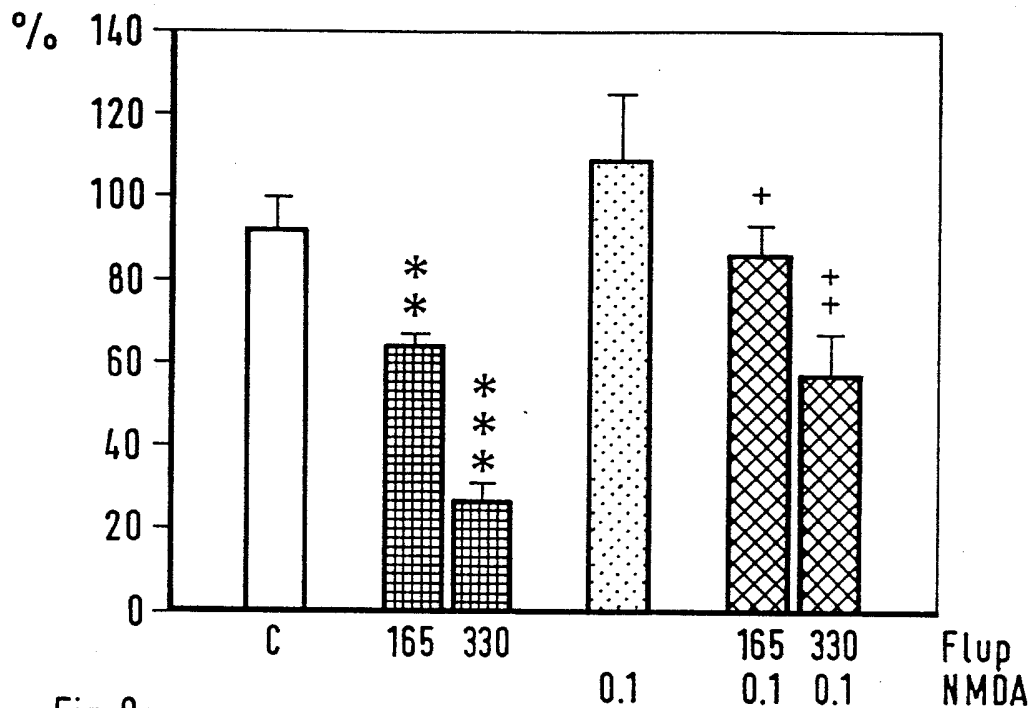


Fig. 8a

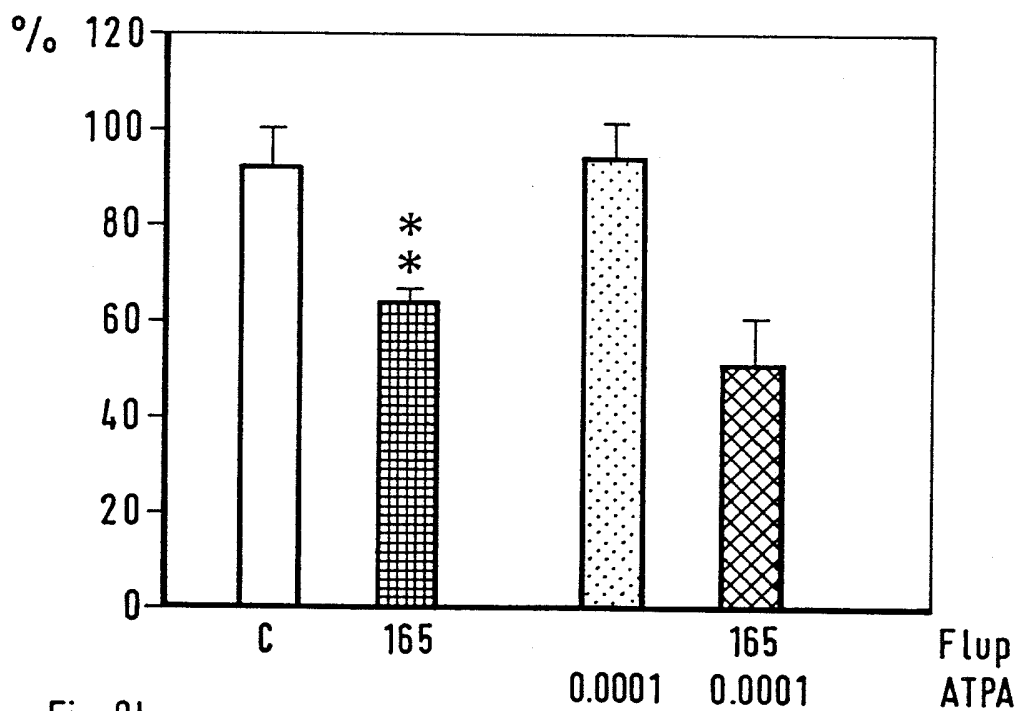
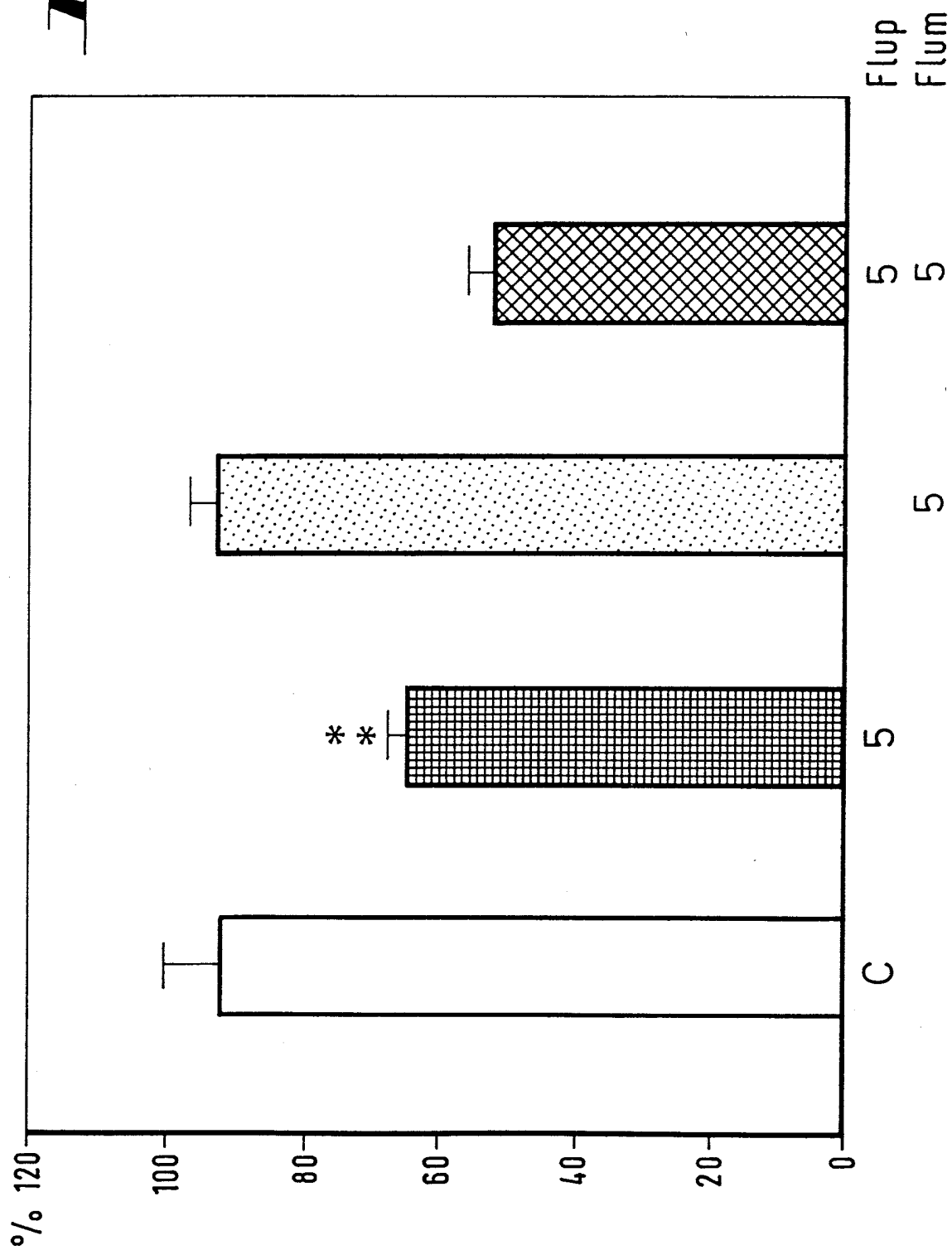


Fig. 8b

Fig. 9



Riigi Patendiamet

TEIE: 12/9400160, 22.12.94

Patendiosakond

Ekspert T.Lillepool

MEIE: 0050P/P9400160/JU

Patenditaotlus nr. P9400160

Vastavalt Teie teatele nr.12/P9400160, 22.12.94.a. patendi-
taotluste dokumentide vormi ja sisu puuduste kohta, teatame
järgmist:

1.1.a) Leiutise objektiks on tuntud aine kasutamine uuel
otstarbel ja korrigeeritud leiutise nimetus on:
(54) Toimeaine flupirtiin kasutamine arstimi val-
mistamisel neurogeneratiivsete haiguste raviks

1.1.b) Tehnikavaldkond:

Leiutis kuulub orgaanilise keemia valdkonda ja ka-
sutatakse arstimate valmistamisel.

Lugupidamisega



J. Uustalu

patendivolinik