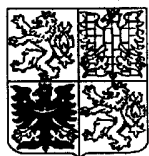


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 040

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 465

(22) Přihlášeno: 10.08.1994

(30) Právo přednosti:
17.08.1993 DE 1993/4327516

(40) Zveřejněno: 15.05.1996
(Věstník č. 5/1996)

(47) Uděleno: 23.08.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.10.2001
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: PCT/EP94/02649

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/05175

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/44

A 61 P 25/08

(73) Majitel patentu:

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT,
Dresden, DE;

(72) Původce vynálezu:

Schwarz Michael, Essen, DE;
Pergande Gabriela, Offenbach, DE;
Engel Jürgen, Alzenau, DE;
Nickel Bernd, Mühlthal, DE;
Ulrich Heinz, Niedernberg, DE;
Szelenyi Stefan, Schwaig, DE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující flupirtin
pro ošetřování neurodegenerativních a
podobných poruch**

(57) Anotace:

Flupirtin je vhodný jako účinná látka pro přípravu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí zprostředkovaných excitační aminokyselinou N-methyl-D-aspartátem, jako jsou například neurodegenerativní poruchy, traumatická poškození mozku a kostní dřeně a epileptické záchvaty.

CZ 289040 B6

Farmaceutický prostředek obsahující flupirtin pro ošetřování neurodegenerativních a podobných poruch

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku k léčbě neurodegenerativních nemocí.

10

Dosavadní stav techniky

Flupirtin (Katadolon^R) je nové, centrálně působící neopiátové analgetikum. (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). Flupirtin uplatňuje svůj centrální analgetický účinek mechanismem působení, který se liší od působení opiátových/opioidních analgetik. (Nickel B., *Postgrad. Med. J.*, 63 (dodatek 3), str. 19 (1987); Szelenyi I., Nickel B., Borbe H. O., Brune K., *Br. J. Pharmacol.* 143, str. 89, 1989). Elektrofyzilogické výzkumy ukázaly, že flupirtin je schopen intervenovat v nocicepčních procesech jak na supraspinální, tak na spinální úrovni (Carlsson K. H., *Jurnal., Eur. J. Pharmacol.* 143, str. 89, 1987; Bleyer H., Carlsson K. H., Erkel H. J., Jurna I., *Eur. J. Pharmacol.* 151, str. 259, 1988; Nickel B., Aledter A., *Postgrad. Med. J.* 63 (doplněk 3), str. 41, 1987).

Flupirtinu se dosud užívalo k ošetřování akutních bolestivých stavů způsobených poruchami pohybového ústrojí. Flupirtinu se také s úspěchem používalo u pacientů s bolestmi nervovými, rakovinovými, vasomotorickými a s migrénovými bolestmi hlavy, s pooperačními bolestmi, s pouřazovými bolestmi, s bolestmi po popáleninách, erozi, při bolestivé menstruaci a při bolestech zubů. Tyto indikace a používané dávky jsou obsaženy v profesní informaci (Katadolon^R jednoanalgetický vědecký leták, druhé revidované vydání 04/1992, publikovaný společností ASTA Medica AG).

Kombinace léčiv flupirtinu s nesteroidálními protizánětlivými činidly je popsána v evropském patentovém spise číslo EP 189 788. V těchto indikacích je výhodné, že flupirtin má nejenom analgetické, ale také svalově-relaxační vlastnosti, jak je to popsáno v německé zveřejněné přihlášce vynálezu DE 41 22 166,4.

Z chemického hlediska je flupirtin maleátem 2-amino-3-ethyl-ethoxykarbonylamino-6[5-fluorobenzy]aminopyridinu. Způsob přípravy flupirtinu a jeho farmaceuticky vhodných solí je popsán v evropském patentovém spise číslo EP 160 865. Flupirtinový maleát má chemickou strukturu, která nemůže být připsána dosud známým analgetickým působícím léčivům. Flupirtin je bezbarvý, krystalický prášek téměř bez zápachu s mírně hořčesladkou příchutí. Je jen omezeně rozpustný ve vodě. Analgetický účinek flupirtinu byl předveden na různých experimentech se zvířaty na bolestivých modelech po mechanickém (Haffnerův test), tepelném (test na horké destičce), elektrickém (test elektricky vyvolané bolesti, podráždění zubní dřevě), chemickém (test svíjení) a chemicko-mechanickém podráždění (Randall-Selitův test) u myši, krys a psů. Více informací o účincích a vedlejších účincích monoanalgenového flupirtinu je obsaženo ve vědeckém letáku (Katadolon^R jednoanalgetický vědecký leták, druhé revidované vydání 04/1992, publikovaný společností STA Medica AG).

50

Farmakologické zkoušky ukázaly, že flupirtin zasahuje jak spinálně, tak supraspinálně. Blokační experimenty s antagonisty ukázaly, že ani sereotoninergický, ani opioidní systém nemůže být zasažen zprostředkováním antikocicepčního účinku flupirtinu. Nejpravděpodobnějším vysvětlením analgeze, vyvolané flupirtinem, je ovlivnění klesajících noradrenergických cest modulujících bolest (Szelenyi I., Nickel B., Borbe H. O., Brune K., *Br. J. Pharmacol.* 97, str. 835

55

až 842, 1989), ačkoli flupirtin nemá vazebnou afinitu pro α_1 - nebo α_2 -adrenergické receptory (B Nickel a kol., Br. J. Pharmacol. 97, str. 835, 1989).

Kromě toho nepřítomnost afinity pro opiátové receptory krysího mozku mluví také proti opiátu podobnému mechanismu působení flupirtinu. Podle těchto výsledků je možno mechanismus působení flupirtinu odpovídající opiátům vyloučit. Návyk a závislost nebyly dosud pozorovány.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití flupirtinu jako účinné látky pro ošetřování neurodegenerativních chorob.

Při zkoumání svalově-relaxačního účinku flupirtinu u krys se totiž s překvapením zjistilo, že účinek flupirtinu může být inhibován excitační aminokyselinou N-methyl-D-aspartát (NMDA). Tyto poznatky naznačují, že účinek flupirtinu je alespoň zčásti zprostředkováván inhibováním stimulace zprostředkovávané NMDA. To otevírá možnost použití flupirtinu jako antagonisty excitačních aminokyselin k ošetřování nemocí, jako je mozková ischemie, neurodegenerativní nemoci a epileptické záchvaty.

Poruchami, které lze ošetřovat na základě farmakologických výsledků s flupirtinem, jsou například mozková ischemie, idiopatická Parkinsonova nemoc, toxicky- nebo drogami vyvolaný Parkinsonův syndrom, Alzheimerova nemoc a syndromy mozkové demence různého původu, Huntingtonova posunčina, rozptýlená sklerosa, amyotrofická laterální sklerosa, infekcí navozené neurodegenerativní poruchy, jako AIDS-encefalopatie, Creutzfeld-Jakobova nemoc, encefalopatie vyvolané virem rubioly a herpes a boriliózy, metabolicko-toxické neurodegenerativní poruchy, jako encefalopatie navozené hepaticky, alkoholicky, hypoxicky, hypo- nebo hyperglycemicky, stejně jako encefalopatie navozené rozpouštědly nebo farmaceutiky, degenerativní poruchy sítnice různého původu, traumaticky navozená poškození mozku a kostní dřeně, symptomy mozkové předrážděnosti různého původu, jako po přidávání nebo ubírání medikamentů, toxinů, noxae a drog, mentálně a traumaticky vyvolané stavy mozkové předrážděnosti, neurodegenerativní syndromy periferního nervového systému, jako metabolismem, medikamenty, toxicitou a infekcí navozené polyneuropatie a polyneuritis. Lze též využít bronchospasmolytického jevu.

