(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20020192A A2

HR P20020192A A2

# (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **A 61 K 31/44**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 01.03.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 29.02.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/07356
Datum podnošenja međunarodne prijave 29.07.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/08682
Datum međunarodne objave 08.02.2001.

(31) Broj prve prijave: 60/147,033 (32) Datum podnošenja prve prijave: 03.08.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelji prijave: **AWD. pharma GmbH & Co. KG, Leipziger Strasse 7-13, 01097 Dresden, DE**
**Bayer AG, 51368 Leverkusen, DE**

(72) Izumitelji: **Gabriele Endler, Friedewaldstrasse 15A, 01640 Coswig, DE**
**Holger Lehmann, Michelsbergstrasse 6A, Köln 50765, DE**
**Michael Lobisch, Schöne Aussicht 11, 61203 Reichelsheim, DE**
**Istvan Szelenyi, Händelstrasse 32, 90571 Schwaig, DE**

(74) Punomoćnik: Mladen VUKMIR, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **UPORABA FLUPIRTINA ZA UBLAŽAVANJE BOLI UZROKOVANE DEGENERATIVNIM OBOLJENJIMA ZGLOBOVA U PASA I MAČAKA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na uporabu flupirtina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli za liječenje boli uzrokovane degenerativnim oboljenjima zglobova u pasa i mačaka propraćenih upalama. Inventivne tvari također su korištene u spriječavanju takvih bolova koje postaju kronične.

HR P20020192A A2

**OPIS IZUMA**

Predmetni izum odnosi se na uporabu flupirtina ili njegovih farmaceutski korisnih soli za liječenje boli i prevenciju boli uzrokovane degenerativnim oboljenjima zglobova, koji mogu biti popraćeni upalama, koje u pasa i mačaka postaju kronične.

Pod degenerativnim oboljenjima zglobova podrazumijevaju se neupalna oboljenja zglobova, povezanih sa DJD (DOZ - degenerativnim oboljenjima zglobova). Degenerativna oboljenja zglobova javljaju se posebice u pasa kao i u mačaka starije životne dobi. Polagani progresivni gubitak savitljivosti hrskavice dovodi do povećanog trošenja hrskavice, propraćene bolom, usljed pokretanja oštećenih zglobova. Prekusor ovih oboljenja zglobova u pasa i mačaka tretiran je kao, na primjer displazija kuka (poremećaj rasta) ili luksacija zgloba (dislokacija čašice koljena ili propadanja čašice koljena). Ovi perkusori degenerativnih oboljenja zglobova također su bolni, čak iako još nije nastalo oštećenje hrskavice. Česte pojave u pasa također su oštećenja ligamenata, trganja ligamenta (na primjer trganje glavnog ligamenta) ili oštećenje meniskusa, koje, s druge strane, izaziva propadanja čašice koljena.

Degenerativna oboljenja zglobova uvijek su propraćena bolom. Akutne upalne serije događaju se povremeno. Kakogod, s tim u svezi, postoje razlike kod ljudi i pasa budući su u pasa ove upalne reakcije znatno blaže (na primjer swelling jedva prepoznatljivi u pasa, a vrlo naglašeni u ljudi).

Ne postoje druga bolna oboljenja u životinja koja su djelomično propraćena degenerativnim promjenama u zglobovima. To uključuje, na primjer, pseću paralizu ili *cauda equina* sindrom. Kasniji efekti, u glavnom se javljaju kod vrsta velikih pasa (kao što su ovčari). Uzrok bola su sužcni kanali kralježnicc uzrokovani djelomičnom propadanja hrskavičastog diska kralježnice.

Nestabilnost lumbosakralnog zgloba također je povezano s pojavom bola čiji uzrok može biti objašnjen suprezanjem ligamenata.

Lijekovi s raznolikim mehanizmima djelovanja uključeni su u liječenju kronične boli.

Stoga, su također korišteni kortikosteroidi koji izazivaju ozbiljne nus-pojave također i u životinja, sukladno njihovom mehanizmu djelovanja.

Međutim, najviše se koriste ne-steroidni protuupalni lijekovi (= NSAIDSs) i takozvani hrskavični-zaštitni (hondrozaštitni) lijekovi.

Hrskavične-zaštitne tvari uključuju polisulfatni glikosaminoglikan i kombinaciju hondroitina i glukosamina. Polisulfatni glikosaminoglikan daje se uštrcavanjem u mišićno tkivo ili intra artikularno (posredno na zglob).

