



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P940464 A2

HR P940464 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: **A 61 K 31/44**

(21) Broj prijave: P940464A

(22) Datum podnošenja prijave patenta: 16.08.1994.

(43) Datum objave prijave patenta: 30.06.1997.

(31) Broj prve prijave: P 43 27 516.8 (32) Datum podnošenja prve prijave: 17.08.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

Asta, MedicaAktiengesellschaft, An der Pikardie 10, 01277 Dresden, DE

(72) Izumitelj:

Michael Schwarz, Wortbergrode 13, 45149 Essen, DE

Gabriela Pergande, Elisabethenstrasse 38, 63071 Offenbach, DE

Jürgen Engel, Erlenweg 3, 63755 Alzenau, DE

Bernd Nickel, Alleestrasse 35, 64367 Muhlthal, DE

Heinz Ulrich, Bayernstrasse 2, 63843 Niederngerg, DE

Stefan Szelenyi, Händelstrasse 32, 90571 Schwaig, DE

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**PRIMARNO I SEKUNDARNO NEUROPROTEKTIVNO DJELOVANJE FLUPIRTINA KOD
NEURODEGENERATIVNIH OBOLJENJA**

(57) Sažetak: Antagonističko djelovanje flupirtina na NMDA omogućuje proizvodnju lijekova za liječenje cerebralne ishemije, neurodegenerativnih oboljenja, traumatskih izljeda mozga i leđne moždine, epileptičkih napadaja i ostalih bolesti.

HR P940464 A2

OPIS IZUMA

Flupirtin (Katadolon[®]) je novi neopijatni analgetik, koji djeluje centralno (Jakovlev, V. Sofia, R.D., Achterath-Tuckermann, U., von Schlichtegroll, A., Thiemer, 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). Flupirtin razvija svoja centralnoanalgetska djelovanja preko drugačijih mehanizama djelovanja nego što je mehanizam djelovanja opijata / opioidnih analgetika. (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)). U elektrofiziološkim istraživanjima je pokazano, da flupirtin može zahvaćati kako na supraspinalnoj, tako i na spinalnoj razini u nociceptivno zbivanje (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).

Do sada se flupirtin primjenjivao za terapiju kod akutnih bolnih stanja, koja su uzrokovana oboljenjem lokomotornog aparata. Nadalje se flupirtin uspješno primjenjivao kod pacijenata s bolovima uzrokovanim živcima, bolovima kod oboljenja od raka, vazomotornih i migrenoznih bolova glave, bolnih stanja nakon operacija, nakon ozljeda, opekline, nagriženosti, kod dismenoreje i zubobolja. Ove indikacije i doziranja koja treba primijeniti prikazane su u stručnom prikazu (Katadolon[®], monoanalgetik, znanstveni prospekt, drugo prerađeno izdanje 04/1992, izdavač ASTA Medica AG).

Kombinirani lijek flupirtina s nesteroidnim antiflogisticima opisuje EP 189 788.

Kod ovih indikacija prednost je, da flupirtin ima ne samo analgetsko, nego još i svojstvo relaksiranja mišića, kao što je opisano u DE-OS 41 22 166.4.

Kemijski gledano, radi se kod flupirtina o maleatu 2-amino-3-etil-etoksikarbonilamino-6(5-fluor-benzil)-aminopiridina. Sinteza flupirtina i njegovih farmaceutski primjenjivih soli opisuje se u EP 160 865 i 199 951. Flupirtin-maleat ima kemijsku strukturu, koja se ne može pripisati do sada poznatim analgeticima. Flupirtin je bezbojni, kristalinični prah, gotovo bez mirisa, blagog gorko-kiselkastog okusa. U vodi je samo umjereno topiv. Analgetsko djelovanje flupirtina dokazano je u različitim eksperimentima na životinjama uz izazivanje boli mehaničkim (Haffnerov test), termičkim (test vruće ploče), električkim (test boli izazvane elektricitetom, nadražaj zubne pulpe), kemijskim (Writhingov test) i kemijsko-mehaničkim (Randall-Selito test) nadražajem na mišu, štakoru i psu. Daljnje informacije o djelovanju i nuspojavama monoanalgetika flupirtina nalaze se u znanstvenom prospektu (Katadolon[®]), monoanalgetik, znanstveni prospekt, drugo prerađeno izdanje 04/1992, izdavač ASTA Medica AG).