Je také možno použít flupirtinu s proti-Parkinsonovými činidly, jako L-dopa a s různými dopaminovými agonisty separátně, následně, nebo ve tvaru kombinovaného léčiva. Při použití jako kombinovaného léčiva je dávka podle vynálezu při použití L-dopa jako kombinační složky, 2 mg až 200 mg L-dopa a 5 mg až 100 mg flupirtinu; použije-li se dopaminových agonistů, jako bromokriptinu jako kombinačního partnera, 0,5 mg až 10 mg bromokriptinu a 5 mg až 100 mg flupirtinu; při použití lisuridu jako kombinační složky, 0,05 mg až 0,2 g lisuridu a 5 až 100 mg flupirtinu; použije-li se pergolidu jako kombinační složky, 0,01 mg až 1 mg pergolidu a 5 mg až 100 mg flupirtinu; použije-li se MAO-B inhibitoru selegilinu, 0,1 mg až 5 selegilinu a 5 mg až 100 mg flupirtinu.

Podobně může být flupirtin podáván separátně jako antioxidační, antiepileptické činidlo, jako léčivo podporující oběh a neuroleptikum nebo může být podáván jako kombinované léčivo.

Vlastnosti flupirtinu umožňují také použití v neuroleptických analgeziích samotného nebo s jinými neuroleptiky. Formy dávek, které mohou například připadat v úvahu, jsou tablety, filmem povlečené tablety, tvrdé želatinové kapsle, měkké želatinové kapsle, pelety, granule, povlečené tablety, čípky, mikrokapsle, vodné nebo olejové suspence, olejové roztoky, injekční roztoky k intramuskulárnímu a intratekálnímu podání, injekční a infusní roztoky pro intravenózní aplikace. Vhodnými solemi pro přípravu léčiv jsou všechny fyziologicky přijatelné

solí flupirtinu. Následující informace o dávkování se týká flupirtinu jako báze. Použije-li se solí flupirtinu, provede se konverse podle molekulové hmotnosti.

5 Je také možno převést flupirtin na schválenou uvolňovací formu způsoby popsány v německé zveřejněné přihlášce vynálezu DE 39 12 292.

Množství flupirtinu ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu jsou:

10 10 mg až 3 000 mg, s výhodou 20 mg až 2 000 mg a nejvýhodněji 50 mg až 1 500 mg. Uváděné jednotlivé dávky léků mohou být podávány orálně, rektálně, intravenózně, intratekálně nebo intramuskulárně, jednou až pětkrát, s výhodou jednou až třikrát a obzvláště jednou až dvakrát denně.

15 Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení a vysvětlující obrázky.

Seznam obrázků na výkresech

20 Obr. 1:

Ohybačový reflex (horní stopa) M. tibialis, spuštěný elektrickou stimulací (5 stimulů, frekvence 500 Hz, trojnásobek reflexního prahu) zadní tlapky a Hoffmannův (H)-reflex a M-vlna (dolní stopa) odvozený od chodidlových svalů po elektrické stimulaci (jednotlivý stimul, dvojnásobek reflexního prahu) N. tibialis (před drogou) a 20 minut po intraperitoneální injekci flupirtinu, 25 10 mg/kg. Stimulové artefakty jsou vyznačeny šipkami. Obr. 1a a 1b platí pro predrogu, obr. 1c a 1d pro flupirtin.

Obr. 2:

30 Časový průběh účinku po intraperitoneální injekci rozpouštědla nebo různých dávek flupirtinu v závislosti na ohybačovém reflexu. Osa x: čas v minutách po injekci, osa y: velikost ohybačového reflexu v procentech odpovídající hodnoty před injekcí (střední hodnoty $\pm$ SEM v každém případě 6 až 8 zvířat).

35 Významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo (Mann-Whitneyův U-test)

křivka s hvězdičkou platí pro rozpouštědlo, se čtverečkem pro dávku 1 mg, s trojúhelníčkem 5 mg a s kolečkem 10 mg

40 Obr. 3:

Vliv intraperitoneální injekce flupirtinu (1 až 10 mg/kg) na velikost ohybačového reflexu (nahore) a H-reflexu (dole). Velikost je vyjádřena jako procento příslušné hodnoty před injekcí 45 (střední hodnota $\pm$ SEM v každém případě 6 až 8 zvířat).

C: rozpouštědlo, významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo (Mann-Whitneyův U-test)

50 Obr. 4:

Vliv intratekální injekce flupirtinu (33 až 330 nmol) na velikost ohybačového reflexu (nahore) a H-reflexu (dole). Velikost je vyjádřena jako procento příslušné hodnoty před injekcí (střední 55 hodnota $\pm$ SEM v každém případě 7 až 10 zvířat).

C: rozpouštědlo, dávky v nmol, významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo (Mann-Whitneyův U-test)

Obr. 5:

Časový průběh účinku po intratekální injekci rozpouštědla nebo různých dávek flupirtinu v závislosti na ohybačovém reflexu. Osa x: čas v minutách po injekci, osa y: velikost ohybačového reflexu v procentech odpovídající hodnoty před injekcí (střední hodnoty $\pm$ SEM v každém případě 7 až 10 zvířat).

Významy: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo (Mann-Whitneyův U-test)

křivka s hvězdičkou platí pro rozpouštědlo, se čtverečkem pro dávku 33 nmol, s trojúhelníčkem 165 nmol a s kolečkem 330 nmol

Obr. 6:

Vliv intratekální injekce bicucullinu (Bic; nahoře) nebo phaclofenu (Phac; dole) a flupirtinu na velikost ohybačového reflexu, dávky v nmol.

Významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo (Mann-Whitneyův U-test)

Obr. 7:

Vliv intratekální injekce yohimbinu (Yoh; nahoře) nebo prazosinu (Praz; dole) a flupirtinu na velikost ohybačového reflexu, dávky v nmol.

Významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo, + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ vs. flupirtin (Mann-Whitneyův U-test)

Obr. 8:

Vliv intratekální injekce NMDA (nahoře) nebo ATPA (dole) a flupirtinu na velikost ohybačového reflexu, dávky v nmol.

Významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. rozpouštědlo, + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ vs. flupirtin (Mann-Whitneyův U-test)

Obr. 9:

Vliv intraperitoneální injekce flumazenilu (Flum) a intratekální injekce flupirtinu na velikost ohybačového reflexu (dávky v mg/kg (Flum) a nmol (Flup)).

Významy: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (Mann-Whitneyův U-test).

Příklady provedení vynálezu

Popis testů

Pokusy in vivo se provádějí u krys. Krysy samci Wistar (o tělesné hmotnosti 250 až 280 g) se uspí urethanem (400 mg/kg i.p.) a α -choralosou (80 mg/kg i.p.). Nervus tibialis se stimuluje transkutánními jehlovými elektrodami do vodiče H-reflexu (jednotlivé čtvercové impulzy o trvání 0,2 ms se stimulační silou dvojnásobnou než je reflexní mez). EMG vodiče se sledují z chodidlových svalů nohy pomocí páru kutánních Klippelových elektrod.

Elektrická stimulace Nervus tibialis s nízkými stimulačními silami je generována reflexovými odezvami podobnými lidskému Hoffmannovu (H)-reflexu, který se přičítá monosynaptické excitaci spinálních α -motorických neuronů, přednostně primárními svalovými vřeteními
 5 přívodními drahami. Se zvyšováním stimulačních sil předchází tomuto H-reflexu sekundární vlna EMG krátké latence, tak zvaná M-vlna, kterou je možno přiřadit přímé stimulaci axonů α -motorických neuronů. Zprůměrováno je deset následných reflexových odezev počítačovým programem jak před (kontrola), tak také po intraperitoneální nebo po intrathekální injekci rozpouštědla nebo různých látek. Velikost M-vlny a H-reflexu se určuje měřením amplitudy od
 10 vrcholu k vrcholu.