Učinkovitost ove smjese ne spominje se samo u medicinskoj literaturi već i u veterinarskoj literaturi (Deal, CL, RW Moskowitz).

Nutricijski preparati kao terapijski agensi kod osteoartritisa.

Uloga glukosamina, hondroitin sulfata, i kolagen hidrozilata. Rheumatic Disease Clinics of North America 25:379-782, 1999; DeHaan, JJ, Goring, RL, BS Beale i u *Evolution of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs*. Vet. Surg. 23:177-181, 1994).

Hondroitin i glukosamin korišteni su peroralno ili kao pojedinačna tvar (glukosamin) ili u kombinaciji. Njihova učinkovitost se još nije ustvrdila niti u jednoj klinički kontroliranoj studiji niti u ljudi niti u životinja (Leffler, CT, AF Philippi, SG Leffler, JC Mosure, PD Kim. Glukosamin, hondroitin, i magnezij askorbat za degenerativnu bolest zglobova koljena ili niže kralježnice: *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. Military medicine 164:85-91, 1999).

Čak i kada hrskavične-zaštitne tvari pokazuju dobre učinke, s jednog terapijskog stajališta pod *in vitro* uvjetima, ovi učinci nisu bili pokazani pod terapijskim uvjetima (in vivo). (Bassler, C, L Rovati, P Franchimont. *Stimulacija proizvodnje proteoglikana putem glukosamin sulfata u hondrocitima izoliranih iz ljudske osteoartritične artikularne hrskavice in vitro*. Osteoarthritis & Cartilage 6:427-434, 1998).

Trenutno, ne postoji lijek koji bi mogao spriječiti uništavanje hrskavice. U budućnosti, proces uništavanja biće liječen s tvarima koje su obično uključene u patogenezu osteoartritisa i stoga su sposobne zaustaviti proces uništavanja hrskavice i kosti. Brojna pokusna istraživanja pokazala su kako TNFα (čimbenik α nekroznog tumora) igra središnju ulogu u razvoju degenerativnih promjena zglobova. Osteoartritis je uvijek propraćen razaranjem hrskavice i kosti. Kod osteoartritisa povećano je pomjeranje neutrofilnih granulocita u zgolobvima koji oslobađaju TNFα. Također je nazočna i

povećana formacija novih vessels pod utjecajem TNFα. Kao posljedica, javlja se rast cartilage- i oštećenog tkiva kosti (Paleolog, E. Target *effector role of vascular endothelium in the inflammatory response*: osvrti iz kliničkog ispitivanja anti-TNFα protutijela kod reumatoidnog artritisa. Mol. Pathol. 50:225-233, 1997). Kliničke studije su nedvojbeno pokazale kako su bilo neturaliziranjem TNFα putem monoklonalnih protutijela koja su usmjerena protiv TNFα (protu-TNF mABs), ili uporabom rastvorljivih TNFα receptora (rastvorljive fuzijske bjelančevine TNF receptora) moguće je spregnuti ne samo akutne simptome (na primjer oticanje zglobova) već također i zaustaviti napredovanje bolesti hrskavice i razaranja kosti (Fenner, H. *Immunpharmakologisches Profil und therapeutische Perspektiven von anti-TNFα - Therapien*. Zeitschrift. Rheumatol. 57:294-297, 1998; Moreland, L. W. *Soluble tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (Enbrel) as a therapy for rheumatoid arthritis*. Rheum Dis. Clin. N.A. 24:579-591, 1998). Sukladno tome, savršeno je jasno kako se napredovanje destruktivne cartilage i koštanih promjena može spriječiti uporabom protu-TNF mABs i sTNFR-IgGs.

