University of Groningen

4-AMINOPYRIDINE. Clinical pharmaceutical, pharmacological and toxicological aspects

Uges, Donald Robert Alexander

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
1982

Link to publication in University of Groningen/UMCG research database

Citation for published version (APA):
Uges, D. R. A. (1982). *4-AMINOPYRIDINE. Clinical pharmaceutical, pharmacological and toxicological aspects*. s.n.

Copyright
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment.

Take-down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): http://www.rug.nl/research/portal. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Download date: 15-06-2025

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden een aantal klinisch farmaceutische, farmacologische en toxicologische onderzoeken naar de verbinding 4-aminopyridine beschreven.
De graad van zuiverheid van 4-aminopyridine is sterk wisselend Deze verbinding wordt geleverd als wit maar ook als donker-bruinrood kristallijn poeder. Het wordt gebruikt als reagens en als halffabrikaat. In de Verenigde Staten van Amerika wordt het door graan gemengd om vogels te verdrijven. Als injectievloeistof voor humaan gebruik is 4-aminopyridine alleen verkrijgbaar in Bulgarije (2 ml = 10 mg 4-aminopyridinehydrochloride, Pimadin^{R}).

In 1958 werd voor het eerst vermeld, dat 4-aminopyridine de neuromusculaire impulsoverdracht kan verbeteren. Ongeveer tien jaar later werd waargenomen, dat 4-aminopyridine in staat is de neuromusculaire blokkade te verminderen, die wordt geïnduceerd door niet-depolariserende spierrelaxantia. De laatste jaren zijn er veel publicaties verschenen in Bulgarije, de Verenigde Staten en in West-Europa over de farmacologie en het klinisch gebruik van 4-aminopyridine.
Het grootste deel van het onderzoek was gericht op het effect van 4-aminopyridine op de neuromusculaire overdracht en op skeletspieren. Deze neuromusculaire activiteit is immers de meest toegepaste klinische eigenschap van deze verbinding.

4-Aminopyridine wordt niet in westerse farmacopeeën of farmaceutische handboeken beschreven. Er is nauwelijks farmaceutische informatie omtrent deze verbinding verkrijgbaar. Bij het uitbreiden van het farmacologisch en klinisch onderzoek naar 4-aminopyridine ontstond er een toenemende behoefte aan meer farmaceutiche en toxicologische gegevens van deze verbinding.

Als ziekenhuisapotheker heeft de auteur een aantal klinisch farmaceutische, farmacologische en toxicologische aspecten van dit geneesmiddel onderzocht.

Hoofdstuk 1 geeft een korte, klinisch farmacologische beschrijving van 4-aminopyridine. Tevens wordt het doel van het onderzoek vermeld, te weten:

- Het ontwikkelen van een methode voor het bepalen van 4-aminopyridine in grondstof en farmaceutische producten.
- Het formuleren en testen van farmaceutische preparaten voor parenterale en orale toediening.
- Het ontwikkelen van een bepaling van 4-aminopyridine in lichaamsvloeistoffen.
- Het bepalen van farmacokinetische parameters bij gezonde vrijwilligers.
- Het opstellen van richtlijnen voor het behandelen van een 4-aminopyridine-vergiftiging.
- Het bestuderen van eventuele cardiovasculaire effecten van 4-aminopyridine bij proefdieren.
- Een onderzoek naar klinische toepassing van parenterale toediening van 4-aminopyridine.
- Een onderzoek naar mogelijke toepassingen van orale toediening van 4-aminopyridine.

In hoofdstuk 2 worden het eigenlijke onderzoek en de resultaten in 4 delen vermeld. Hierbij wordt verwezen naar diverse supplementen en addenda, waarin de onderzoeken volledig worden beschreven.

Deel I: "Farmaceutische bereiding en kwaliteitscontrôle van het beschreven geneesmiddel".