Ke spuštění ohybačového reflexu se stimuluje jedna pravá tlapka párem jemných subkutánních jehlových elektrod (5 následných čtvercových impulsů se stimulační frekvencí 500 Hz s 0,2 ms trváním a se stimulační intenzitou rovnou trojnásobku reflexního prahu). EMG vodiče se
 15 zaznamenávají párem jemných jehlových elektrod od ipsilaterální N. tibialis. Rektifikuje se sedm následných odezev EMG a zprůměrují se pomocí počítače jak před, tak také po intraperitoneální nebo po intrathekální injekci rozpouštědla nebo různých látek. Velikost ohybačového reflexu se odvodí od plochy mezi reflexovou křivkou a základnou.

20 Při všech reflexových zkoumáních jsou naměřené hodnoty dány po injekci rozpouštědel nebo látek v procentech příslušné kontrolní hodnoty před injekcí. Statistická analýza se provede Mann-Whitneyovým testem.

K intrathekální injekci se krysy opatří polyethylenovými katetry (PE10). Odkryje se Membrana atlanto-occipitalis a opatrně se zasune do oblasti středové čáry. Katetr se pak zavede do
 25 spinálního kanálu a konec se zastrčí dopředu do oblasti lumbální dreně. Injekce rozpouštědel nebo látek má objem 5 μ l a infusní rychlost je 1 μ l/min. Pak se následně injektuje 10 μ l rozpouštědla k zajištění, že veškeré množství látky prošlo katetrem do spinálního kanálu.

30 Po ukončení experimentů se přesná poloha katetru potvrdí injektováním 2% Evansovy modři katetrem.

Ve fyziologickém roztoku solanky se rozpustí flupirtin (ASTA Medica AG, Německo), yohimbinhydrochlorid (Sigma Chemicals USA) a prazosin (RBI USA). V malém množství 1 mol
 35 hydroxidu sodného se rozpustí NMDA (Sigma), bicucullinmethijodid (Sigma), 6,7-dinitrochinoxalin-2,3-dion (DNQX) (RBI USA) a ATPA (laskavě poskytnutý Dr. Turskim Schering, Německo) a objem se doplní solankou. V 0,2N kyselině chlorovodíkové se rozpustí Phaclofen (Tocris, Velká Británie) a konečný objem se opět doplní solankou.

40 Ve Tween 80 a destilované vodě se rozpustí Flumazenil (laskavě poskytnutý prof. Heafelim, Hoffmann-La Roche, Švýcarsko). Hodnota pH všech roztoků se nastaví na 7,2 až 7,4. Během injektování rozpouštědla, není ovlivněn ani nonosynaptický H-reflex, ani polysynaptický ohybačový reflex, systemické podání flupirtinu v dávkách 1 až 10 mg na kg tělesné hmotnosti
 45 redukuje ohybačový reflex způsobem závislým na dávce (obr. 1 až 3). Vliv flupirtinu se objeví v 10 minutách, dosáhne maxima 10 až 30 minut po injekci a udrží se přibližně 20 až 60 minut, v závislosti na dávce.

Naproti tomu je H-reflex flupirtinem neovlivněn. Ani nejvyšší dávky flupirtinu (10 mg na kg), které redukovaly ohybačový reflex až na 50 % počáteční hodnoty, neměly vliv na H-reflex
 50 (obr. 3).

Rozdílný účinek flupirtinu na ohybačový reflex a H-reflex je také potvrzen po intrathekálním podání. V dávkách 33 až 330 nmol redukuje flupirtin ohybačový reflex po intrathekálním podání, aniž změní H-reflex (obr. 4). Tento jev se objeví také v 10 minutách a trvá 40 až 60 minut
 55 v závislosti na zvolené dávce (obr. 5). Intrathekální injekce rozpouštědla neovlivní ani ohybačový

reflex, ani H-reflex. M-vlna není ovlivněna ani podáním rozpouštědla, ani injekcí flupirtinu. To potvrzuje stabilitu zvolené preparace. Zvířecí farmakologická data jsou potvrzena v kontextu lidských farmakologických výzkumů reflexů. U lidí též (podání p.o.) flupirtin pouze snižuje ohybačový reflex, zatímco H-reflex zůstává neovlivněn.

5 K získání názoru na změny v transmissi GABA, zda se na svalově-relaxačním účinku flupirtinu podílí noradrenalin nebo excitátorové aminokyseliny, se zkoumal vliv různých látek, které napadají tyto receptory jako agonisty a antagonisty na svalově-relaxační účinek flupirtinu. Potlačovací účinek po intratekálním podání flupirtinu (165 nmol) na ohybačový reflex není
10 ovlivněn současným podáním GABA_A-antagonisty bicucullinu (1 nmol) a GABA_A-antagonisty Phaclofenu (100 nmol) (obr. 6), α_1 -antagonisty prazosinu (10 nmol) (obr. 7) nebo excitátorovou aminokyselinou ATPA (α -amino-3-hydroxy-5-terthyl-4-isoxazolpropionová kyselina) (0,1 pm) (obr. 8), což představuje mocného agonistu na quisqualatového receptoru. Účinek flupirtinu je také neovlivněn intraperitoneální injekcí benzodiazepinového antagonisty flumazenilu (5 mg/kg). Vzhledem k nerozpustnosti ve vodě se musí flumazenil přidávat
15 systemicky, neboť nemůže být podáván intratekálně. Na rozdíl od toho společné podání smíšeného antagonisty α_1 - α_2 yohimbinu (10 nmol) (obr. 7) nebo excitátorové aminokyseliny NMDA (0,1 nmol) (obr. 8) brání účinku flupirtinu na ohybačový reflex. Bicucullin, phaclofen, prazosin, ATPA, flumazenil, yohimbin a NMDA se podávají v dávkách, jež samy o sobě
20 neovlivní velikost reflexu (obr. 6 až 9), avšak které stačí v každém případě antagonizovat potlačující efekt GABA-agonisty muscimolu, α_2 -agonisty tizanidinu a NMDA-antagonisty 2-aminophosphonoheptanoátu (AP7) a mementinu (Schwarz a kol. 1992) na spinální reflexy.

25 Pokusy dokládají, že polysynaptické ohybačové reflexy jsou snižovány způsobem závislým na dávce jak po intraperitoneálním (1 až 10 mg/kg hmotnosti), tak po intratekálním (33 až 330 nMol) podání flupirtinu bez zhoršení monosynaptického Hoffmannova (H)-reflexu.

30 Při těchto experimentech snižuje současné podání excitátorové aminokyseliny N-methyl-D-aspartátu (NMDA) svalově relaxační působení flupirtinu. V souladu s těmito poznatky je mimo jiné účinek flupirtinu zprostředkováván cestou inhibice transmise excitačních aminokyselin. V tomto případě je transmise zprostředkovávaná cestou receptorů NMDA obzvláště zhoršená.