U veterini, NSAIDs su uglavnom propisani za liječenje kroničnih bolova. Trenutno, u svezi s time, koriste se sljedeći aktivni sastojci: aspirin, karprofen, ketoprofen, piroksikam, naproksen i meklofenam (Papich, G.M., Hardie E.M., *Management of chronic pain*). Kakogod, postoji mnogo naznaka kako ipak neki ne-sterodni protuupalni lijekovi mogu ublažiti bol, oni ipak mogu izazvati i oštećenje, tj. razaranje hrskavice (Wang, B, Yao, Y-Y, Chen M-Z. *Effects of indometacin on joint damage in rat and rabbit*. Acta Pharmacol Sinica 19:70-73, 1998; Rainsford, KD, Ying, C, Smith FC. *Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human porcine explants in organ culture*. J. Pharm. Pharmacol. 49:991-8, 1997; van der Berg, WB. *Impact of NSAID and steroids on cartilage destruction in murine antigen induced arthritis*, J. Rheumatol. 27 (Suppl.): 122-3, 1991; Brandt, KD, Slowman-Kovacs, S. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of osteoarthritis*. Clin. Orthopaed. Relat. Dis. 213:84-91, 1986; Palmowski, MJ, KD Brandt. Aspirin pospješuje poremećaj hrskavice zglobova u pasa uzorkovog nepokretljivošću (imobilizacijom). Arthritis Rheum. 25:1333-1342, 1982).

Poznato je kako NSAIDs djeluje kao inhibitor ciklooksigenaze putem pomicanja metabolizma arahidnoske kiseline Povećanog u leukotrijenima koji su sposobni uzokovati degenerativne procese (Brune, K, Aehringhaus, U, Peskar, B.A. *Pharmacological control of leukotriene and prostaglandin production from mouse peritoneal macrophages*, Agents Actions 14:729-34, 1984; Achterrath_Tuckermann, U., Th., Simmet, W. Luck, I. Szelenyi, B.A. Peskar. *Sprječavanje inhibicije cisteinil-leukotrijena putem azelastina i njegovih bioloških značajki*. Agents Actions 24:217-223 (1988).

U dodatku, NSAIDs su povezani s ozbiljnim probavnim i drugim nuspojavama koje u nekim slučajevima mogu biti opasne po život (Forsyth, SF, Huilford, WG, Haslett, SJ, Godfrey, J. *Endoscopy of the gastruduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen, administration in dogs*. J. Small Animal Practice 39: 421-4, 1998).

U prošlosti, su bila otkrivena dva podtipa ciklooksigenaza (COX); COX-1 i COX-2. Enzim COX-1 je tzv. "enzim za doržavanje pogona" (engl.: "house keeping") enzim čija je zadaća, između ostalog, da osigura zaštitu gastrointestinalne mukoze i održava potrebiti protok krvi u bubrezima, te održava odgovarajuću cirkulaciju krvi.

Suprotno tome, enzim COX-2 je u početku izazvan različitim čimbenicima i odgovoran je za upalne procese.

Budući su svi NSAIDs-i poznati po tome kako ne pokazuju terapeutski odgovarajuću selektivnost za COX-2, ali suprotno tome, inhibiraju oba enzima jednakom jačinom, stoga nije iznenađujuće kako se probavne nuspojave javljaju čak i prilikom početnog uzimanja NSAIDs-a.

Selektivni COX-2 inhibitori koji ne inhibiraju "enzim za održavanje pogona" (engl.: "house keeping") enzime COX-1 i stoga sinteza prostaglandina u probavnom traktu ne izaziva njegovo oštećenje.

NSAIDs kakvi su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, karprofen, diklofenak, meklofenamska kiselina, piroksikam, meloksikam, kakogod, nisu Selektivni COX-2 inhibitori.

Neka istraživanja pokazala su kako je meloksikam selektivni inhibitor COX-2 (Churchill, L, AG Graham, CK Shih. *Selective inhibition of human cyclookygenase-2 by meloxicam. Inflammopharmacol.* 4:125-135, 1996).

Kako bilo, klinički rezultati su protiv ove selektivnosti, zbog toga što su reakcije tipične netolerancije uzrokovane NSAIDs, kao što su probavne i bubrežne smetnje, koje se javljaju čak i pri uporabi meloksikama (Committee Meloxicam (Mobic): *gastrointestinale and skin reactions. Current Problems* 24:13, 1998; Gaßner, G, I Stephan, I Schütt-Mast. *Beobachtungen zu Nebenwirkungen nach Anwendung von nichtsteroidalen Antiphologistika beim Hund*. Tierärzt. Pax. 26(K): 119-123, 1998).

Drugi NSAIDs kakav je karprofen, inhibiraju dva COX podtipa s istom potencijom (Vane, JR, RM Botting. *New Insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs*. Inflamm. Res. 44:1-10, 1995).