Farmakološka ispitivanja pokazuju da flupirtin djeluje kako na spinalnoj, tako i na supraspinalnoj razini. Pokusi blokade s antagonistima su pokazali da ne dolaze u obzir kako serotoninergički, tako također opioidni sistem za posredovanje antinociceptivnog djelovanja flupirtina. Najvjerojatnije se kod pojave flupirtinom inducirane analgezije radi o silaznim noradrenergičnim sferama koje moduliraju bol (I. Szelenyi, B. Nickel, H. O. Borbe, K. Brune, *Br. J. Pharmacol.* (1989), 97, 835-842), iako flupirtin nema afinitet vezivanja ka α_1 - ili α_2 -adrenergičkim receptorima (B. Nickel et al., *Br. J., Pharmacol.* (1989) 97, 835).

Protiv mehanizma djelovanja flupirtina sličnog djelovanju opijata govori nadalje manjkavi afinitet prema opijatnim receptorima mozga štakora. Prema ovim rezultatima za isključiti je mehanizam djelovanja flupirtina koji odgovara opijatima. Isto tako malo dadu se promatrati tolerancija i ovisnost.

Istraživanjima relaksirajućeg djelovanja flupirtina na mišića na štakoru, iznenađujuće je dakle nađeno, da se djelovanje flupirtina daje spriječiti ekscitatornom aminokiselinom N-metil-D-aspartat (NMDA). Ovi nalazi ukazuju na to, da je djelovanje flupirtina barem djelomično posredovano inhibiranjem uzbuđenja posredovanog s NMDA. Tirne se otvara mogućnost da se flupirtin primijeni kao antagonist ekscitatornih aminokiselina za liječenje bolesti, koje su posredovane ekscitatornim aminokiselinama, kao na pr. cerebralne ishemije, neurodegenerativnih oboljenja i epileptičkih napada.

Opis eksperimenata

Eksperimenti in-vivo provedeni su na štakorima. Muški Wistar-štakori (tjelesna težina 250-280 g) anestetizirani su uretanom (400 mg/kg i.p.) i alfa-kloralozom (80 mg/kg i.p.). Za izazivanje H-refleksa stimuliran je n. tibialis transkutanom igličnim elektrodama (pojedinačni pravokutno oblikovani impulsi u trajanju od 0,2 ms jakosti nadražaja dvostruke od praga refleksa). EMG-izvodi izvedeni su parom kutanih "klip"-elektroda od plantarnih mišića stopala.

Električna stimulacija nervus tibialis podražajem male jakosti proizvede refleksni odgovor sličan čovječjem Hoffmannovom (H)-refleksu, koji se pripisuje monosinaptičkoj ekscitaciji spinalnih alfa-motoneurona, prvenstveno kroz primarne aferentne dovode vretenastih mišića.

S rastućim jačinama podražaja prethodi ovom H-refleksu drugi EMG-val kraće latencije, tzv. M-val, koji treba svoditi na direktno podraživanje aksona alfa motoneurona. Deset konzekutivnih refleksnih odgovora dobiveno je kroz program na računalu kako prije (kontrola), tako također nakon intraperitonealnog, odnosno nakon intratekalnog uštrcavanja otapala ili različitih supstanci. Jakost M-vala i H-refleksa određena je mjerenjem amplitude "peak to peak".

Da bi se izazvao refleks fleksora stimulirana je stražnja šapa parom finih subkutanih igličnih elektroda (5 konzekutivnih pravokutno formiranih impulsa s frekvencijom podražaja od 500 Hz svaki po 0,2 ms trajanja i podražajnim intenzitetom trostrukim od podražajnog praga). EMG-izvodi izvedeni su parom finih igličnih elektroda iz ipsilateralnog n. tibialis. Sedam konzekutivnih EMG-odgovora ispravljeno je, uz pomoć PCs kako prije, tako i nakon intraperitonealnog uštrcavanja otapala ili supstanci. Jakost refleksa fleksora ustanovljena je iz površine ismeđu krivulja refleksa i temeljne linije.

U svim ispitivanjima refleksa navedene su mjerne vrijednosti nakon uštrcavanja otapala, odnosno supstanci, u postotku dotične kontrolne vrijednosti prije uštrcavanja. Statistička analiza provedena je putem Mann-Whitney-U-testa.

Za intratekalno uštrcavanje dobili su štakori polietilenski kateter (PE10). Membrana atlanto occipitalis je oslobođena i oprezno prorezana u području srednje linije. Kateter je tada uveden u spinalni kanal, a vrh gurnut do u područje lumbalne moždine. Uštrcavanje otapala ili supstanci uslijedilo je u volumenu od 5 μ l brzinom infuzije od 1 μ l u minuti.

Zatim je naknadno uštrcano 10 μ l otapala, da bi se osiguralo da je ukupna količina supstance dospjela iz katetera u spinalni kanal.

Nakon provedbe eksperimenata osigurana je egzaktna lokalizacija vrha katetera uštrcavanjem 2 %-tnog Evansovog plavila kroz kateter.