Průmyslová využitelnost

35 Použití flupirtinu jako účinné látky pro farmaceutické prostředky k léčení neurodegenerativních nemocí.

40

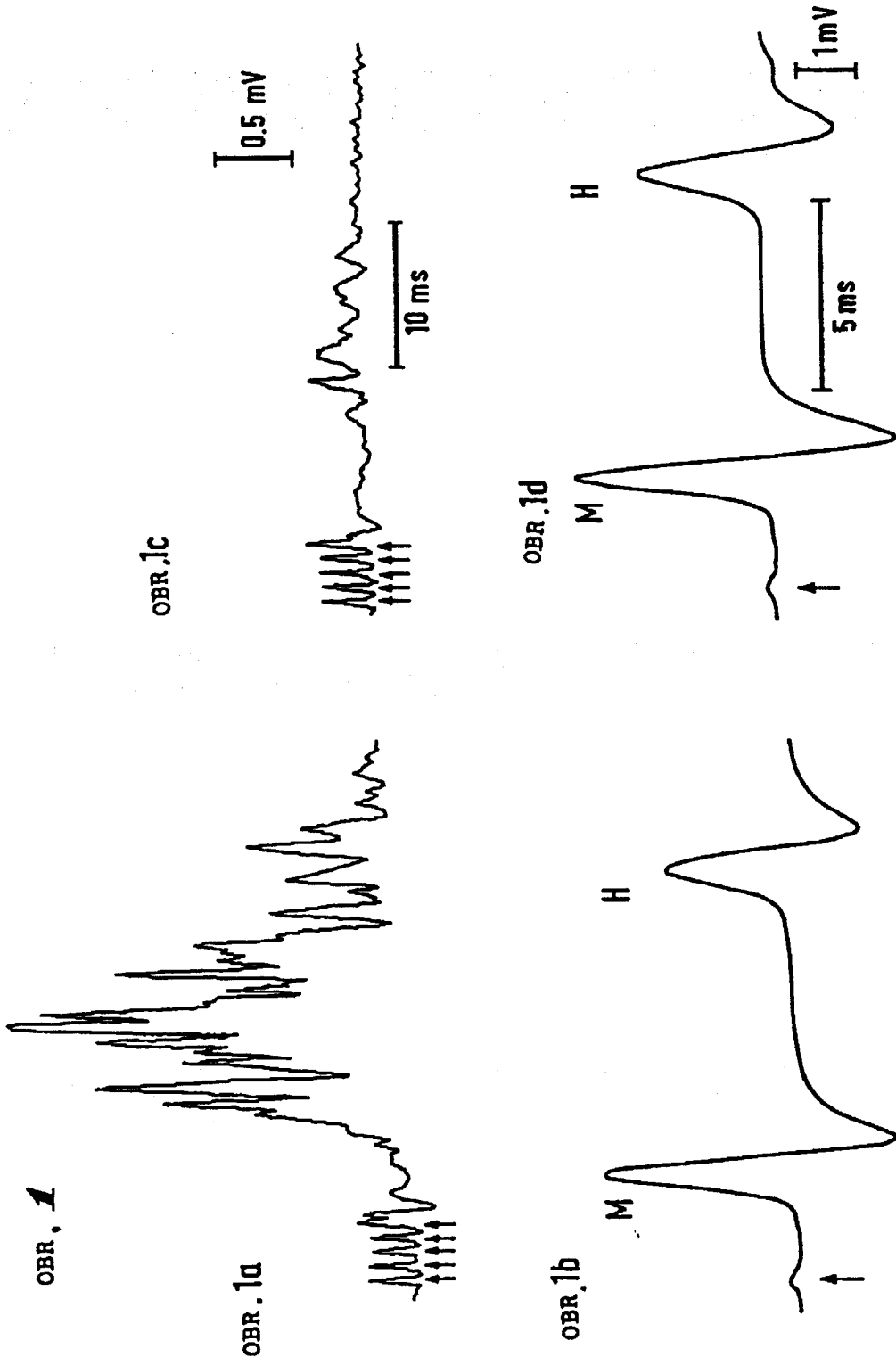
PATENTOVÉ NÁROKY

- 45 1. Použití flupirtinu jako účinné látky pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování neurodegenerativních a podobných poruch.
2. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování mozkové ischemie.
- 50 3. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování neurodegenerativních nemocí s výjimkou Parkinsonovy nemoci.
- 55 4. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování Alzheimerovy nemoci.

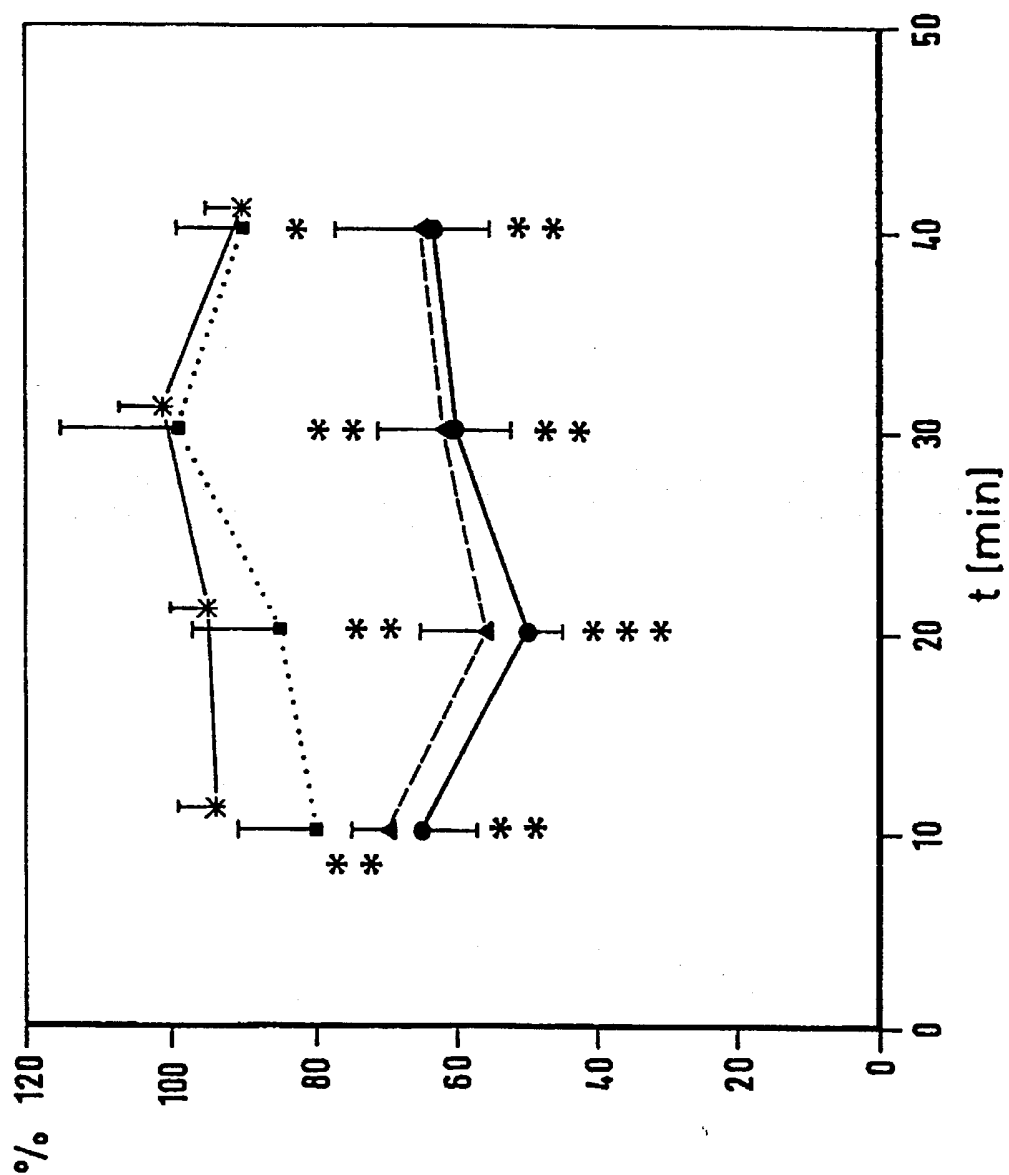
5. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování Huntingtonovy posunčiny.
- 5 6. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování rozptýlené sklerosy.
7. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování amyotropické laterální sklerosy.
- 10 8. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro potírání infekcí navozených neurodegenerativními poruchami s výjimkou Parkinsonovy nemoci.
- 15 9. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování metabolicko-toxických neurodegenerativních poruch s výjimkou Parkinsonovy nemoci.
- 10 10. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování degenerativních a ischemických poruch sítnice.
- 20 11. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování traumatem vyvolaného poškození mozku a kostní dřeně.
12. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování příznaků mozkové předrážděnosti.
- 25 13. Použití flupirtinu pro přípravu farmaceutického prostředku pro ošetřování neurodegenerativních příznaků periferního nervového systému.

