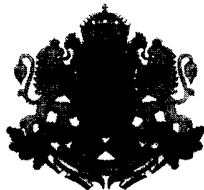


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 100356A

(51) A61K 31/44



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100356

(22) Заявено на 14.02.1996

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 4327516 (32) 17.08.1993 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 | 31.07.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

MEDA PHARMA GMBH & CO. KG, ., .,
61352 BAD HOMBURG, BENZSTRASSE 1 (DE);

(72) Изобретател(и):

SCHWARZ, MICHAEL ., ESSEN (DE);
PERGANDE, GABRIELA ., OFFENBACH (DE);
ENGEL, JUERGEN ., ALZENAU (DE);
NICKEL, BERND ., MUEHLTAL (DE);
ULRICH, HEINZ ., NIEDERNBERG (DE);
SZELENYI, STEFAN ., SCHWAIG (DE);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/EP94/0 / 2649, 10.08.1994

(87) № и дата на PCT публикация:

95/051 / 75, 23.02.1995

(54) ПЪРВИЧЕН И ВТОРИЧЕН НЕВРОЗАЩИТЕН ЕФЕКТ НА ФЛУПИРТИНА
ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

(57) Антагонистичното действие на флупиртина върху n-метил-d-аспартата (nmda) създава възможност за получаване на лекарствени средства за лечение на церебрална исхемия, невродегенеративни заболявания, травмични увреждания на главния и костния мозък, епилептични пристъпи и други заболявания.

12 претенции

BG 100356A

14.02.98

A-506/96-ГП

***ПЪРВИЧЕН И ВТОРИЧЕН НЕВРОЗАЩИТЕН ЕФЕКТ НА
ФЛУПИРТИНА ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ***

Описание

Флупиртинът (Katadolon^R) е нов неопиатен аналгетик, действащ върху централната нервна система. (Jakovlev, V. Sofia, R.D., Achterrath-Tuckermann, U., von Schlichtegroll, A., Thieme, K., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35 (I), 30 (1985); Nickel, B., Herz, A., Jakovlev, V., Tibes, U., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35 (II), 1402 (1985). Механизмът на действие, чрез който флупитринът проявява аналгезиращи ефекти върху централната нервна система, се различава от този на опиатните/опиоидните аналгетици. (Nickel, B., *Postgrad. med. J.* 63 (Suppl. 3), 19 (1987); Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, H.O., Brune, K., *Br. J. Pharmacol.* 143, 89 (1989)). Електрофизиологичните изследвания показаха, че флупиртинът може да участва в болокоуспокояващия процес както на

супраспинално, така и на спинално ниво. (Carlsson, K.H., Jurna, I., Eur. J. Pharmacol. 143, 89 (1987); Bleyer, H., Carlsson, K.H., Erkel, H.J., Jurna, I., Eur. J. Pharmacol. 151, 259 (1988); Nickel, B., Aledter, A., Postgrad. Med. J. 63 (Suppl. 3) 41 (1987)).

Досега флупиртинът се използваше за лечение на остри болезнени състояния, предизвикани от нарушения в локомоторния апарат. Той е прилаган успешно и при пациенти с невралгии, с болки вследствие ракови заболявания, с вазомоторни и мигренозни главоболия, със следоперативни болки, при наранявания, изгаряния, ерозия, при дисменореа и зъбобол. Посочените индикации и дозировките, които трябва да се използват, са дадени в професионалните информационни издания (Katadolon^R, моно-аналгетик, научен бюлетин, второ преработено издание 04/1992, публикуван от ASTA Medica AG).

В EP 189 788 са описани комбинирани лекарствени средства от флупиртин и нестероидни противовъзпалителни вещества. Според описаното в German published specification 41 22 166,4, предимството на тези комбинации е това, че флупиртинът има не само аналгетични, но също и мускулнорелаксанти свойства.

