

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються або зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання, зокрема, до фармацевтичної композиції для лікування хвороби Паркінсона, синдрому Корсакова або хвороби Хантінгтона.

#### Передумови винаходу

Відомо, що похідні 1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептану, що містять фенільну, фенілалкільну або тиєнільну групу і діалкіламіноалкільний бічний ланцюг в положенні 2, демонструють протисудомний ефект, пригнічують моторну активність, виявляють анальгетичний ефект і потенціюють наркоз, що індукований гексобарбіталом [Патент GB 2065122]. Одним з найбільш відомих представників цієї групи сполук є (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан, відомий як дерамциклан, у формі вільної основи і його фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот, зокрема солі фумарової кислоти. Такі сполуки розкриті [в Патенті HU 212547].

Дерамциклан продемонстрував значний ефект на тваринних моделях страху і депресії. В конфліктному тесті Фогеля (Vogel lick-conflict model) дерамциклан був ефективний самий по собі після введення пацюкам у дозах від 1 до 10мг/кг. У моделі соціальної взаємодії [File S. E., J. Neurosci. Methods, 2, 219-238 (1980)] дерамциклан збільшував кількість соціальних взаємодій після внутрішньоперитонеального введення аж до 0,7мг/кг. У світло-темновій моделі [Crawley J. N., Pharmacol. Biochem. and Behaviour, 15, 695-699 (1981)] дерамциклан продемонстрував анксиолітичну активність після однократного підшкірного введення 3мг/кг. У тесті на появу мрамурового фарбування шкіри (marble burying test), що розглядається в якості моделі обсессивно-компульсивного розладу [Broekkamp C. L. et al., Eur. J. Pharmacol. 126, 223-229, (1986)], дерамциклан сам по собі продемонстрував значну активність після введення доз у діапазоні від 10 до 30мг/кг.

Тільки в піднятому плусі-лабіринті дерамциклан, що взятий окремо, був цілком неактивним, проте антагонізував страх, який викликаний ССК-агоністом (агоністом холецистокініну - від англ. cholecystokinin), [Gacsalyi et al., Drug Dev. Res. 40, 333-348 (1997)].

Анксиолітичні ефекти, що наведені вище, супроводжуються також антидепресивними ефектами. В тесті на індуковану безпомічність (learned helplessness), що аналізований в якості експериментальної моделі депресії [Grial et al., Biol. Psychiatry, 23, 237-242 (1988)], виявили, що дерамциклан ефективний після внутрішньоперитонеального введення доз у діапазоні від 1 до 10мг/кг.

Що стосується рецепторного профілю, то дерамциклан зв'язується в основному з центральними 5-HT<sub>2C</sub>- і 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторами. Цей унікальний рецепторний профіль також може пояснити наведені вище анксиолітичні та антидепресивні ефекти [Gacsalyi et al., Drug Dev. Res. 40, 333-348(1997)].

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються або зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання.

З літератури відомо, що в основному існують два типи пам'яті. В першому типі, що відомий як короткочасна пам'ять, засвоєна інформація зберігається протягом періоду часу від декількох хвилин до декількох годин. У другому типі, що відомий як довгострокова пам'ять, інформація може зберігатися від декількох годин до багатьох років [Baddley and Warrington, J. Verb. Learn. Verb. Behav. 9, 176-179 (1970); Wright et al., Science 229, 287-289 (1985)].

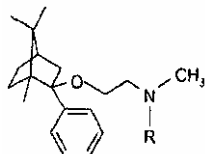
Процес переносу інформації з короткочасної пам'яті в довгострокову пам'ять називається консолідацією пам'яті.

Процес утримання або збереження інформації в короткочасній пам'яті, або в довгостроковій пам'яті, називається ретенцією. Повна амнезія є відносно рідкісною, проте кількість захворювань, що супроводжуються різноманітними рівнями погіршення пам'яті, постійно зростає. В даний час приблизно 18 мільйонів пацієнтів страждають від хвороби Альцгеймера, і ця кількість подвоїться в наступні 25 років тільки для цього захворювання [Fletcher, Mol. Med Today, 3/10 p. 429-434, (1997)].

Метою даного винаходу є розробка нової фармацевтичної композиції, що ефективна для лікування захворювань або станів, які супроводжуються різноманітним ступенем погіршення пам'яті.

Вищезгадана мета досягається завдяки даному винаходу.

В результаті створення даного винаходу було виявлено, що похідні біциклогептану загальної Формули I



(I)

де R означає водень або метил, можуть ефективно використовуватися для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються або зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання.

В межах зазначених показань сполуки загальної Формули I можуть переважно застосовуватися для лікування або попередження хвороби Паркінсона, синдрому Корсакова або хвороби Хантінгтона, зокрема розумової неповноцінності внаслідок удару, розумової неповноцінності внаслідок інших ушкоджень ЦНС, хвороби Альцгеймера, деменції, зокрема старечої деменції тощо.