30

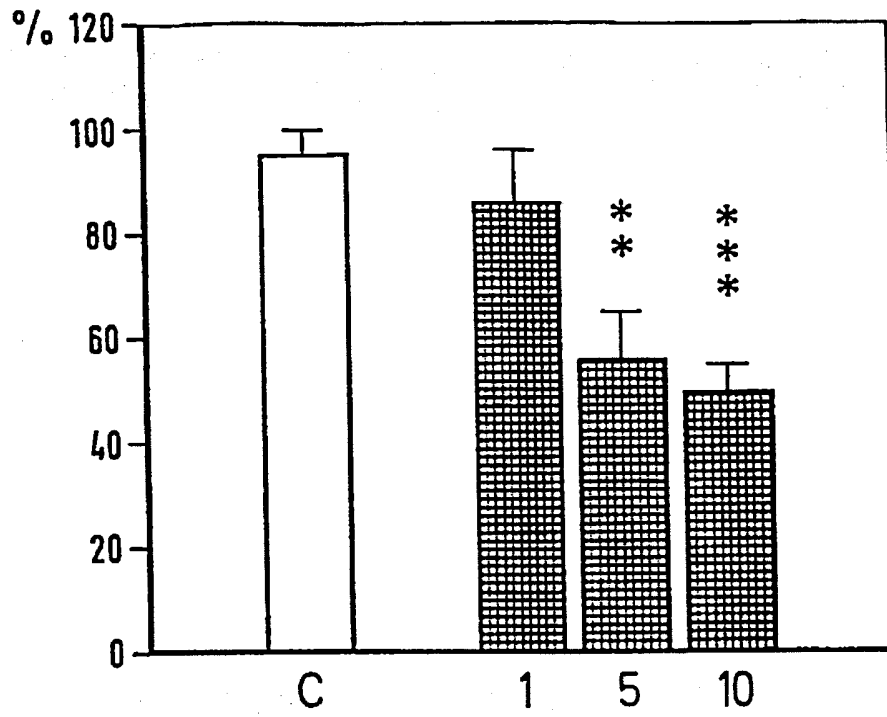
9 výkresů



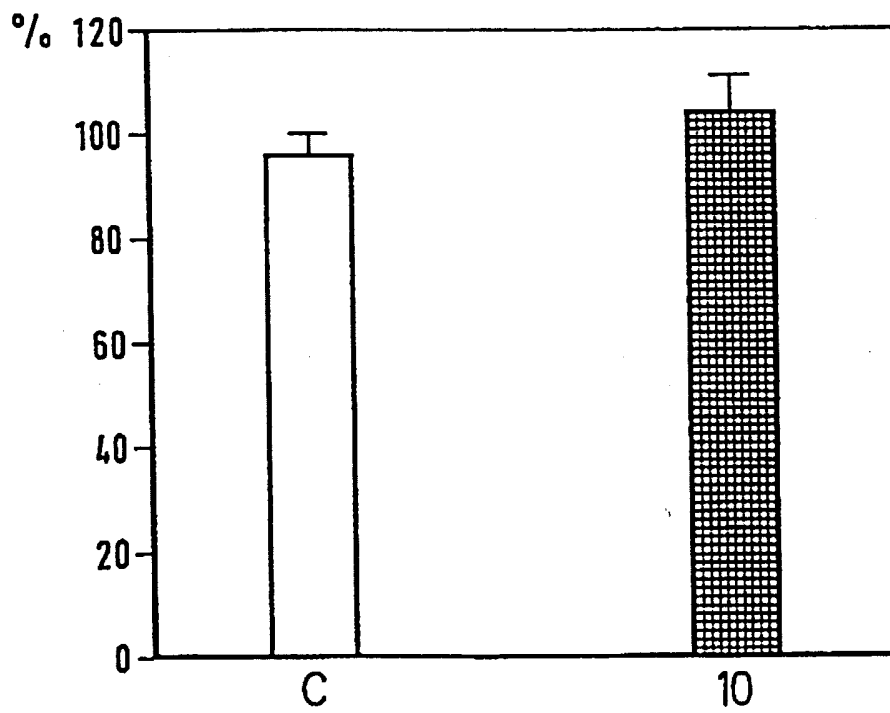
OBR. 2



OBR. **3**

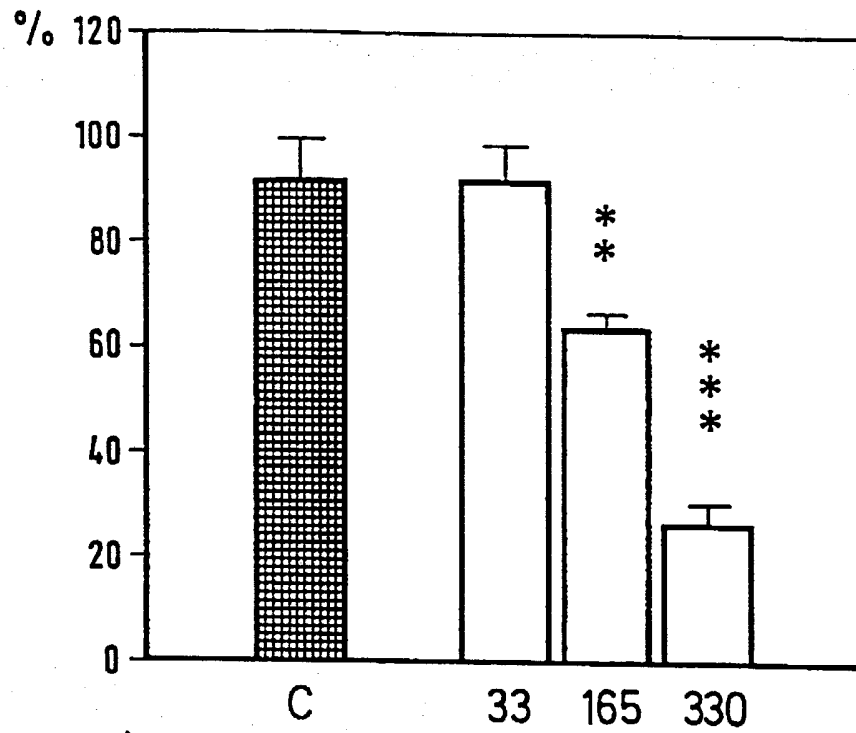


OBR. 3a