Flupirtin (ASTA Medica AG, Njemačka); johimbinhidroklorid (Sigma Chemicals, USA) i prazosin (RBI, USA) otopljeni su u fiziološkoj otopini kuhinjske soli. NMDA (Sigma), bikukulinmetjodid (Sigma), 6,7-dinitrokinoksalin-2,3-dion (DNQX) (RBI, USA) i ATPA (ljubazno ga je na raspolaganje stavio Dr. Turski, Schering, Njemačka) otopljeni su u maloj količini 1 mol NaOH, a volumen je nadopunjen kuhinjskom soli. Faklofen (Tocris, Velika Britanija) je otopljen u 0,2 N HCl, a konačni volumen isto tako nadopunjen kuhinjskom soli.

Flumazenil (na raspolaganje ga je ljubazno stavio Prof. Haefely, Hoffmann-La Roche, švicarska) otopljen je u Tween 80 i destiliranoj vodi. pH-vrijednost svih otopina podešena je na 7,2 - 7,4.

Dok intraperitonealno uštrcavanje otapala ne utječe niti na monosinaptički H-refleks, niti na polisintaptički refleks fleksora, sistemsko davanje flupirtina u dozama od 1 do 10 mg po kg tjelesne težine slabilo je refleks fleksora ovisno o dozi (slika 1 do slika 3). Djelovanje flupirtina nastupilo je unutar 10 minuta, bilo je maksimalno 10 do 30 minuta nakon uštrcavanja, a trajalo je, već prema dozi, oko 20 do 60 minuta.

Nasuprot tome, H-refleks nije smanjen flupirtinom. Čak najveća doza flupirtina (10 mg po kg), koja je reducirala refleks fleksora na oko 50 % početne vrijednosti, nije imala djelovanje na H-refleks (slika 3).

Različito djelovanje flupirtina na refleks fleksora i H-refleks potvrdilo se također nakon intratekalnog davanja. U dozama od 33-330 nmol flupirtin je slabio refleks fleksora ovisno o dozi nakon intratekalnog davanja, a da nije došlo do promjene H-refleksa (slika 4). Ovaj učinak pojavio se također unutar 10 minuta i trajao je 40-60 minuta, već prema izabranom doziranju (slika 5). Intratekalno uštrcavanje otapala nije utjecalo niti na refleks fleksora niti na H-refleks. M-val nije bio promijenjen niti davanjem otapala niti uštrcavanjem flupirtina. Ovo pokazuje postojanost izabranog preparata. Farmakološki podaci na životinjama potvrđeni su u okviru humano-farmakoloških istraživanja refleksa. Također kod ljudi (p.o. davanje) flupirtin slabi samo refleks fleksora, dok na H-refleks nema utjecaja.

Da bi se dobilo uvid da li promjene transmisije GABA, noradrenalina i ekscitatornih aminokiselina sudjeluju u relaksirajućem djelovanju flupirtina na mišić, istraživali smo utjecaj različitih supstanci, koje na ovim receptorima djeluju kao agonisti ili antagonisti na relaksirajuće djelovanje flupirtina na mišić. Nakon intratekalnog davanja flupirtina (165 nmol) nije bilo utjecaja na depresorno djelovanje na refleks fleksora dodavanjem GABA_A-antagonista bikukulina (1 nmol) i GABA_B-antagonista faklofena (100 nmol) (slika 6), α_1 -antagonista prazosina (10 nmol) (slika 7) ili ekscitatorne aminokiseline ATPA (α -amino-3-hidroksi-5-tertil-4-izoksazol-propionska kiselina) (0,1 pm) (slika 8), koja predstavlja snažnog agonista na bilo kojem receptoru. Intraperitonealno uštrcavanje benzodiazepin-antagonista flumazenila (5 mg/kg) također nije utjecalo na djelovanje flupirtina (slika 9). Flumazenil se morao davati sistemski, jer ga se radi nedovoljne topivosti u vodi nije moglo aplicirati intratekalno.

Protivno tome, dodavanje smiješanog α_1 - α_2 -antagonista johimbina (10 nmol) (slika 7) ili ekscitatorne aminokiseline NMDA (0,1 nmol) (slika 8) sprječavalo je djelovanje flupirtina na refleks fleksora. Bikukulin, faklofen, prazosin, ATPA, flumazenil, johimbin i NMDA davani su u dozama, koje same nemaju utjecaja na jakost refleksa (slike 6-9), ali su dovoljne da u određenom času djeluju antagonistički na depresorno djelovanje GABA_A-agonista muscimola, alfa₂-agonista tizanidina i NMDA-antagonista 2-amino-fosfonoheptanoata (AP7) i memantina (Schwarz et al., 1992) na spinalne reflekse.