Sukladno tome, probavne nuspojave mogu se itekako javiti korištenjem takvih NSAIDs-a (Forsyth, SF, WG Guilford, SJ Haslett, J Godfrey. *Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs*. J. Small Animal Pract. 39:421-424, 1998; Tjalve, H. *Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995*. J. Vet. Pharmacol. Therap. 20:105-10, 1997)).

U slučaju karprofena, bilo je potrebito izmijeniti izjave o mogućim nus pojavama na pojave koje su također bitne a odnose se na moguće gastrointestinalne intolerancije (krvarenje, gastritis). Moguća oštećenja bubrežne funkcije, koja je tipična nuspojava uzrokovana NSAIDs, također je trebala biti spomenuta na novom pakiranju karprofena (*Veterinary reporting results in product labeling change*, USP Quality Review No. 63, svibanj 1998).

Uz pomoć više analgetika moguće je druge neželjene reakcije koje se ne mogu objasniti inhibicijom COX enzima koji se javlja u dodatku uobičajenih gastrointestinalnih i renalnih nus-pojava.

Stoga, na primjer, primjećeno je oštećenje jetre uzimanjem diklofenaka, naproksena, nimesuli i piroksama (Helfgott SM, et al. *Diclofenac-associated hepatotoxity*. JAMA 264:2660-2662, 1990; Andrejak, M, et. Al. *Cross hepatotoxity between non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Br. Med. J. 295:180-181, 1987; McCormick, PA, et al. *COX-2 inhibitor and fluminant hepatic failure*, Lancet 353:40-41, 1990; Paterson D, et al. *Piroxicam induced submassive necrosis of the liver*. Gut 33:1456-1458, 1992).

Hepatotoksičnost rakoder je ustanovljena u arilpropionske kiselini derivata karprofena, i također je bilo moguće pokazati uzročnost, budući se ona i utvrdila putem cjelovitog rezultata testa normalizacije funkcije jetre u većine pasa nakon nekontinuiranog liječenja karprofenom (MacPhail, CM, MR Lappin, DJ Meyer, SG Smith, CRL Webster, PJ Armstrong. *Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs*. JVMA 212:1895-1901, 1998).

Na temelju ovih saznanja, bilo je potrebito, da se ove ne-COX-specifične nuspojave spomenu na novom pakiranju karprofena (*Veterinary reporting results in product labeling change*, USP Quality Review No. 63, svibanj 1998).

Mnogi NSAIDs su recemske smjese. S izuzetkom naproksena, svi derivati arilpropionske kiseline su takve smjese, stoga se može reći kako su i izomer i R i isomer S nazočni u komercijalno dostupnim pripravcima. Kakogod, samo S isomer ima farmakološki terapijsku aktivnost.

Isto tako, oba se izomera metaboliziraju u tijelu i oba izomera moraju biti otklonjena iz tijela. Ovaj dodatni metabolizam i eliminacija farmakodinamičkog neaktivnog izomera, predstavlja stanoviti teret za tijelo.

Tijelo je opterećeno s 50% viška tvari pri terapeutskoj uporabi recemskih smjesa.

Isto tako, neaktivni izomeri u nekim uvjetima mogu dovesti do interakcije lijekova (Szelenyi, I, G Geisslinger, E Polymeropoulos, W Paul, M Herbst, K Brune. The real Gordianl knot: *Recemic mixtures versus pure enantiomers*. Drug News & Perspectives 11:139-160, 1998).

Isto je tako poznato kako su NSAIDs, kao što je diklofenak, aspirin neusporedivo bolje tolerirani kod liječenja ljudi nego pasa. Ispitivanja su pokazala kako liječenja pasa s diklofenakom se mora zaustaviti, zbog toga što se događaju slabost i povraćanje (Wigger, et al., *Plasma and tissue kinetics of diclofenac in the dog*; Arch Pharmacol; 357; Br. 4, Suppl; R5, 1998).

Liječenje bolova i sprječavanje nastanka bolova povezanih s degenerativnim oboljenjem zglobova u pasa i mačaka postaje kronična te se stoga i njena važnost neizmjerno povećava. U svezi s time, vrlo je važno, posebice u odnosu na moguće nuspojave, da se njihov broj smanji, osim toga da se uključi aktivni sastojak kako bi se postigla dobra analgetička učinkovitost.