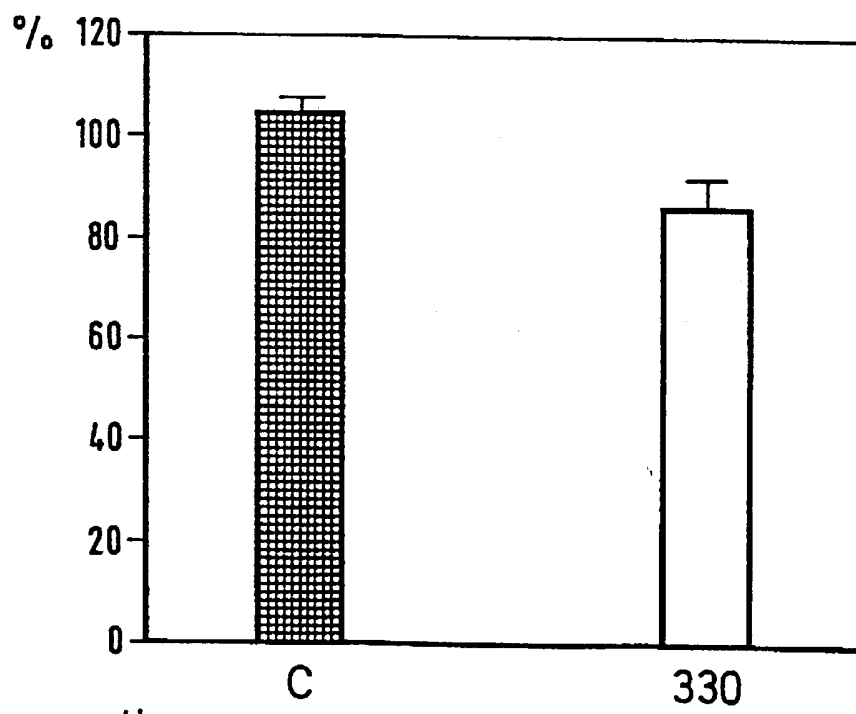


OBR. 3b

OBR. 4

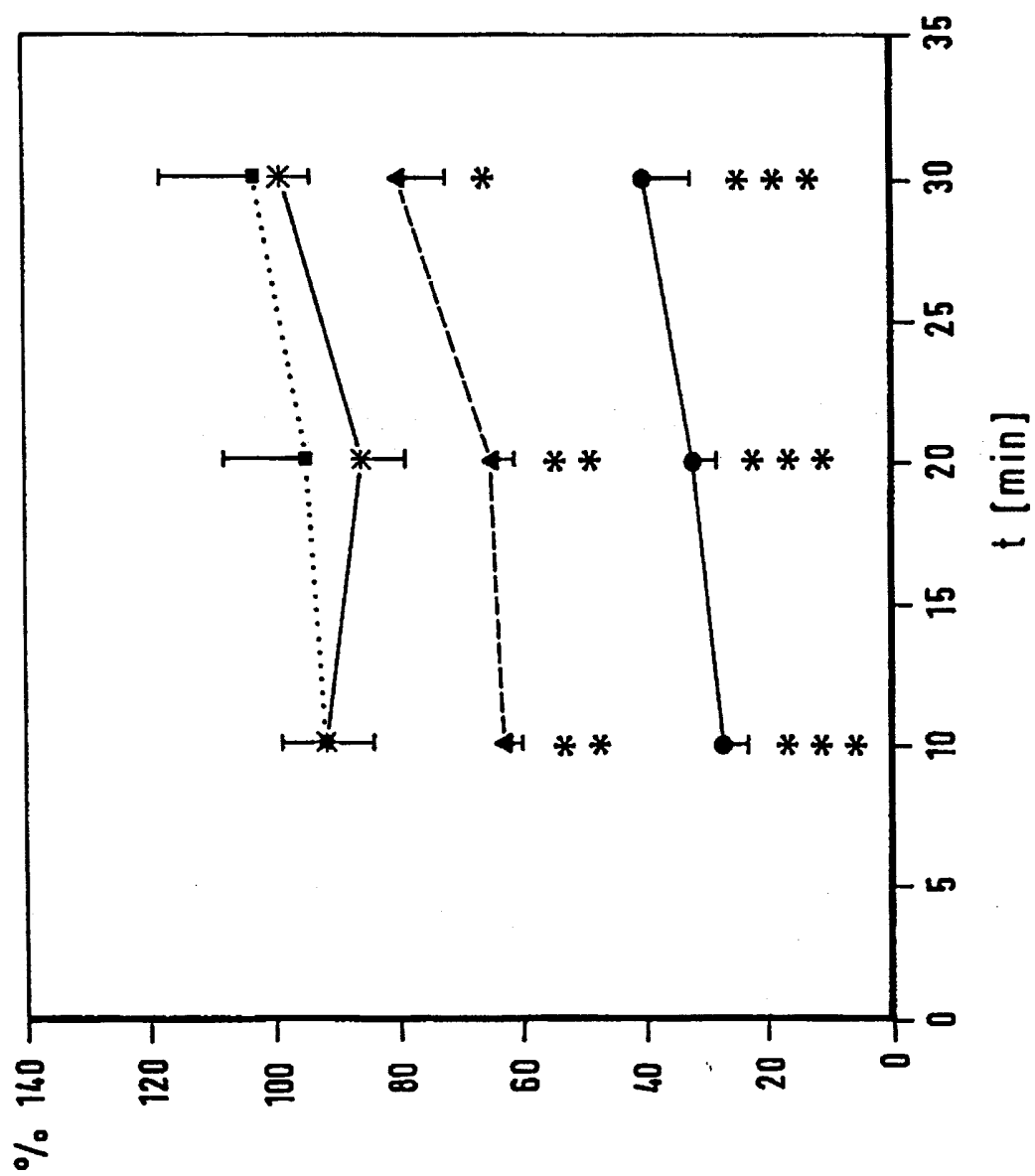


OBR. 4a

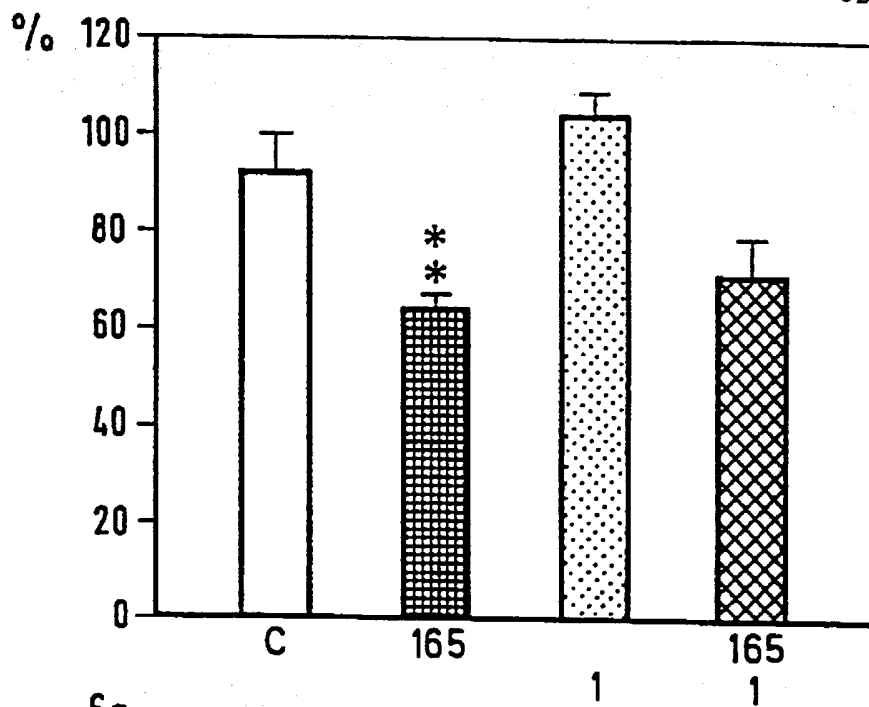


OBR. 4b

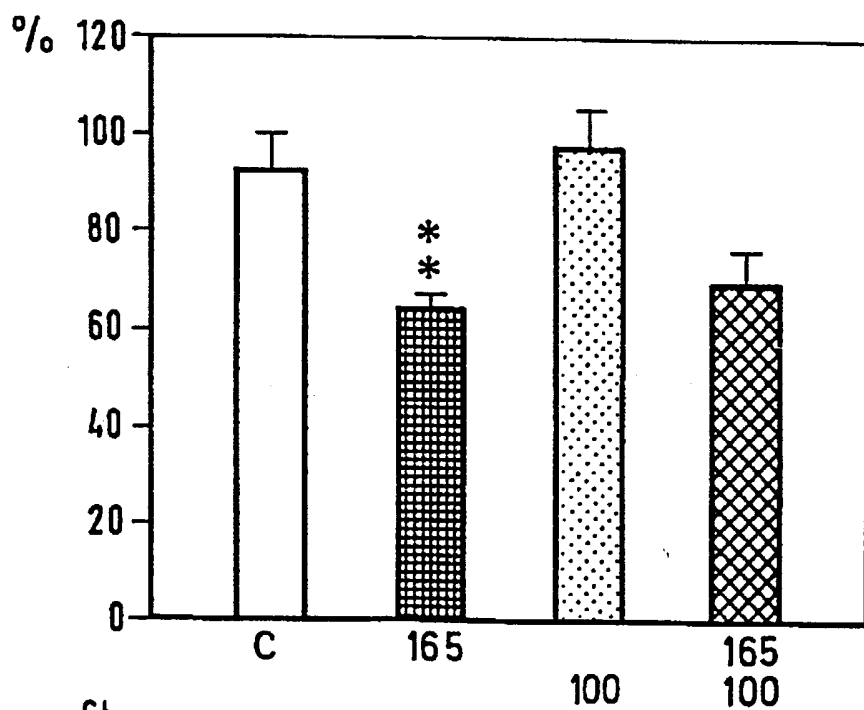