Het omvat twee artikelen:

Artikel 1: "4-Aminopyridine; de analyse van de stof en een methode voor de bereiding van een injectievloeistof voor humane toepassing". Hierin worden de eigenschappen van de stof beschreven en worden methoden gegeven om de identi-

teit, zuiverheid en het geh
palen. Deze beschrijving i
van de monografieën in de E
een bereidingsvoorschrift
een oplossing geschikt voor
liter 5 mg 4-aminopyridi
gesteriliseerd bij 121°C
artikel geeft ook voor d
schrift.
In addendum I.1 wordt een
die kan worden toegepast
zuiverheid verkrijgbaar is

Artikel 2: "Een methode vo
dine tabletten: in-vitro
de bereiding en analyse va
elk 10 mg werkzaam bestand
4-Aminopyridine wordt in k
de behandeling van het
myasthenia gravis en de d
doeningen vereisen een lan
is een orale toediening g
in de maag krampen kan ver
te tabletten bereid. Naas
maagsapresistente tablett
directe compressie- wordt
gegeven.
Bij in-vitro onderzoek ble
doen aan de eisen, die de
maagsapresistente tablette
Telkens twee van deze drag
zonde vrijwilligers. Na
serumconcentratie gemeten
beschikbaarheid bleek meer

teit, zuiverheid en het gehalte van 4-aminopyridine te bepalen. Deze beschrijving is geheel overeenkomstig de vorm van de monografieën in de Europese farmacopee. Tevens wordt een bereidingsvoorschrift gegeven voor 4-aminopyridine in een oplossing geschikt voor injectie. Deze bevat per milliliter 5 mg 4-aminopyridine. Deze oplossing kan worden gesteriliseerd bij 121°C en blijkt stabiel te zijn. Het artikel geeft ook voor deze oplossing een analysevoorschrift.
In addendum I.1 wordt een zuiveringsprocedure beschreven, die kan worden toegepast als de stof niet in de vereiste zuiverheid verkrijgbaar is.

Artikel 2: "Een methode voor de bereiding van 4-aminopyridine tabletten: in-vitro en in-vivo onderzoek" beschrijft de bereiding en analyse van 4-aminopyridine tabletten, die elk 10 mg werkzaam bestanddeel bevatten.
4-Aminopyridine wordt in klinisch onderzoek toegediend bij de behandeling van het syndroom van Eaton-Lambert, myasthenia gravis en de chorea van Huntington. Deze aandoeningen vereisen een langdurige farmacotherapie en daarom is een orale toediening gewenst. Aangezien 4-aminopyridine in de maag krampen kan veroorzaken, werden maagsapresistente tabletten bereid. Naast een formulering voor geschikte maagsapresistente tabletten -deze worden bereid door directe compressie- wordt ook hier een contrôlevoorschrift gegeven.
Bij in-vitro onderzoek bleken deze tabletten geheel te voldoen aan de eisen, die de Britse Farmacopee 1980 stelt aan maagsapresistente tabletten.
Telkens twee van deze dragees werden toegediend aan zes gezonde vrijwilligers. Na 3,2 ± 0,8 uur werd een maximum serumconcentratie gemeten van 62 ± 15 µg/l. De biologische beschikbaarheid bleek meer dan 95% te zijn.

Deel II: "Bioanalyse en farmacokinetiek".

In artikel 3: "Vloeistofchromatografische bepaling van 4-aminopyridine in serum, speeksel en urine" wordt een bepaling van deze stof in lichaamsvloeistof beschreven, waarmee concentraties vanaf 1 µg 4-aminopyridine per liter serum kunnen worden bepaald. Hiertoe worden de monsters, waaraan toegevoegd interne standaard (3,4-diaminopyridine) en kaliumcarbonaat geëxtraheerd met dichloormethaan. Het tot bijna droog ingedampte extract wordt op een "reversed-phase" kolom gespoten. Als elutiemiddel wordt een mengsel acetonitril-methanol-1% ammoniumcarbonaat in water gebruikt. De detectie geschiedt bij 245 nm. De extractie-opbrengst was gemiddeld 86,7%. De relatieve standaard-deviatie was 2.9% (n = 8, C = 50 µg/l). De bepaling van urinemonsters, die ten opzichte van serum relatief hoge concentraties 4-aminopyridine bevatten, vereist geen indampfase. De extractie geschiedt in flesjes van een automatische injector. Deze flesjes worden gecentrifugeerd en zonder te openen meteen in een automatische injector geplaatst. Hierbij werd een extractieopbrengst van gemiddeld 92% en een relatieve standaarddeviatie van ongeveer 2% gevonden (C = 0,1 - 8 mg/l urine). Zo ver bekend is kinidine het enige geneesmiddel dat de bepaling zou kunnen storen. Er werd een goede correlatie gevonden tussen deze vloeistofchromatografische en de gaschromatografische methode van Evenhuis c.s.