От химична гледна точка флупиртинът е малеат на 2-амино-3-етил-етоксикарбониламино-6[5-флуоробензил]-аминопиридина. В EP 160 865 е описан синтезът на флупиртин и на неговите фармацевтично приемливи соли. Флупиртинмалеатът има химична структура, която не може да бъде приписана на познатите досега фармацевтични препарати с аналгетично действие. Флупиртинът е безцветен, кристален, почти без миризма прах с леко сладко-горчив вкус. Той е умерено разтворим във вода. Аналгетичният ефект на флупиртина е демонстриран в редица експерименти с животни, върху моделирана вследствие на механично стимулиране (тест на Haffner), термично стимулиране (тест с гореща пластина),

електрическо стимулиране (електроодонтотест, стимулиране на зъбна пулпа), химическо стимулиране (тест с надраскване) и химико-механично стимулиране (тест на Randall-Selito) болка у мишка, плъх и куче. Повече информация за действието и страничните ефекти на моноаналгетичния флупиртин е дадена в научния бюлетин (Katadolon^R, моноаналгетик, научен бюлетин, второ преработено издание 04/1992, публикуван от ASTA Medica AG).

Фармакологичните изследвания показват, че флупиртинът има и спинално и супраспинално място на действие. Експерименти с блокади с антагонисти показаха, че нито серотонинергичните, нито опиоидните системи могат да бъдат включени в медиацията на болкоуспокояващото действие на флупиртина. Най-вероятното обяснение на предизвикваната от флупиртина аналгезия е включването на низходящи норадренергични модулиращи болката проводящи пътища (I. Szelenyi, B. Nickel, H.O. Borbe, K. Brune, Br. J. Pharmacol. (1989), 97, 835-842), макар че флупиртинът няма афинитет към свързване с α_1 - или α_2 -адренергичните рецептори (B. Nickel et al., Br. J. Pharmacol. (1989) 97, 835).

Освен това, липсата на афинитет към опиатните рецептори в мозъка на плъх говори също против един подобен на опиатния механизъм на действие на флупиртина. В съответствие с тези резултати трябва да бъде изключен механизъм на действие на флупиртина, съответстващ на този на опиатите. Не са наблюдавани толерантност и зависимост към препарата.

При изследване на ефекта на флупиртина върху мускулната релаксация при плъх изненадващо е установено, че ефектът на флупиртина може да се инхибира от възбуждащата аминокиселина N-метил-D-аспартат (NMDA). Тези открития говорят, че ефектът на флупиртина поне отчасти се медира чрез инхибиране на

осъществяването с посредничеството на N-метил-D-аспартата стимулиране. Това създава възможност за използването му като антагонист на възбуждащите (ексцитаторни) аминокиселини за лечение на свързани с тези аминокиселини заболявания от типа на церебрална исхемия, невродегенеративни заболявания и епилептични пристъпи.

Описание на експериментите:

Експериментите *in vivo* са проведени върху плъхове. Женски плъхове Wistar (телесно тегло 250 - 280 g) са анестезирани с уретан (400 mg/kg, интраперитонеално) и α -хоралоза (80 mg/kg, интраперитонеално). Nervus tibialis е подложен на стимулиране със транскутантен иглен електрод за отвеждане на Н-рефлекса (индивидуални правоъгълни импулси с времетраене 2 ms, със сила на стимулиране два пъти по-голяма от рефлексния праг). Направен е запис на електромиограф на отвежданията в мускул от стъпалото при използване на фиксирани върху кожата електроди на Klippel.

Електричното стимулиране на nervus tibialis със слаби по сила стимули води до получаване на ответен рефлекс, аналогичен на (Н)-рефлекса на Hoffmann при човека, който се приписва на моносинаптичното възбуждане на спиналните α -моторни неврони, за предпочитане - от първичните аференти на мускулните вретена. С нарастване на силата на стимулиране Н-рефлексът се предхожда от втора EMG вълна с по-кратко забавяне, така наречената М-вълна, която може да се отдаде на директното стимулиране на аксоните на алфа-моторните неврони. След това чрез компютърна програма са усреднени последователните ответни рефлексни, както преди (контролна), така и след интраперитонеално или след интратекално инжектиране на разтворител или на различни съединения. Размерът на М-вълната и на Н-рефлекса са определени чрез измерване на амплитудата от пик до пик.