OBR. 5



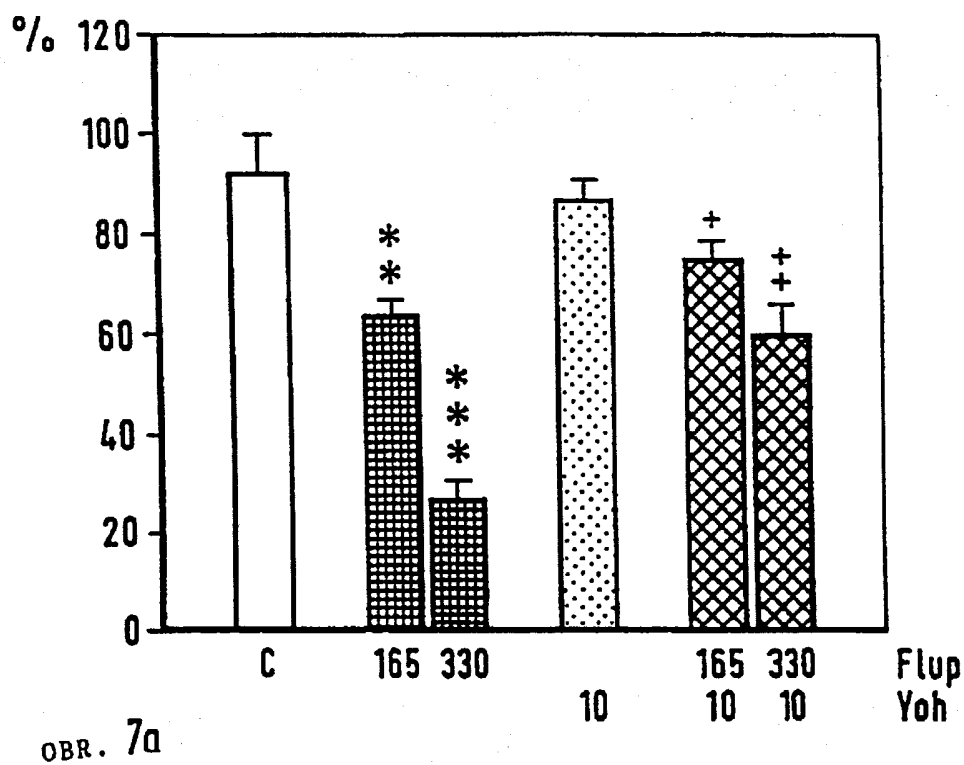
OBR. **6**



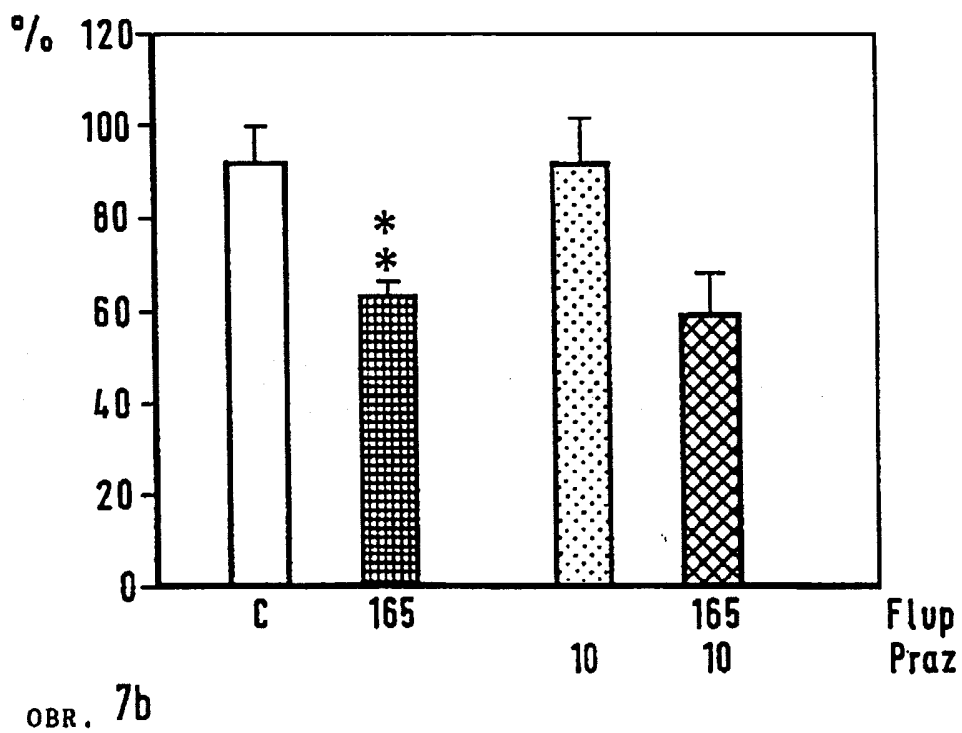
OBR. 6a



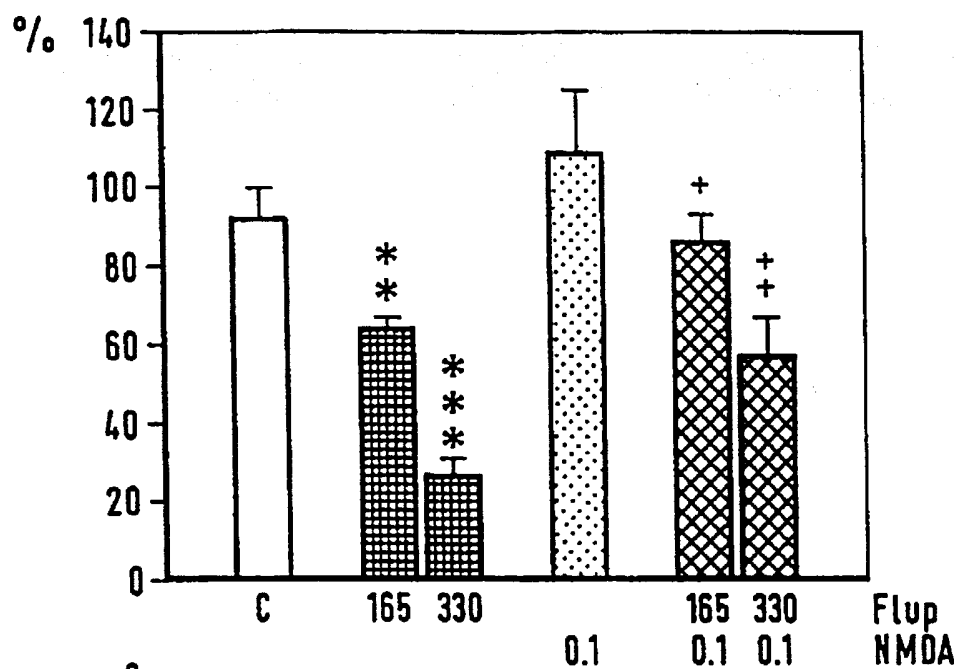