Eksperimenti također pokazuju, da su kako nakon intraperitonealnog (1-10 mg/kg tjelesne težine), tako i nakon intratekalnog (33-330 nmol) davanja flupirtina, ovisno o dozi, oslabili polisinaptički refleksi fleksora, a da nije oslabljen Hoffmannov (H)-refleks.

Dodavanje ekscitatorne aminokiseline N-metil-D-aspartata (NMDA) slabi u razmatranim eksperimentima relaksirajuće djelovanje flupirtina na mišiće. Odgovarajuće razmatranim nalazima posredovano je djelovanje flupirtina među ostalim, inhibiranjem transmisije ekscitatornih aminokiselina. Pritom se naročito smanjuje transmisija posredovana preko NMDA-receptora.

Opis slika

Slika 1:

Refleks fleksora (gornji zapis) n. tibialisa izazvan električnom stimulacijom (5 podražaja, frekvencija 500 Hz, trostruka od praga refleksa) stražnje šape i Hoffmannov (H)-refleks i M-val (donji zapis), izveden od plantarnih mišića stopala nakon električne stimulacije (pojedinačni podražaj, dvostruke od refleksnog praga) n. tibialisa (pre-drug) i 20 minuta nakon (flupirtin) intraperitonealnog uštrcavanja flupirtina, 10 mg/kg. Artefakti tokom podražaja označeni su strelicama.

Slika 2:

Vremenski tok djelovanja nakon intraperitonealnog uštrcavanja otapala, odnosno različitih doza flupirtina na jakost refleksa fleksora.

Apscisa: vrijeme u min nakon uštrcavanja,

Ordinata: jakost refleksa fleksora u postotku dotične vrijednosti prije uštrcavanja (srednja vrijednost $\pm$ SEM od svakih 6-8 životinja).

Signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala (Mann-Whitney U-test)

Slika 3:

Djelovanje intraperitonealnog uštrcavanja flupirtina (1-10 mg/kg) na jakost refleksa fleksora (gore) i H-refleksa (dole). Jakost je izražena kao postotna stopa dotične vrijednosti prije uštrcavanja (srednja vrijednost $\pm$ SEM od svakih 6-8 životinja).

C: otapalo, signifikantno: ** $p < 0,01$, otapala *** $p < 0,001$ vs. otapala (Mann-Whitney U-test)

Slika 4:

Djelovanje intratekalnog uštrcavanja flupirtina (33-330 nmol) na jakost refleksa fleksora (gore) i H-refleksa (dole). Jakost je izražena kao postotna stopa dotične vrijednosti prije uštrcavanja (srednja vrijednost $\pm$ SEM od svakih 7-10 životinja). C: otapalo, doze u nmol, signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala (Mann-Whitney U-test)

Slika 5:

Vremenski tok djelovanja nakon intratekalnog uštrcavanja otapala, odnosno različitih doza flupirtina (33-330 nmol) na jakost refleksa fleksora. Apscisa: vrijeme u min nakon uštrcavanja, ordinata: jakost refleksa fleksora u postotku dotične vrijednosti prije uštrcavanja (srednja vrijednost $\pm$ SEM od svakih 7-10 životinja). Signifikantno: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala (Mann-Whitney U-test)

Slika 6:

Djelovanje intratekalnog uštrcavanja bikukulina (bik; gore), odnosno faklofena (fak; dole) i flupirtina na jakost refleksa fleksora, doze u nmol; Signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala (Mann-Whitney U-test)

Slika 7:

Djelovanje intratekalnog uštrcavanja johimbina (Joh; gore) odnosno prazosina (praz; dole) i flupirtina na jakost refleksa fleksora, doze u nmol, signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala; + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ vs. flupirtina (Mann-Whitney U-test)

Slika 8:

Djelovanje intratekalnog uštrcavanja NMDA (gore), odnosno ATPA (dole) i flupirtina na jakost refleksa fleksora, doze u nmol, signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. otapala; + $p < 0,05$, +++ $p < 0,01$ vs. flupirtina (Mann-Whitney U-test)

Slika 9:

Djelovanje intraperitonealnog uštrcavanja flumazenila (flum) i intratekalnog uštrcavanja flupirtina na jakost refleksa fleksora. Doze u mg/kg (flum) i nmol (flup). Signifikantno: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitney U-test)

Zadaća izuma je omogućiti pripremu lijekova s aktivnom supstancom flupirtin za primjenu kod neurodegenerativnih oboljenja i sličnih oboljenja.