За да се прояви флексорният рефлекс е стимулирано изправяне на задните лапи чрез използване на фини субкутантни иглени електроди (5 последователни правоъгълни импулса с честота на стимулиране равна на три пъти рефлексния праг). Записът на EMG отвежданията е направен с двойка фини иглени електроди от ипсилатералния N. tibialis. С използване на компютърна програма са изправени и записани седем последователни ответни сигнала, както преди, така и след интраперитонеално или след интратекално инжектиране на разтворител или на различни съединения. Размерът на флексорния рефлекс е получен от площта между рефлексната крива и базовата линия.

При всичките изследвания на рефлексите са дадени стойностите, измерени след инжектиране на разтворител или дадено съединение, в проценти спрямо подходящата контролна стойност, получена преди инжектирането. Статистическите анализи са проведени при използване на U-теста на Mann-Whitney.

Преди интратекалното инжектиране плъховете са нахранени с помощта на полиетиленови катетри (PE10). Membrana atlanto occipitalis е открита и внимателно срязана в участъка на средната линия. След това катетерът е въведен в спиналния канал и краят му е вкаран напред в участъка на поясния костен мозък. Инжектирането на разтворителите или веществата е направено в количество 5 μ l при скорост на вливане 1 μ l в минута. След това са инжектирани 10 μ l разтворител, за да е сигурно, че цялото количество от веществото е преминало през катетера в спиналния канал.

След завършване на експеримента е проверено точното локализиране на катетера, като за целта през него е инжектиран 2% разтвор на евансово синьо мастило.

Флупиртин (ASTA Medica AG, Германия), йохимбинхидро-

хлорид (Sigma Chemicals, САЩ) и празозин (RBI, САЩ) се разтварят в солев физиологичен разтвор. NMDA (Sigma), бикугулин метиодид (Sigma), 6,7-динитрохиноксалин-2,3-дион (DNQX) (RBI, САЩ) и АТРА (любезно предоставена от Dr. Turski, Schering, Германия) се разтварят в малък обем от 1 Mol NaOH и необходимият обем се допълва с физиологичен разтвор. В 0.2 N HCl се разтваря Phaclofen (Tocris, Великобритания) и крайният обем се постига също с допълване на физиологичен разтвор.

6 Fumazenil (любезно предоставен от Prof. Haefely, Hoffman-La Roche, Швейцария) се разтваря в Tween 80 (полиоксиетилен сорбитанмоноолеат) и дестилирана вода. Стойностите на рН на всичките разтвори са настроени на 7.2-7.4. Нито моносинаптичният Н-рефлекс, нито полисинаптичният флексорен рефлекс се повлияват по време на интраперитонеалното инжектиране на разтворител, докато системното подаване на флупиртин в дози от 1 до 10 mg/kg телесно тегло предизвиква понижение на флексорния рефлекс в зависимост от дозирането (Фиг. 1 и Фиг. 3). Ефектът на флупиртина се проявява след 10 минути, достига максимума между 10 и 30 минута след инжектирането и продължава от 20 до 60 минути в зависимост от дозировката.

Противно на това Н-рефлексът не се повлиява от флупиртина. Дори най-високата дозировка флупиртин (10 mg/kg), която понижава флексорния рефлекс с 50% от началната стойност, не оказва влияние върху Н-рефлекса (Фиг. 3).