Odgovarajući farmaceutski pripravci, u tom slučaj moraju biti u obliku koje se može lako primjenjivati u pasa i mačaka i da imaju okus koji se može lako podnositi.

Sada je slučajno nađeno, kako flupirtin ili njegove farmaceutski prihvatljive soli mogu biti uključene u liječenju bolova i prevenciji bolova uzrokovanih degenerativnim oboljenjima zglobova u pasa i mačaka koje postaju kronične, uz smanjenje mogućih nuspojava.

Flupirtin nije do sada bio korišten u veterini.

Flupirtin je derivat triaminopiridina kemijskog naziva 2-amino-3-etoksikarbonilamino-6-(p-fluorobenzilamino)piridin.

On uglavnom djeluje kao analgetik, ali isto tako nema nikakav ovisni potencijal ili izaziva bilo kakvu nuspojavu tipičnu za analgetike, kao što je opstipacija, otežano disanje, povećanje tolerancije i povlačenje simptoma.

Iz literature je poznato kako flupirtin može sudjelovati u liječenju ljudi za liječenje različitih oboljenja.

Stoga, flupirtin ima svojstva relaksansa kod opuštanja mišića, tako se flupirtin također može koristiti za liječenje mišićne napetosti ili oboljenja koja se temelje na napetosti mišića (DE 40 22 442, US 5 162 346, US 5 284 861).

U dodatku, prilikom ispitivanja utvrđeno je kako relaksans flupirtin ima opuštajući učinak na mišiće u štakora, te je tako podoban za liječenje NMDA-povezanog CNS oboljenja kao što je, na primjer, cerebralna ishemija, neurodegenerativna oboljenja i epilepsija (DE 43 27 516, US 5 721 258).

WO 97/17072 opisuje uporabu flupirtina za liječenje oboljenja hematopojetskog staničnog sustava kakav je AIDS.

Isto je tako lako moguće pokazati kako se flupirtin može uključiti i u liječenje poremećaja propraćenih ne fiziološki visokim stupnjem smrti stanica (WO 97/49398).

Sinteza flupirtina i njegovih farmaceutski prihvatljivih soli opisana je u patentima DE 17 95 858, DE 31 33 519 i DE 34 16 609.

Što se tiče mehanizma aktivnosti flupirtina, tu postoji nekoliko mehanizama koji objašnjavaju njegove analgetičke učinke:

1) Flupirtin pokreće slabljenje noradrenergičkih prolaza u hrptenoj moždini (Nickel, B, Engel, J, Szelenyi, I. *Possible involvment of nordrenergic descending pain-modulating pathways in the mode of antinociceptive action of flupirtine, a novel nonopoid analgesic*. Agents, Actions 23:112-116, 1988; Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, HO, Brune, K. *Mode of action of flupirtine in the rat*. Br. J. Pharmacol. 97:835-842, 1989).
2) Flupirtin potencira antinsiceptivne GABAergične mehanizme (Weiser, T, Weinrich M, Szelenyi, I. *The amplification of the $GABA_A$-response by flupirtine is mediated via the steroid binding site*. Arch. Pharmacol. 349 (Suppl.): R 383, 1994).
3) Postoji mnogo indikaciju u literature kako uvođenje ATP-osjetljivih $K^+$ kanala dovodi do analgetičkih učinaka (Asano, T, Iida, H, Dohi, S, Masue, T, Shimonaka, H. Nicorandil, kao što je *ATP-sensitive $K^+$ channel opener, potentiated morphine analgesie*. Jap. J. Anesth. 45:1342-1346, 1996; Robles, LI, Barrios M, Del Pozo E, Dordal, A, Baeyens, JM. *Effects of $K^+$ channel blockers and openers on antinociception induced by agonists of 5-HT1A receptors*. Eur. J. Pharmacol. 295:181-188, 1996).
4) Vrlo skora ispitivanja pokazuju kako flupirtin također otvara takozvana "ne-naponska" vrata $K^+$ kanala u središnjem živčanom sustavu.

Na temelju ovog mehanizma djelovanja, flupirtin je također sposoban spriječiti bol koja postaje kronična (Kornhuber, J. *Ein Schmertzmittel, das sich von allen bekannten Analgetika unterscheidet*. Med. Woche 64:10, 1999).