Oboljenja koja se na temelju farmakoloških rezultata liječe flupirtinom su primjerice cerebralna ishemija, idiopatska Parkinsonova bolest, toksički ili medikamentozno izazvan Parkinsonov sindrom, Alzheimerova bolest i cerebralni sindromi demencije druge geneze, Chorea Huntington; multipla skleroza, amiotrofna lateroskleroza, infekcijsno-inducirana neurodegenerativna oboljenja kao primjerice encefalopatija uslijed AIDS-a, Jakob-Creutzfeldovo oboljenje, encefalopatije inducirane virusima rubeole, herpesa i boreliozama, metabolički-toksična neurodegenerativna oboljenja, kao primjerice hepatički, alkoholom, hipoksički, hipo ili hiperglikemički inducirane encefalopatije kao i encefalopatije inducirane otapalima ili lijekovima, degenerativna oboljenja retine različite geneze, traumatska oštećenja mozga i leđne moždine, simptomi cerebralne preosjetljivosti različite geneze, kao primjerice nakon uzimanja i/ili uskraćivanja lijekova, toksina, otrova i droga, psihički i traumatski inducirana stanja cerebralne preosjetljivosti, neurodegenerativni sindromi perifernog nervnog sistema, kao primjerice metabolički, medikamentozno, toksički i infekcijsno inducirane polineuropatije i polineuritisi; nadalje može se primijeniti za bronhospazmolitičko djelovanje.

Nadalje, pruža se mogućnost da se flupirtin primijeni s anti-parkinsonicima, kao primjerice L-Dopom i različitim dopamin-agonistima odvojeno jedan za drugim, ili u obliku kombiniranog lijeka.

Doziranje prema izumu iznosi u slučaju primjene kao kombiniranog lijeka kod primjene L-Dopa kao sudionika kombinacije 2 mg - 200 mg L-Dopa* i 5 mg - 100 mg flupirtina, kod primjene dopaminagonista kao primjerice bromokriptina kao sudionika kombinacije 0,5 mg - 10 mg bromokriptina i 5 mg - 100 mg flupirtina, kod primjene lisurida kao sudionika kombinacije 0,05 mg - 0,2 mg lisurida i 5 mg - 100 mg flupirtina, kod primjene pergolida kao sudionika kombinacije 0,01 mg - 1 mg pergolida i 5 mg - 100 mg flupirtina, kod primjene MAO-B-inhibitora selegilina 0,1 mg - 5 mg selegilina i 5 mg - 100 mg flupirtina.

Isto tako flupirtin se može davati s antioksidansima, antiepilepticima, lijekovima za pospješivanje krvotoka i neurolepticima odvojeno, ili kao lijek u kombinaciji.

Svojstva flupirtina omogućuju također primjenu u neuroleptičkoj analgeziji, samog, ili s drugim neurolepticima. Kao oblici davanja u obzir dolaze na primjer: tablete, filmtablete, tvrde želatinske kapsule, meke želatinske kapsule, pelete, granulati, dražeje, supozitorije, mikrokapsule, vodene ili uljne suspenzije, uljne otopine, injekcije otopine za intramuskularno i intratekalno davanje, injekcije otopine i infuzije otopine za intravenozno davanje.

Prikladne soli za proizvodnju lijeka su sve fiziološki podnošljive soli flupirtina. Primjerice u obzir dolaze klorid, maleat, sulfat i glukonat flupirtina. Slijedeći podaci o doziranju odnose se uvijek na flupirtin kao bazu. Primjenjuju li se soli flupirtina, treba preračunati odgovarajuće težini mola.

* kao čvrsta kombinacija s benserazidom ili karbidopom.

Pomoću metoda opisanih u DE-OS 39 12 292 moguće je također dovesti flupirtin u retard-formu.

Sadržaj flupirtina u lijekovima prema izumu iznosi 10 mg - 3000 mg, prvenstveno 20 mg - 2000 mg, a naročito pogodno 50 mg - 1500 mg. Navedene pojedinačne doze lijeka mogu se davati 1-5 puta, prvenstveno 1-3 puta, naročito 1 -2 puta dnevno oralno, rektalno, intravenozno intratekalno ili intramuskularno.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi cerebralnu ishemiju.
2. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi neurodegenerativna oboljenja.
3. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi epileptičke napadaje.
4. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi Parkinsonovu bolest.
5. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time** e, da liječi Alzheimerovu bolest.
6. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi Chorea Huntington.
7. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi multipla skleroza.
8. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi amiotrofnu