При интратекалното подаване на флупиртина се потвърждава различното му въздействие върху флексорния рефлекс и Н-рефлекса. В дозировка от 33 - 330 nmol флупиртинът намалява флексорния рефлекс след интратекалното му подаване, без да променя Н-рефлекса (Фиг. 4). И тук ефектът се проявява след 10 минути и продължава от 20 до 60 минути в зависимост от

избраната дозировка (Фиг. 5). Интратекалното инжектиране на разтворител не се отразява нито на флексорния ефект, нито на Н-рефлекса. М-вълните не се променят и при подаването на разтворител и при инжектирането на флупиртин. Това доказва стабилността на избрания препарат. Фармакологичните данни от опитите с животни се потвърдиха при фармакологичните изследвания върху хора. Също и при човека (орално приемане) флупиртинът отслабва само флексорния рефлекс, докато Н-рефлексът остава непроменен.

За да се установи дали промените в трансмисията на γ -аминомаслената киселина (GABA), на норадреналина или на възбуждащите аминокиселини се включват в действието на флупиртина върху мускулната релаксация, изследвано е влиянието на редица вещества, които като агонисти или антагонисти атакуват тези рецептори, върху мускулно-релаксантия ефект на флупиртина. Депресивното действие върху флексорния рефлекс след интратекално подаване на флупиртин (165 nmol) не се повлиява при успоредно въвеждане на GABA_A-антагониста бикугулин (1 nmol) и GABA_B-антагониста Phaclofen (100 nmol) (Фиг. 6), на α_1 -антагониста празозин (10 nmol) (Фиг. 7) или на възбуждащата аминокиселина АТРА (α -амино-3-хидрокси-5-тертил-4-изоксазол-проприонова киселина) (0.1 pm) (Фиг. 8), при което се образува силен агонист върху квисквалатния рецептор. Ефектът на флупиртина не се повлиява и от интраперитонеално инжектиране на бензодиазепиновия антагонист флумазенил (5 mg/kg). Флумазенилът се подава системно, тъй като поради неразтворимостта си във вода не може да бъде приложен интратекално. Обратно на това, успоредното въвеждане на смесения α_1 - α_2 -антагонист йохимбин (10 nmol) (Фиг. 7) или на възбуждащата аминокиселина N-метил-D-аспартат (NMDA) (0.1

pmol) (Фиг. 8) предотвратяват действието на флупиртина върху флексорния рефлекс. Бикукулинът, факлофенът, празозинът, α -амино-3-хидрокси-5-тертил-4-изоксазол-проприонова киселина, флумазенилът, йохимбинът и N-метил-D-аспартатът са подадени в дозировка, която сама по себе си не повлиява силата на рефлекса (Фиг. 6-9), но която във всеки случай е достатъчна да противодейства на депресивния ефект на GABA_A-агониста мусцимол, на α_2 -агониста тизанидин и на NMDA-антагониста 2-амино-фосфонохептаноат (AP7) и мемантин (Schwarz et al., 1992) върху спиналните рефлекс.

Следователно експериментите показват, че полисинаптичните флексорни рефлекс намаляват по сила в зависимост от дозировката както при интраперитонеално (1 - 10 mg/kg телесно тегло), така и при интратекално (33 - 330 pmol) въвеждане на флупиртина, без да се уврежда моносинаптичният (H)-рефлекс на Hoffmann.

При тези експерименти успоредното въвеждане на възбуждащата аминокиселина N-метил-D-аспартат понижава мускулно-релаксантия ефект на флупиртина. В съответствие с тези открития ефектът на флупиртина е постигнат посредством инхибиране на трансмисионните и възбуждащите аминокиселини. В такъв случай трансмисията чрез посредничеството на NMDA-рецепторите е особено увредена.

Описание на графичните изображения:

Фигура 1: Флексорен рефлекс (горният запис) на M. tibialis, възбуден чрез електрическо стимулиране (5 стимула, честота 500 Hz, три пъти по-силни от рефлексния праг) на изправяне на задните лапи; и (H)-рефлекс на Hoffmann и M-вълна (долният запис), получени от стъпалния мускул след електрическо стимулиране

(еднократно стимулиране, три пъти по-силно от рефлексния праг) на N. tibialis (преди подаване на лекарственото средство) и 20 минути след интраперитонеално инжектиране на флупиртин, 10 mg/kg. Артефакторите на дразненията са означени със стрелки.