Vrlo je vjerojatno kako je analgetički učinak flupirtina dobiven kombinacijom gore spomenutih učinaka. Stoga je, na primjer nađeno, kako otvaranje središnjeg ATP-otvora $K^+$ kanala nema samo antinociseptivni učinak per se, ali isto tako pokreće smjanjenje noradrenergičke bolom-modulirane prolaze u hrptenoj moždini (Narita, M, Takamori, K, Kawashima, N, Funada, M, Kamei, J, Suzuki, T, Misawa, M, Nagase, H. *Activation of central ATP-sensitive potassium channels produces the antinociception and spinal noradrenergic turnover-enhancing effect in mice*. Psychopharmacol. 113:11-14, 1993).

Mehanizam djelovanja flupirtina stoga se bitno razlikuje od onog takozvanog perifernog analgetika kakav je aspirin, ibuprofen, diklofenak, koji pokazuju svoja analgetička svojstva preko inhibicije ciklooksigenaze. Budući kako sinteza prostaglandina nije inhibirana putem flupirtina, ne dolazi do nikakvog oštećenja probavne mukoze.

Analgetički učinci flupirtina ispitani su pokusno na svjesnim psima.

Anesteziranim životinjama koje su prethodno bile vezane, ubačena je srebrna žica u zubni kanal (pulpu) (drugi sjekutić). Životinje su tada izmore kako bi se privikle na osoblje. Jedan tjedan poslije implantacije srebrne žice, životinje su bile uključene u pokus. Srebrna žica se spaja na pulsni generator uz čiju pomoć je bilo moguće neprekidno usklađivati trenutnu snagu.

Flupirtin se oralno davao psima u kapsulama.

30 minuta kasnije, trenutna snaga se povećala pri neprekidnoj vrijednosti.

Na prve znakove boli, trenutni generator se odmah isključuje. Trenutna snaga koja je promatrana prigodom prvih znakova boli označena je kao prag boli. Znakovi nastajanja boli označeni su kao simptomi kao što je saliviranje, slinjenje, pomjeranje mišića lica.

Kada je primijenjen flupirtin intravenozno, mjerenje praga boli bilo je 10 minuta nakon primjene tvari.

Rezultati su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1:

| Tvari | $ID_{50}$ u mg/kg nakon oralne primjene | ID50 u mg/kg nakon intravenozne primjene |
|---|---|---|
| Flupirtin | 3.5 | 0.7 |
| Ibuprofen | 18 | n.i. |
| Diklofenak | 7.8 | n.i. |
| Buprenorfin | 1.2 | 0.08 |

n.i. : nije ispitano

U odnosu na jačinu analgetičkog djelovanja flupirtina u pasa postoji superiorna znakovita razlika u odnosu na ibuprofen i diklofenak.

Buprenorfin je analgetik s vrlo visokim djelovanjem i vrelo niskom oralnom biološkom podobnosti, i jedan je od klasičnih derivata morfina. Stoga nije iznenađujuće kako buprenorfin ima znakovito jača analgetička svojstva od flupirtina nakon intravenozne primjene.

Međutim, analgetički učinak flupirtina nakon oralne Primjene usporedivo je s onim buprenorfina.

U sažetku, može se reći kako flupirtin ima vrlo jak analgetički potencijal u pasa. Na temelju mehanizma djelovanja i dostupnih toksikološkuh rezultata, nema probavnih, bubrežnih ili oštećenja jetre pri akutnoj ili kroničkoj uporabi.

Poželjno je da se flupirtin primjenjuje za liječenje bola povezanog s degenerativnim oboljenjima oralnim putem, parenteralnim ili rektalno. Pogodni oblik doziranja može biti: zrnca, pastile, kapsule, mikrokapsule, šećerom obložene tablete, film-tabletama, kapsulama sa polaganim otpuštanjem, bolus, prašak, supozitoriji ili otopine za uštrcavanje.

Primjena tableta koja može prednjačiti u svezi ovoga, su ona s jednostrukim ili dvostrukim podijeljenim utorom kako bi se omogućila bolja primjena na pojedinačno traženu količinu kod svake životinje.

Kako bi se uvećala prihvatljivost oralne primjene oblika u pasa i mačaka, moguće je dodati okus kakav je Trigarol Digest P (Haarmann & reimer GmbH) ili umjetni okus mesa, na primjer koji se sastoje of biljnih bjelančevina ili sojinog ulja i sušene svinjske jetre u prahu u omjerima između 5-10% po tableti.