In artikel 4 "Humane farmacokinetiek van 4-aminopyridine" wordt de farmacokinetiek na intraveneuze en orale toediening aan gezonde vrijwilligers beschreven. Kinetisch onderzoek van de concentraties in serum na intraveneuze toediening, resulteerde in een drie-fasenmodel in vijf en in een twee-fasenmodel in vier vrijwilligers als beste omschrijving. Het schijnbare distributievolume was 2,6 ± 0,9 l/kg, de halfwaardetijd in de laatste fase was 3,6 ± 0,9 uur en de totale serumklaring 0,61 ± 0,14 l/uur/kg. De

speekselconcentraties bleke
die van de gelijktijdig af
concentraties in deze twee
te bestaan (correlatiecoëf
berekende halfwaardetijd
volume berekend op serum
Ondanks het feit, dat de s
zijn te bepalen, blijkt spe
de therapietrouw te beve
variaties in speekselco
pH-verschillen en fouten i
volume. De totale uitsch
pyridine in urine was 90,6
en 88,5 ± 4,8% na orale
tabletten. Een dosering va
pyridine in de vorm van ma
"steady state" serumconce
geven. Eiwitbinding kon n
formatie van 4-aminopyridi
geen metabolieten konden
volledige dosis onveranderd
Een lijst van farmacokine
tingen wordt in addendum I
Bij het onderzoek naar mog
ridine in de lever was N
bereiding en analyse hierv

Deel III: "Toxicologie".

Artikel 5: "Een voorstel
4-aminopyridine vergiftig
De introductie van 4-ami
het risico van een accide
met deze stof. Daarnaas
publicatie verschenen waa
beschreven na het per o
4-aminopyridine poeder. I

speekselconcentraties bleken na 5 minuten hoger te zijn dan die van de gelijktijdig afgenomen serummonsters. Tussen de concentraties in deze twee media bleek een goede correlatie te bestaan (correlatiecoëfficiënt r = 0,989, n = 5). De berekende halfwaardetijd en het schijnbare distributievolume berekend op serum en op speeksel waren gelijk. Ondanks het feit, dat de speekselconcentraties gemakkelijk zijn te bepalen, blijkt speeksel alleen geschikt te zijn om de therapietrouw te bevestigen. Dit is het gevolg van variaties in speekselconcentraties ten gevolge van pH-verschillen en fouten in het afmeten van het speekselvolume. De totale uitscheiding van onveranderd 4-aminopyridine in urine was 90,6 ± 7,8% na intraveneuze injectie en 88,5 ± 4,8% na orale toediening met maagsapresistente tabletten. Een dosering van driemaal daags 10 mg 4-aminopyridine in de vorm van maagsapresistente dragees bleek een "steady state" serumconcentratie van ongeveer 30 µg/l te geven. Eiwitbinding kon niet worden aangetoond. Biotransformatie van 4-aminopyridine ligt niet voor de hand, omdat geen metabolieten konden worden aangetoond en bijna de volledige dosis onveranderd in de urine werd teruggevonden. Een lijst van farmacokinetische vergelijkingen en afkortingen wordt in addendum IV.1. gegeven.
Bij het onderzoek naar mogelijke acetylering van 4-aminopyridine in de lever was N-acetyl-4-aminopyridine nodig. De bereiding en analyse hiervan wordt beschreven in IV.8.

Deel III: "Toxicologie".

Artikel 5: "Een voorstel tot de behandeling van een orale 4-aminopyridine vergiftiging".
De introductie van 4-aminopyridine tabletten vergroot ook het risico van een accidentele of intentionele vergiftiging met deze stof. Daarnaast is er in de literatuur een publicatie verschenen waarin drie acute vergiftigingen zijn beschreven na het per ongeluk innemen van één theelepel 4-aminopyridine poeder. In artikel 5 komt de auteur tot een

advies voor de behandeling van een orale 4-aminopyridine intoxicatie. Hierbij wordt uitvoerig ingegaan op de vijf aspecten welke gewoonlijk de therapie van een acute intoxicatie bepalen:

1. de kennis van de symptomen en de pathofysiologie
2. het voorkomen van absorptie van het vergif
3. de versnelde eliminatie
4. de symptomatische behandeling
5. indien mogelijk, het toedienen van antagonisten (antidota).