Фигура 2. Продължителност на ефекта на разтворителя или на различните дози флупиртин след интраперитонеалното му инжектиране върху размера на флексорния рефлекс. Абциса: време, в минути, след инжектирането, ордината: размер на флексорния рефлекс, в проценти от съответната му стойност, преди инжектирането (средна стойност $\pm$ стандартната грешка от 6 - 8 животни за всеки един случай).
Означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 3. Ефект на интраперитонеалното инжектиране на флупиртин (1 - 10 mg/kg) върху амплитудата на флексорния рефлекс (горна диаграма) и на Н-рефлекса (долна диаграма). Амплитудата е изразена като процент от съответната стойност преди инжектиране (средна стойност $\pm$ стандартната грешка от 6 - 8 животни за всеки един случай).
С: разтворител, означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 4. Ефект на интраперитонеалното инжектиране на флупиртин (33 - 330 nmol) върху амплитудата на флексорния рефлекс (горна диаграма) и на Н-рефлекса (долна диаграма). Амплитудата е изразена като процент от съответната стойност преди инжектиране (средна

стойност $\pm$ стандартната грешка от 7 - 10 животни за всеки един случай).

C: разтворител, дозировка в pmol, означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 5. Продължителност на ефекта на разтворителя или на различни дози флупиртин (33 - 330 pmol след интратекалното им инжектиране върху размера на флексорния рефлекс. Абциса: време в минути след инжектирането, ордината: размер на флексорния рефлекс в проценти от съответната му стойност преди инжектирането (средна стойност $\pm$ стандартната грешка от 7 - 10 животни за всеки един случай).

Означения: * за < 0.05 , ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 6. Ефект на интратекалното инжектиране на бикукулин (Bic; горна диаграма) или факлофен (Phac; долна диаграма) върху размера на флексорния рефлекс, дозировка в pmol, означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 използван за сравнение разтворител (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 7. Ефект на интратекалното инжектиране на йохимбин (Yoh; горна диаграма) или празолин (Praz; долна диаграма) и флупиртин върху размера на флексорния рефлекс, дозировка в pmol, означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител; + за 0.05, +++ за 0.01 флупиртин (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 8. Ефект на интратекалното инжектиране на N-метил-D-аспартат (NMDA) (горна диаграма) или на α -амино-3-хидрокси-5-тертил-4-изоксазол-проприонова киселина (АТРА) (долна диаграма) и флупиртин върху размера на

флексорния рефлекс, дозировка в nmol, означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 разтворител; + за 0.05, +++ за 0.01 флупиртин (U-тест на Mann-Whitney)

Фигура 9. Ефект на интраперитонеалното инжектиране на флумазенил и интратекалното инжектиране на флупиртин върху размера на флексорния рефлекс. Дозировка в mg/kg (за флумазелина) и в nmol (за флупиртина), означения: ** за < 0.01 , *** за < 0.001 (U-тест на Mann-Whitney)

Задача на изобретението е да предостави лечебен състав, съдържащ ката активна съставка флупиртин, за прилагане при невродегенеративни нарушения и подобни заболявания.

Заболяванията, които въз основа на фармакологичните резултати могат да бъдат лекувани с флупиртин, са например церебрална исхемия, идиопатична болест на Parkinson, токсичен или лекарствен паркинсонов синдром, болест на Alzheimer и синдроми на церебрална деменция от различен произход, хорей на Huntington; множествена склероза, амиотрофна латерална склероза, предизвикани от инфекции невродегенеративни заболявания от типа на енцефалопатия вследствие заболяване от СПИН, болест на Creutzfeld-Jakob, енцефалопатия, предизвикана от рубеолен или херпесен вирус и борелиози, метаболитни токсични невродегенеративни заболявания от типа на провокирани от хепатит, алкохолизъм, хипоксия, хипо- или хипергликемия енцефалопатии, както и енцефалопатии, предизвикани от разтворители или лекарствени препарати, дегенеративни изменения на ретината от различен произход, провокирани от травми заболявания на главния и костния мозък, симптоми на церебрална свръхвъзбудимост от различен произход, от типа на церебрална свръхвъзбудимост индуцирана от приемане/или