OBR. 6b

OBR. **7**

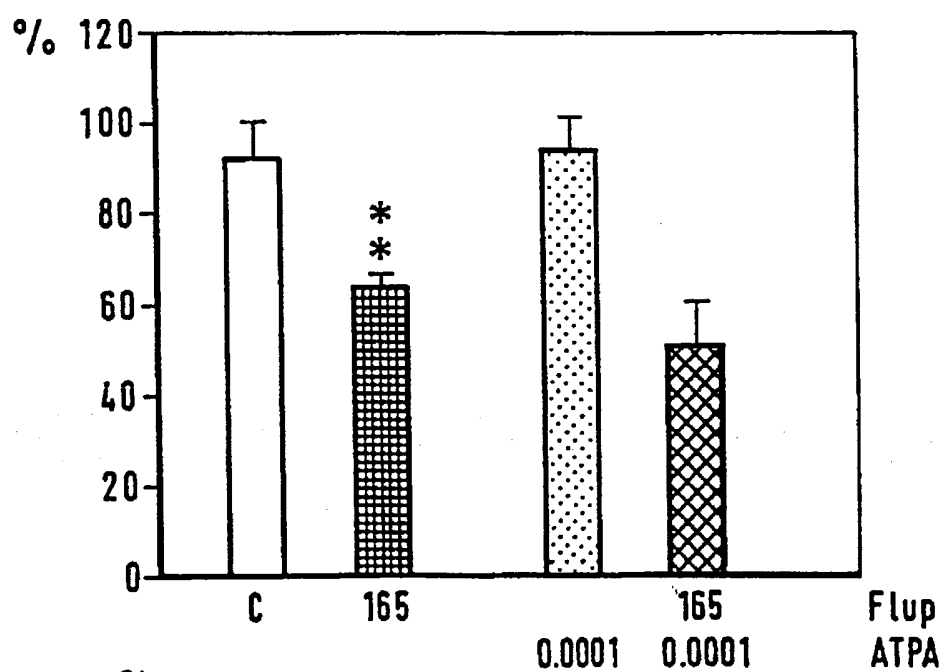
OBR. 7a



OBR. 7b

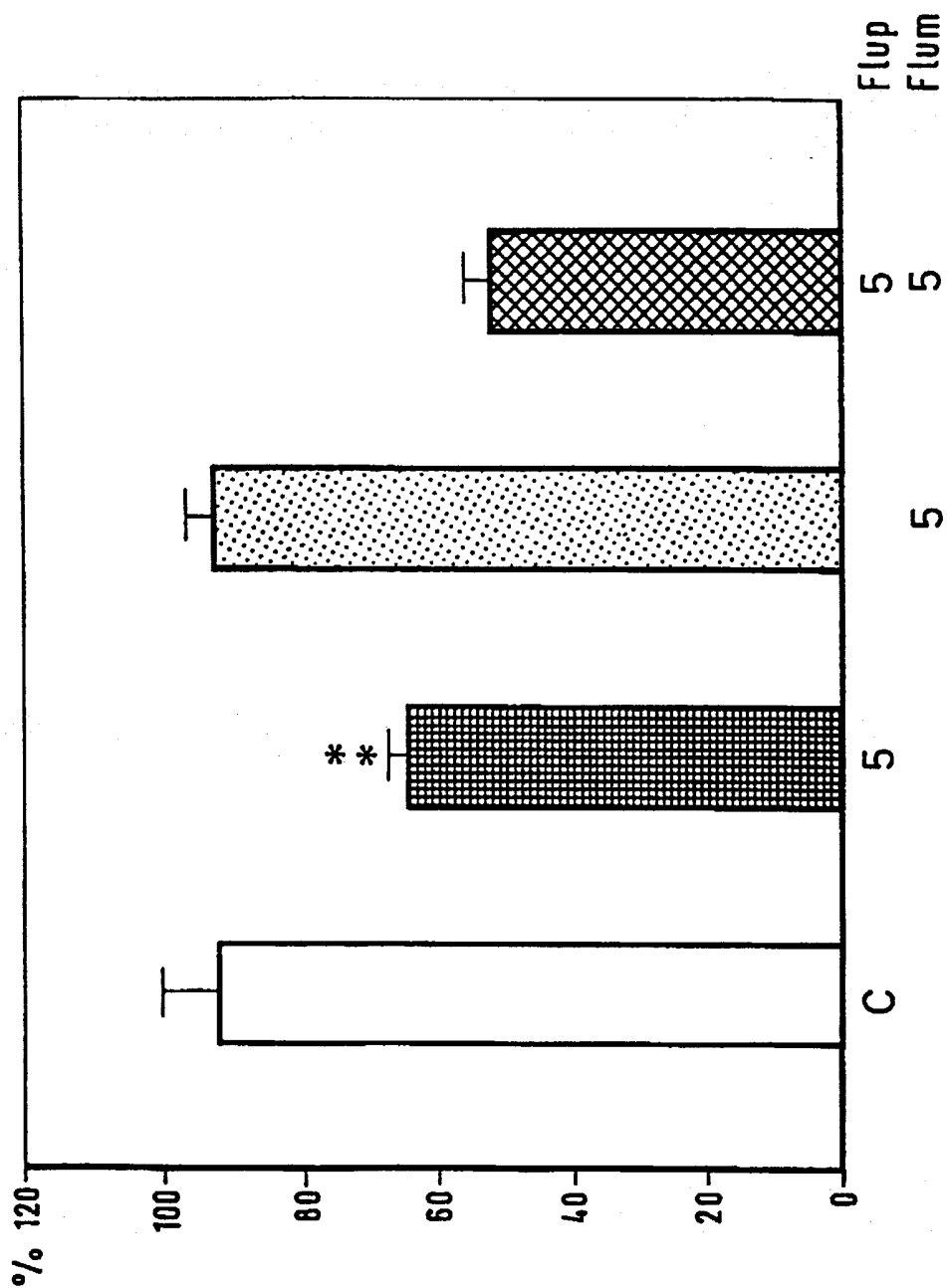
OBR. **B**

OBR. 8a



OBR. 8b

OBR. 5



Konec dokumentu