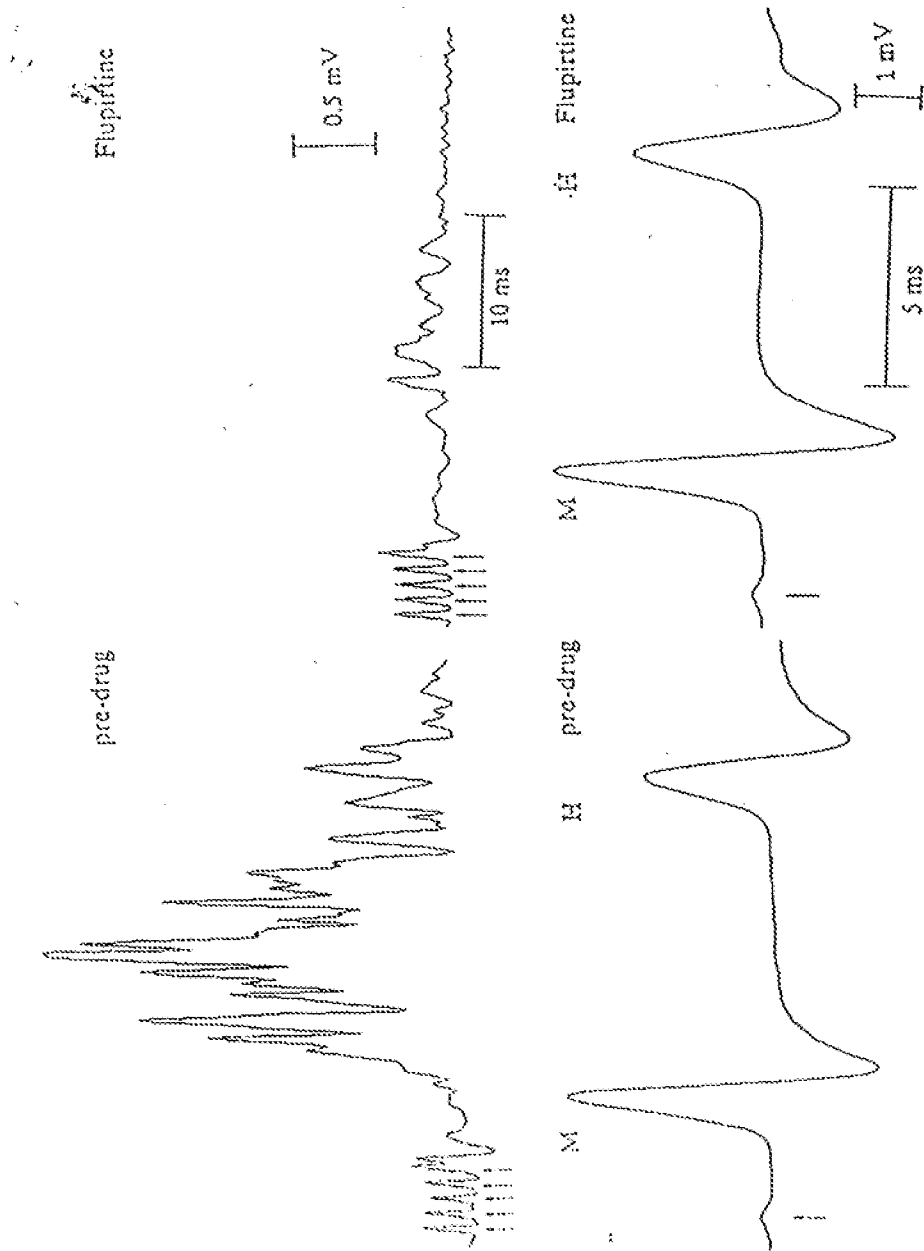
laterosklerozu.

9. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da suzbija infektivno inducirana neurodegenerativna oboljenja.
- 5 10. Primjena aktivne supstance flupirtin sa proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi metaboličko-toksična neurodegenerativna oboljenja.
11. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi degenerativna i ishemična oboljenja retine.
12. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi traumatske povrede mozga i leđne moždine.
- 10 13. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi sindrom cerebralne preosjetlj ivosti.
14. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju! lijeka **karakteriziranog time**, da liječi neurodegenerativne sindrome perifernog nervnog sistema.
- 15 15. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju lijeka **karakteriziranog time**, da liječi neuroleptičku analgeziju.
16. Primjena aktivne supstance flupirtin za proizvodnju kombiniranog lijeka iz flupirtina i L-Dopa i dopamin-antagonista **karakteriziranog time**, da liječi Parkinsonovu bolest.