Відповідно до даного винаходу запропонований спосіб приготування фармацевтичної композиції, що містить в якості активного інгредієнта похідну біциклогептану загальної Формули I, де R означає водень або метил, або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, що включає змішування активного інгредієнта, що одержаний відомим способом, із фармацевтичними носіями і/або розчинниками й одержання остаточної форми фармацевтичних композицій для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються або зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання.

В рамках даного винаходу загальна Формула I охоплює всі оптичні ізомери та їхні суміші.

Як сполуку загальної Формули I переважно можна використовувати (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан або його фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" відноситься до солей, що утворені з фармацевтично прийнятними неорганічними кислотами (наприклад, галогеноводнями, як-от соляна кислота або бромоводень; сірчана кислота, азотна кислота або фосфорна кислота тощо) або органічними кислотами (наприклад, винною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, молочною кислотою, лимонною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, метансульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою тощо). Відповідно до особливо кращої реалізації даного винаходу використовують фумарат.

Відповідно до найкращої реалізації даного винаходу використовують (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу запропонована фармацевтична композиція для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання, що містить як активний інгредієнт сполуку загальної Формули I, де R означає водень або метил, або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти в суміші з придатними інертними твердими або рідкими фармацевтичними носіями і/або допоміжними агентами.

Добова доза сполук загальної Формули I залежить від особливостей конкретного випадку (наприклад, ваги тіла, віку і стану пацієнта, захворювання, що підлягає лікуванню, тяжкості порушення тощо). Добова доза сполуки загальної Формули I знаходиться звичайно в діапазоні від 0,01 до 10 мг/кг, переважно - від 0,1 до 1,0 мг/кг.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути приготовлені способами, які відомі *per se* у фармацевтичній промисловості.

Для перорального введення можуть бути використані таблетки, драже, а також таблетки або драже, що розчиняються в кишечнику, тверді або м'які желатинові капсули. Вміст активного інгредієнта в таких композиціях може становити від 10 до 100 мг у розрахунку на одиничну дозу. Вищезгадані фармацевтичні композиції можуть містити носії (переважно кремінну кислоту), зв'язувальні речовини (наприклад, полівінілпіролідон або желатин), змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк або лаурилсульфат натрію). Водні суспензії і/або еліксири для перорального введення можуть бути приготовлені шляхом змішування активного інгредієнта з речовинами, що покращують смак, барвниками, емульгаторами або розчинниками (наприклад, водою, етанолом, пропіленгліколем, гліцерином тощо).

Таблетки можуть бути приготовлені способами сухої або вологої грануляції. В процесі приготування драже, ядро драже вкривають придатним шаром покриття. Капсули виготовляють, заповнюючи сумішшю тверді або м'які желатинові капсули.

Відповідно до додаткового аспекту даного винаходу запропоноване застосування сполук загальної Формули I, де R означає водень або метил, для лікування або профілактики захворювань, що характеризуються або зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропонований спосіб лікування або профілактики захворювань, що характеризуються зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання, що включає введення пацієнту, яке потребуватиме такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки загальної Формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти.

Додаткові деталі даного винаходу викладені в таких Прикладах, що не передбачають обмеження обсягу охорони винаходу.

#### Приклад 1

Визначення ефективності сполук загальної Формули I для лікування або попередження захворювань, що характеризуються зниженням і/або порушенням когнітивних функцій, або розумовою неповноцінністю, що супроводжує інші захворювання.

В якості сполуки, що досліджувалась, використовували (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат.

#### Методика

Використовували самців пацюків Wistar вагою 200-220 г. Тварин одержували з Charles River Co. Їх розміщували в кімнаті з нормальним чергуванням світла і темряви 12 год. - 12 год. (світло вмикали о 06:00) при відносній вологості 60 (10%).

Експеримент здійснювали в п'ятиканальному апараті для здобуття тваринами навички пасивного уникання за типом "переходу через прохід". Апарат складався з двох суміжних камер з плексигласу розміром 20×20×16 см. Одна з них була зроблена з нормального прозорого плексигласу, а інша - з чорного непрозорого плексигласу. Камери були сполучені проходом розміром 7,5×8 см, постаченим контрольованими комп'ютером гільйотинними дверима. Перехід пацюків через двері визначали за допомогою інфрачервоних фотокамер, які були встановлені у двох паралельних напрямках в отворі проходу. Двері автоматично закривалися, коли тварини долали прохід. Темне помешкання було обладнано підлогою, що являла собою сітку з нержавіючої сталі, через яку можна було впливати ударом струму на лапи тварин. Над проходом у світле помешкання встановлювали лампу накаливання потужністю 10 Вт.

Експеримент здійснювали протягом двох днів у два етапи, що відокремлювалися один від одного періодом у 24 год.

У 1-й день (Навчання) тварини одержували інформацію про ситуацію (електрошок через сітку в підлозі в темному помешканні), у 2-й день (Ретенція) вони відтворювали придбану інформацію для того, щоб уникнути покарання ("якщо я піду в темноту, я буду покарана, тому я залишуся на світлі").