De symptomen en de pathofysiologie van een 4-aminopyridine intoxicatie zijn in de literatuur beschreven. De mogelijkheid van een versnelde eliminatie wordt besproken aan de hand van de farmacokinetische parameters uit deel II van dit hoofdstuk. In de literatuur waren echter geen gegevens bekend omtrent de adsorptie van 4-aminopyridine aan geactiveerde kool. De adsorptiecapaciteit van 4-aminopyridine aan geactiveerde kool in kunstmatig maag- en darmsap van 37°C werd in-vitro bepaald met behulp van Langmuir isothermen. Hieruit viel te berekenen dat de adsorptiecapaciteit 118 mg 4-aminopyridine per gram kool in maagsap en 203 mg per gram kool in darmsap bedraagt. De behandeling van vergiftiging door 4-aminopyridine tabletten of poeder zou kunnen omvatten: -maagspoelen; -herhaald toedienen van geactiveerde kool en laxantia; -symptomatische behandeling van eventuele convulsies met hoge doses diazepam of, indien nodig, met pancuroniumbromide of d-tubocurarine onder beademing; -voldoende infusievloeistoffen; -geforceerde diuresis en/of hemoperfusie, gebaseerd op klinisch beeld en serumconcentraties.

Artikel 6 is getiteld: "De invloed van 4-aminopyridine op de circulatie van de beagle". Hierin wordt een onderzoek beschreven betreffende de dosis en het cardiovasculair effect van deze verbinding in honden onder twee verschillende narcoses. Teneinde een mogelijke invloed van de nar-

cose op het te meten effe
komen, werd gekozen voor ò
dol-methadon narcose. De
sternotomie. Iedere 30 minu
0,3; 0,6; 1,2 en 2,4 mg
toegediend. De proef werd
motorische activiteit gee
metingen meer mogelijk wa
proefomstandigheden en de
beschreven. De halothaan-l
5,5 mg/kg 4-aminopyridine e
mg/kg voordat de spontane m
te zeer verstoorde. Tot aa
activiteit kon in geen van
vasculair, chemisch of hem
nomen. De auteur concludeer
tische dosering (0,3 mg/kg
cardiovasculaire bijwerking

Deel IV: "Klinische toepass
Dit deel omvat twee artike
voor het gebruik van 4
anesthesie, en het tweede
toepassing van 4-aminopyri

Artikel 7: "Therapeutisch
in de anesthesie" geeft ee
klinische studies door de
logie, de (Klinische-) Fa
theek van de Rijksuniversi
te Groningen met 4-aminopy
en in gezonde vrijwilliger
deze stof is bruikbaar in
de behandeling van somm
Zijn presynaptisch effect
acetylcholine afgifte en

cose op het te meten effect van 4-aminopyridine te voorkomen, werd gekozen voor òf halothaan-lachgas òf droperidol-methadon narcose. De honden ondergingen een mediane sternotomie. Iedere 30 minuten werd de volgende dosis (0,1; 0,3; 0,6; 1,2 en 2,4 mg 4-aminopyridine/kg) intraveneus toegediend. De proef werd beëindigd, als door te sterke motorische activiteit geen betrouwbare cardiovasculaire metingen meer mogelijk waren. In het artikel worden de proefomstandigheden en de te meten parameters uitvoerig beschreven. De halothaan-lachgas honden kregen in totaal 5,5 mg/kg 4-aminopyridine en de andere honden in totaal 1,9 mg/kg voordat de spontane motorische activiteit de metingen te zeer verstoorde. Tot aan het moment van deze motorische activiteit kon in geen van de dieren een relevant cardiovasculair, chemisch of hemodynamisch effect worden waargenomen. De auteur concludeerde, dat na viermaal de therapeutische dosering (0,3 mg/kg 4-aminopyridine) het risico van cardiovasculaire bijwerking nog is te verwaarlozen.

Deel IV: "Klinische toepassing van 4-aminopyridine".

Dit deel omvat twee artikelen. Een artikel geeft indicaties voor het gebruik van 4-aminopyridine-injecties in de anesthesie, en het tweede artikel beschrijft een klinische toepassing van 4-aminopyridine tabletten.