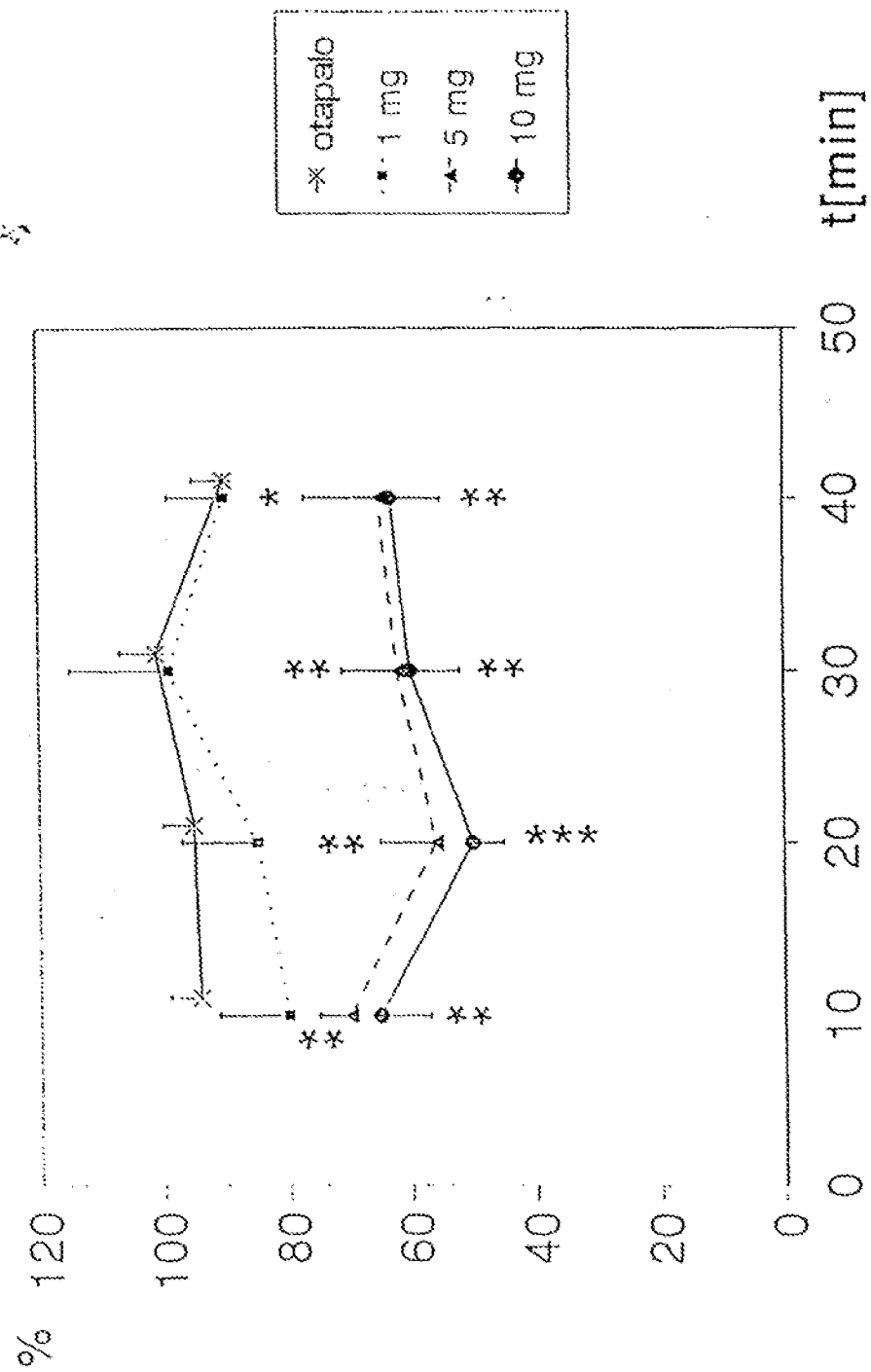
20 SAŽETAK

Antagonističko djelovanje flupirtina na NMDA omogućuje proizvodnju lijekova za liječenje cerebralne ishemije, neurodegenerativnih oboljenja, traumatskih izljeđa mozga i leđne moždine, epileptičkih napadaja i ostalih bolesti.