отнемане на медикаменти, от токсини, от патогенни фактори и лекарствени препарати, церебрална свръхвъзбудимост от психичен или травмен произход, невродегенеративни синдроми на периферната нервна система от типа на полиневропатии и полиневрити, индуцирани от метаболизма, от медикаменти, токсини и инфекции. Може да бъде използван също и бронхоспазмолитичният ефект.

Възможно е също прилагането на флупиртин заедно с антипаркинсови средства от типа на L-допа и различни допаминови агонисти - поотделно, на серии или под формата на комбинирани лекарствени средства. Според изобретението дозировката в прилаганото комбинирано лекарствено средство, при използване на L-допа като елемент на комбинацията, е 2 mg - 200 mg L-допа¹ и 5 mg - 100 mg флупиртин, а когато като елемент на комбинацията се използват допаминови агонисти, например бромокриптин - 0.5 mg - 10 mg бромокриптин и 5 mg - 100 mg флупиртин, когато като елемент на комбинацията се използва лизурид - 0.05 mg - 0.2 mg лизурид и 5 mg - 100 mg флупиртин, когато като елемент на комбинацията се използва перголид - 0.01 mg - 1 mg перголид и 5 mg - 100 mg флупиртин, когато се използва MAO-B инхибиторът селегилин - 0.1 mg - 5 mg селегилин и 5 mg - 100 mg флупиртин.

По подобен начин флупиртинът може да се прилага заедно с антиоксиданти, антиепилептици, усилващи кръвообращението лекарствени препарати и невролептици поотделно или като комбинирано лекарствено средство.

Свойствата на флупиртина позволяват използването му и в невролептичната аналгезия, самостоятелно или заедно с други невролептици. Доазираните форми, които могат, например, да

¹ Като точна комбинация с бензеразид или карбидопа

14.02.98

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на церебрална исхемия.

2. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на невродегенеративни заболявания.

3. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на епилептични пристъпи.

4. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на болестта на Parkinson.

5. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на болестта на Alzheimer.

6. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на хорей на Huntington.

7. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на множествена склероза.

8. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на амиотрофна латерална склероза.

9. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на предизвикани от инфекции невродегенеративни заболявания.

10. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на метаболитно-

14.02.98

2

токсични невродегенеративни заболявания.

11. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на дегенеративни и исхемични заболявания на ретината.

12. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на предизвикани от травма увреждания на главния и костния мозък.

13. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на синдроми на церебрална свръхвъзбудимост.

14. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на невродегенеративни синдроми на периферната нервна система.

15. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за невролептична аналгезия.

16. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на комбинирано лекарствено средство от флупиртин и L-допа и допаминови антагонисти за лечение на болестта на Parkinson.

ПРОМЕНЕНИ ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на церебрална исхемия.

2. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на невродегенеративни заболявания, с изключение на болестта на Parkinson.

3. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на болестта на Alzheimer.

4. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на хорей на Huntington.

5. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на множествена склероза.

6. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на амиотрофна латерална склероза.

7. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на предизвикани от инфекции невродегенеративни заболявания, с изключение на болестта на Parkinson.

8. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на метаболитно-токсични невродегенеративни заболявания, с изключение на болестта на Parkinson.

9. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на дегенеративни и

14.02.98

2

ишемични заболявания на ретината.

10. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на предизвикани от травма увреждания на главния и костния мозък.

11. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на синдроми на церебрална свръхвъзбудимост.

12. Приложение на активното вещество флупиртин за получаване на лекарствено средство за лечение на невродегенеративни синдроми на периферната нервна система.