U slučaju oralne primjene, pojedinačna doza flupirtin maleata može biti, na primjer, 0.1 do 20 mg/kg, poželjno je 1 do 5 mg/kg.

Stoga, kapsule sadrže 100 mg flupirtin maleata koji se može primijeniti dva do tri puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 600 mg.

Supozitoriji (čepići) mogu sadržavati pojedinačnu dozu od 0.1 do 30 mg/kg, poželjno je 2.5 do 7.5 mg/kg, flupirtin maleata. Na primjer, supozitoriji s dozom od 100 do 300 mg flupirtin maleata mogu se davati dva do tri puta dnevno.

Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 900 mg.

Parenteralan oblik doziranja, poželjno je u obliku otopina za uštrcavanje kod intramuskularnog davanja, poželjno je da sadrži 1.5 do 5 mg/kg flupirtin glukonata (zbog toga što je lokalna tolerancija bolja).

Na primjer, ampule sa 164.5 mg flupirtin glukonata u 3 ml otopina se može davati jednom dnevno.

**Primjeri**

**Flupirtin u tabletama s dvostrukim podijeljenim utorom:**

10 kg 2-amino-3-karbetoksiamino-6(4-fluorobenzil-amino)piridin maleata smješano je s 2.5 kg kalcij hidrogen fosfata i 2.5 kg kukuruzni škrob, i smjesa je usitnjena u zrnca s otopinom od 1 kg polivinilpirolidona u 4 kg negazirane vode na pozanti način. Nakon toga, dodatna smjesa od 1.3 kg kukuruznog škroba, 2 kg mikrokristalne celuloze, 0.6 kg magnezij stearata i 0.1 kg visoko disperzivne silike, plus 1.5 kg poboljšivača okusa Trigarol Digest P-a, tablete s težinom od 200 mg promjera od 9 mm i polumjera zaobljenosti od 10 mm s dvostrukim podijeljenim utorom su komprimirane.

Tvrdoća tableta je 80 N do 100 N (Schleunigerov tester tvrdoće). Vremenska dezintegracija je putem DAB 8 metode je 5 minuta. Svaka tableta sadrži 100 mg aktivnog sastojka.

**Flupirtin u kapsulama**

Punjenje kapsula pripravljeno je na sličan način kako je opisano u prethodnom slučaju za tablete i pakiraju se u čvrste želatinske kapsule odgovarajuće veličine.
Količina u svakoj kapsuli: 200 mg.
Jedan kapsula sadrži 100 mg aktivnog sastojka.

**Flupirtin u obliku otopine za uštrcavanje**

Postupak priprave može se primjeniti na seriju od 20 litara (= 6500 ampula):

Postupak proizvodnje:

1. 10.0 vode zagrijava se do 70°C i, nakon dodavnja 1562.0 g glukonske kiseline deltalaktona, otopina se ostavi pri 70°C jedan sat. Tijekom ovog postupka, dušik se pušta kroz otopinu.
2. 8000.0 g polietilen glikola molekulske mase od 380 do 420 uronjeni su u otopinu 1, i otopina se zagrijava pri 70°C dok se propušta dušik.
3. 30.0 g natrij disulfita razblaženo je u 500.0 ml vode kroz koju se propušta dušik.
4. Otopina 3 dodaje se u toopinu 2.
5. 666.6 g temeljnog flupirtina je procijeđen kroz sito širine 0.3 mm i razblažuje u otopini 4 dok se naglo propušta dušik.
6. Otopina 5 se hladi i dovršava s 20 litara vode kroz koju se propušta dušik.
7. Otopina 6 je sterilizirana filtracijom kroz opnu filtera s porama šrine 0.2 μm sa staklenim vlaknima obloženim prefiltrom.
8. Kontrola među-procesa: mjerenje sadržaja kisika otopine 7 korištenjem elektroda kisika.

Mjerenje ph vrijednosti otopine 7.

Otopina 7 je oslobađa pod aseptičnim uvjetima dok se dušik propušta kroz bezbojne ampule kapaciteta 3 ml.

Jedan ampula sadrži 164.5 mg flupirtin glukonata u 3 ml otopine.

Sukladno predmetnom izumu, također je moguće za flupirtin ili njegove farmaceutski korisne soli da budu uključene u kombinaciju s drugim aktivnim sastojcima za liječenje bola uzrokovanoh degenerativnim oboljenjima zglobova u pasa i mačaka.