Artikel 7: "Therapeutische toepassing van 4-aminopyridine in de anesthesie" geeft een overzicht van de resultaten van klinische studies door de Research Groep van de Anesthesiologie, de (Klinische-) Farmacologie en de Ziekenhuisapotheek van de Rijksuniversiteit en het Academisch Ziekenhuis te Groningen met 4-aminopyridine in patiënten onder narcose en in gezonde vrijwilligers. Een aantal van de effecten van deze stof is bruikbaar in de dagelijkse anesthesie en bij de behandeling van sommige neurologische ziektebeelden. Zijn presynaptisch effect resulteerde in een toename van acetylcholine afgifte en wordt door anesthesisten gebruikt

om partiële neuromusculaire blokkade te antagoneren, die het gevolg is van niet-depolariserende spierrelaxanten. Tevens wordt het toegepast in die gevallen, waarbij de gebruikelijke antagonisten nauwelijks of geen effect hebben. Dit laatste kan het geval zijn bij een block, dat het gevolg is van co-medicatie met antibiotica uit de groep van de aminoglycosiden of bij een overmaat aan magnesiumionen. Het anticurare effect van 0,3 mg/kg 4-aminopyridine alleen blijkt veelal te zwak te zijn. Echter, in combinatie met neostigmine of pyridostigmine blijkt 4-aminopyridine het antagonistisch effect van deze stoffen met anticholinesterase activiteit aanzienlijk te versterken. Ten gevolge van dit synergisme kan de dosering van neostigmine of pyridostigmine vereist voor 50% antagonisme, worden gereduceerd met respectievelijk 70 en 80%. Het gebruik van deze lage doseringen in combinatie met 4-aminopyridine zal zeer waarschijnlijk de ongewenste bijwerkingen, die na hoge doseringen door deze stoffen worden teweeggebracht, verminderen of zelfs voorkomen. Het anticurare en het analeptisch effect van 4-aminopyridine tezamen maakt de toediening van 4-aminopyridine aan het eind van de narcose zinvol. 4-Aminopyridine versnelt in hoge mate het ontwaken van patiënten uit een diazepam-ketamine anesthesie. De door opiaten geïnduceerde respiratoire depressie kan worden verminderd door 4-aminopyridine. Dit effect alleen blijkt het klinisch gebruik niet te rechtvaardigen. Al deze effecten tezamen maken echter 4-aminopyridine een waardevol geneesmiddel in de anesthesie. In het Academisch Ziekenhuis Groningen wordt 4-aminopyridine voor bovengenoemde doeleinden aan het einde van een narcose intraveneus soms toegediend in een dosering van 0,3 mg per kg lichaamsgewicht.

Artikel 8: "Effect van 4-aminopyridine tabletten in de behandeling van de chorea van Huntington".
De belangrijkste histopathologische veranderingen in de

hersenen van patiënten lijd
zijn genoegzaam beschreven
zijn de neurobiochemische
keurige bewegingen en de
bekend. Een hypothese besc
als het spiegelbeeld van
dopamine-acetylcholine bal
ziekte van Parkinson ten
dopamine, is ook verstoord
maar dan door een tekort
wijzingen dat 4-aminopyrid
heeft bij de mens. Beide
toedienen van 4-aminopyrid
van Huntington, waarbij er
ging van de intracerebrale
tische bewegingen mogelijk
De behandeling van acute
parenteraal toegediende 4-a
In een klinische studie kr
de chorea van Huntington
maal daags 10 mg 4-amino
resistente tabletten toeg
4-aminopyridine was de ge
concentratie ongeveer 30 µ
de verwachte concentratie
farmacokinetische paramete
4-aminopyridine nauwelijk
motoriek van deze vier
patiënten een duidelijke v
4-aminopyridine periode te
in het zich wel-bevinden,
hun depressiviteit. In
bijwerkingen van de 4-
tabletten waargenomen, zel
dagelijkse inname van 20
bepaling van 4-aminopyrid