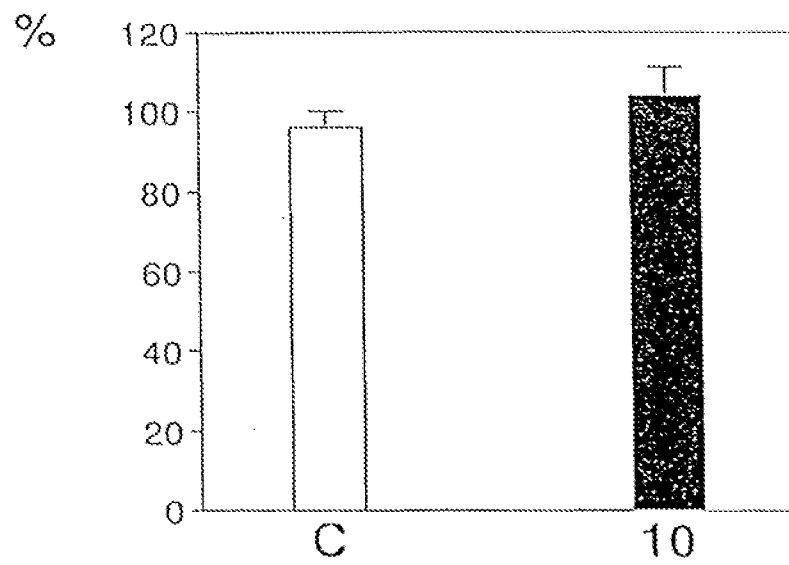
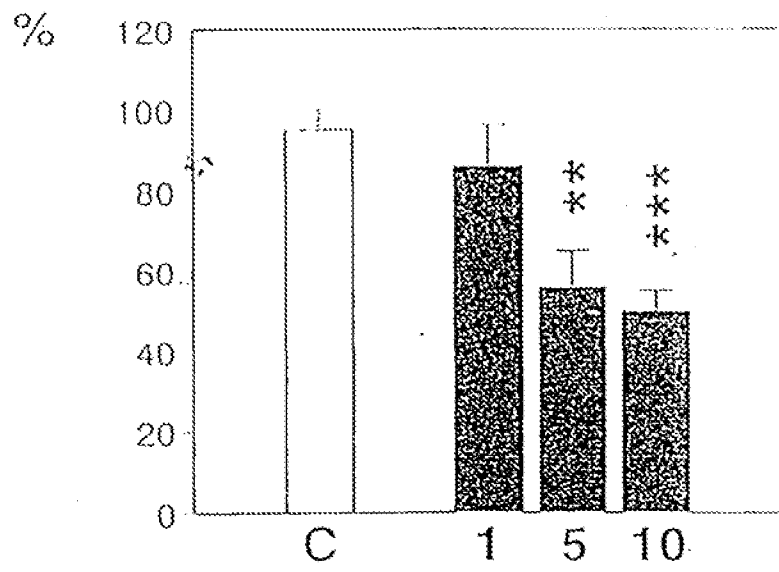
Slika 1



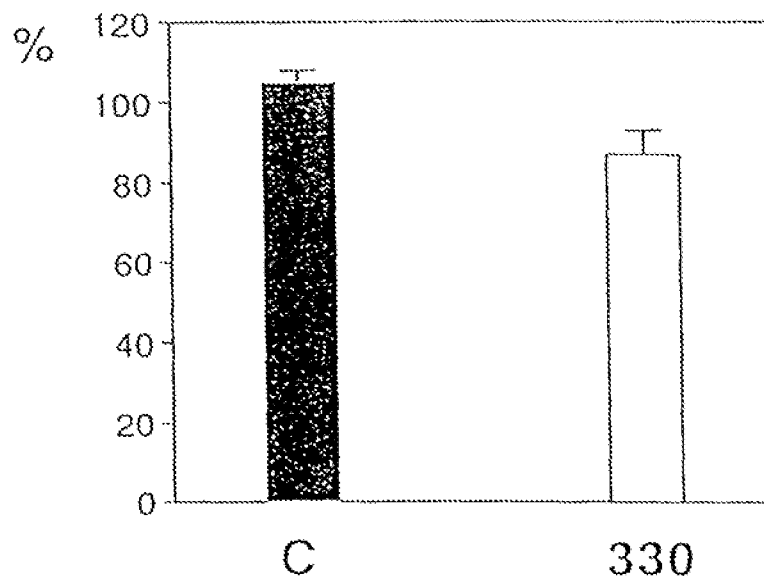
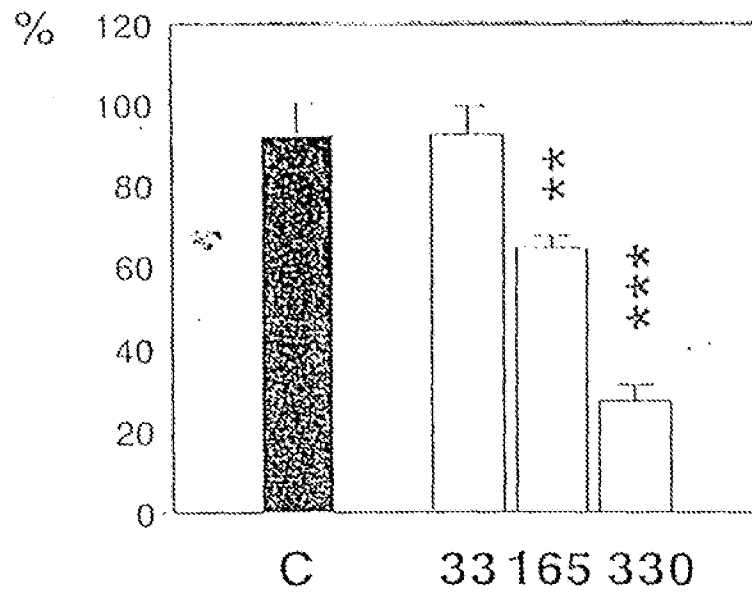
Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5