Moguće je, u svezi s time, uključiti sljedeće kombinacije koje imaju prednost:

* Flupirtin u kombinaciji s protuupalnim lijekovima, posebice sa selektivnim COX-2 inhibitorima kakvi su celekoksib, rofekoksib, valdekoksib i parekoksib kako bi se postiglo pojačavanje učinaka.
* Flupirtin u kombinaciji s drugim središnje aktivnim analgeticima kakvi su nefopam, tramadol, nalbufin, dekstropropoksifen
* Flupirtin u kombinaciji s metamizolom
* Flupirtin u kombinaciji s klorokinom, hidroksiklorokinom, sulfazalinom, β-sitosterolom, tiaminom, cijanokobalminom, piridoksinom
* Flupirtin u kombinaciji sa steroidima kao što su prednisolon, metilprednisolon
* Flupirtin u kombinaciji sa hondrozaštitnim tvarima kao što je hondroitin, glukosamin i polisulfatni glukosaminoglikan
* Flupirtin u kombinaciji s TNFα receptorima
    - Flupirtin u kombinaciji s biljnim ektraktima kao što su korijen davolje kandže, listovi bodljikave koprive, drvo «gvajak» žalosna vrba, aranika.

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli, **naznačeno time**, da se koristi za liječenje bola i za prevenciju bola uzrokovanog degenerativnim oboljenjima zglobova u pasa i mačaka koje može biti propraćeno upalama u pasa i mačaka koje mogu postati kronične.
2. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli, **naznačeno time**, da se koristi u liječenju boli uzrokovane displazijom kuka u pasa i mačaka.
3. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli, **naznačeno time**, da se koristi u liječenju bola uzrokovane luksacijom zgloba u pasa i mačaka.
4. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli, **naznačeno time**, što se koristi u liječenju bola uzrokovanog psećom paralizom u pasa i mačaka.
5. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli, **naznačeno time**, da se koristi u liječenju bola uzrokovanog cauda equina sindromom u pasa i mačaka.
6. Uporaba flupirtina i njegovih terapeutski korisnih soli prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, **naznačeno time**, da pripravak sadrži konvencionalne farmaceutske nosače i/ili eksipijente kao dodatke flupirtinu.
7. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 6, **naznačeno time**, da oralni pripravak sadrži poboljšivače okusa.
8. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevima 6 i 7, **naznačeno time**, da se pripravak daje u obliku granula, tableta, kapsula, bolus, praška, supozitorija (čepića) ili otopina za uštrcavanje.
9. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjeu 8, **naznačeno time**, da su tablete u obliku film-tablcta, tablcta za žvakanjc, dvoslojnih tablcta ili tablcta s polaganim otpuštanjcm.
10. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 8, **naznačeno time**, da tablete sadrže dvostruke ili jednostruke podijeljene utore.
11. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji protuupalnih lijekova, posebice sa selektivnim COX-2 inhibitorima kakvi su celekoksib, rofekoksib, valdekoksib i parekoksib.
12. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji s drugim središnjim aktivnim analgeticima kakav je nefopam, tramadol, nalpufin ili dekstropropoksifen.
13. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji s metamizolom.
14. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji sa antireumaticima kakvi su klorokvin, hidroksiklorokvin, metotreksat, penicilamin, ademetionin, sulfasalazin ili β-sitosterol.
15. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji s vitaminom B, kakav je tiamin, cijanokobalmin, piridoksin.
16. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji sa steroidima kakvi su prednisoloni.
17. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji sa hondro-zaštitnim tvarima kao što je hondroitin, glukosamin ili polisulfatni glukosaminoglikan.
18. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji sa TNFα receptorima.
19. Uporaba flupirtina ili njegovih terapeutski korisnih soli prema zahtjevu 1, **naznačeno time**, da se koristi u kombinaciji s biljnim ekstraktima kao što su korijen đavolje kandže, listovi bodljikave koprive, drvo «gvajak», žalosna vrba, aranika.

## SAŽETAK

Izum se odnosi na uporabu flupirtina ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli za liječenje boli uzrokovane degenerativnim oboljenjima zglobova u pasa i mačaka propraćenih upalama. Inventivne tvari također su korištene u sprječavanju takvih bolova koje postaju kronične.