hersenen van patiënten lijdend aan de chorea van Huntington zijn genoegzaam beschreven in de literatuur. Daarentegen zijn de neurobiochemische afwijkingen, die de onwillekeurige bewegingen en dementie veroorzaken, nauwelijks bekend. Een hypothese beschouwt de chorea van Huntington als het spiegelbeeld van de ziekte van Parkinson. De dopamine-acetylcholine balans, die is verstoord bij de ziekte van Parkinson ten gevolge van een te kort aan dopamine, is ook verstoord bij de chorea van Huntington, maar dan door een tekort aan acetylcholine. Er zijn aanwijzingen dat 4-aminopyridine een snelle centrale werking heeft bij de mens. Beide gegevens hebben geleid tot het toedienen van 4-aminopyridine aan patiënten met de chorea van Huntington, waarbij ervan wordt uitgegaan, dat verhoging van de intracerebrale cholinerge activiteit de choreatische bewegingen mogelijk zou kunnen doen afnemen.
De behandeling van acute symptomen van deze ziekte met parenteraal toegediende 4-aminopyridine was teleurstellend. In een klinische studie kregen vier patiënten lijdend aan de chorea van Huntington gedurende enkele maanden 2 - 3 maal daags 10 mg 4-aminopyridine of placebo in maagsapresistente tabletten toegediend. Tijdens de therapie met 4-aminopyridine was de gemiddelde 4-aminopyridine serumconcentratie ongeveer 30 µg/l. Dit is geheel overeenkomstig de verwachte concentratie, berekend met behulp van de farmacokinetische parameters uit artikel 4. Het bleek dat 4-aminopyridine nauwelijks of geen effect had op de motoriek van deze vier patiënten. Wel werd in alle patiënten een duidelijke verbetering waargenomen tijdens de 4-aminopyridine periode ten opzichte van de placebo-periode in het zich wel-bevinden, de vigiliteit en de afname van hun depressiviteit. In geen van de patiënten werden bijwerkingen van de 4-aminopyridine maagsapresistente tabletten waargenomen, zelfs niet na 2½ tot 3 maanden dagelijkse inname van 20 - 30 mg. Om een juiste plaatsbepaling van 4-aminopyridine in de behandeling van deze

zeldzame ziekte te kunnen geven, zullen meer patiënten met 4-aminopyridine tabletten moeten worden behandeld.

In hoofdstuk 3 van dit hoofdstuk worden de resultaten van de onderzoeken besproken en komt de auteur tot de volgende conclusies:

- Een stabiele 4-aminopyridine oplossing voor injectie is eenvoudig te bereiden. De maagsapresistente dragees a 10 mg 4-aminopyridine kunnen worden bereid door middel van directe compressie. De farmaceutische en biologische beschikbaarheid van deze tabletten is goed.
- De bepaling van 4-aminopyridine, zowel in farmaceutische preparaten als in biologische monsters, is met gebruikelijke analyse-apparatuur goed uitvoerbaar.
- Als belangrijkste farmacokinetische parameters zijn te noemen een serum halfwaardetijd van 3,6 uur, een groot schijnbaar distributie volume van 2,6 l/kg en een totale serumklaring van 0,61 l/uur/kg.
  De speekselconcentraties zijn veelal hoger dan de serumconcentraties. Er bestaat een goede correlatie tussen beide.
  4-Aminopyridine wordt bijna geheel onveranderd in de urine uitgescheiden.
  Eiwitbinding en biotransformatie lijken onwaarschijnlijk.
- Cardiovasculaire effecten zijn tot op heden niet volledig begrepen, maar lijken bij therapeutisch gebruik van 4-aminopyridine verwaarloosbaar.
- De therapeutische index is klein. Desondanks kan dit geneesmiddel veilig parenteraal in een dosering van 0,3 mg per kilogram over 2 minuten of oraal in een dosering van 3 maal daags 10 mg gedurende maanden worden toegediend.
- Naast het gebruik in de anesthesie als anticurariforme stof is er een breed scala van klinische indicaties, waarbij 4-aminopyridine mogelijk een nuttig effect

teweegbrengt. Op het
beperkt tot enkele zeld
storing in de presynapt
aanwijzing bestaat da
effectiviteit bezit da
stoffen.
- De beschikbaarheid van
dine preparaten, de ke
tische parameters en de
kunnen als basis diener
ling van aminopyridine
sche indices en effec
minder bijwerkingen.

teweegbrengt. Op het ogenblik is echter het gebruik beperkt tot enkele zeldzame aandoeningen, waarbij of een storing in de presynaptische overdracht optreedt of een aanwijzing bestaat dat 4-aminopyridine een grotere effectiviteit bezit dan andere bruikbare antagonerende stoffen.

- De beschikbaarheid van orale en parenterale 4-aminopyridine preparaten, de kennis van de humane farmacokinetische parameters en de diverse farmacologische studies kunnen als basis dienen bij onderzoek naar de ontwikkeling van aminopyridinederivaten met betere therapeutische indices en effecten, meer selectieve werking en minder bijwerkingen.