#### 1-й день (Навчання)

Індивідуально пронумерованих тварин розміщували у світлій камері апарата. Через 30сек. відчинялися гільйотинні двері, і пацюки могли вільно переходити в темне (аналізоване ними як безпечне) помешкання. Латентний період переходу визначався автоматично. (Латентний період переходу - це період часу від моменту відкриття дверей до того часу, коли тварина перейшла в темне помешкання). Потім двері закривалися, і таймер автоматично зупинявся. Удар струмом силою 1,2мА, тривалістю 2,5сек прикладали до лап тварини через сітку в підлозі через 3сек. після закриття дверей, за винятком пацюків з абсолютної контрольної групи (відсутність шоку + обробка розчинником). Тварин, що досліджувались, видаляли з темного помешкання відразу ж після того, як вони були піддані шоку. Сенс використання абсолютної контрольної групи полягав у тому, щоб показати, що тварини, які піддавалися електрошоку, пригадають неприємний для їхніх лап удар струму, що виявиться при збільшеному латентному періоді порівняно до контрольної групи. В цьому полягає сутність навчання.

#### 2-й день (Ретенція)

Через 24год. тварин знову розміщували у світлій камері тест-апарату і вимірювали латентний період переходу, як описано для дня Навчання, за винятком того, що на 2-й день тварин з будь-якої групи не піддавали ніякому електрошоку. Максимальне значення тимчасового інтервалу, протягом якого пацюки переходили в темне помешкання, досягало 180сек. Тварин видаляли зі світлого помешкання, якщо вони не переходили в темне помешкання протягом 180сек тест-періоду.

#### Обробки

Для вивчення впливу на процес навчання, тваринам (далі по тексту - оброблена група) вводили внутрішньоперитонеально в кількості 1мл/кг або (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат, або розчинник (0,4% метилцелюлозу) у 1-й день за 30хвил. до Навчання. Коли досліджували ефект на ретенцію в довгостроковій пам'яті, тваринам вводили внутрішньоперитонеально в кількості 1мл/кг у 2-й день за 30хвил. до дослідження Ретенції. Дані аналізували за допомогою двохфазного дисперсійного аналізу ANOVA, потім за допомогою тесту Дункана (Duncan's post hoc test) для оцінки групових розходжень.

#### Результати й обговорення

Несподівано виявили, що (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат, відомий його ансіолітичним ефектом як основним ефектом на ЦНС, значно збільшував латентний період переходу тварин у темне помешкання апарата, що призначений для навчання тварин навичці пасивного уникання, як після одностороннього введення сполуки, так і/або після двостороннього введення (Фіг.1).

На Фіг.1 показано, що в абсолютній контрольній групі (що не зазнавала шоку й обробки активною сполукою), латентний період переходу був приблизно таким самим, як і в експериментальній групі в дні досвідів (це означає, що не було нічого такого, що варто було б згадувати або чого варто було б уникати на другий день).

У контрольній групі тварин, що піддавали шоку і яким вводили розчинник, неминучий удар струму силою 1,2мА призводив до значного збільшення латентного періоду переходу в другий день порівняно до абсолютного контролю. Експериментальні тварини згадували неприємний досвід (удар струму) в темноті, тому вони переходили в темне помешкання через значно більш тривалий проміжок часу (збільшений латентний період).

В оброблених групах цей збільшений латентний період додатково збільшувався після обох видів обробки. Після обробки в 1-й день значно поліпшувався можливо самий процес одержання інформації, тоді як після обробки в 2-й день поліпшувалася ретенція.

Вищенаведені результати авторів винаходу є тим більше надзвичайними, оскільки ансіолітики або зовсім не впливають на пам'ять (наприклад, буспірон), або не мають шкідливого впливу на пам'ять (наприклад, діазепам, Фіг.2).

Відповідно до результатів авторів винаходу, діазепам, що вводиться в кількості 5мг/кг внутрішньоперитонеально в 1-й день, значно порушував ретенцію в довгостроковій пам'яті, як показано на Фіг.2.

З терапевтичної точки зору сприятливий ефект (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-триметилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарату на навчання і пам'ять означає, що ця сполука могла б бути придатною для лікування і/або попередження захворювань або станів, що супроводжують захворювання, при яких страждають функції навчання або пам'яті, або де існує можливість порушення цих функцій. У числі таких захворювань - хвороба Альцгеймера, синдром Корсакова, хвороба Хантінгтона, а також розумова неповноцінність внаслідок процесів старіння або порушення когнітивних функцій через вплив токсичних речовин.

#### Приклад 2

Таблетки, що мають такий склад, виготовляють способами, що відомі per se у фармацевтичній промисловості.

Компонент	Кількість, мг на таблетку
(1R,2S,4R)-(-)-2-(2-диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7-метилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат	20
Кукурудзяний крохмаль	90
Полівінілпіролідон	68
Стеарат магнію	2
Загальна вага	180

#### Приклад 3

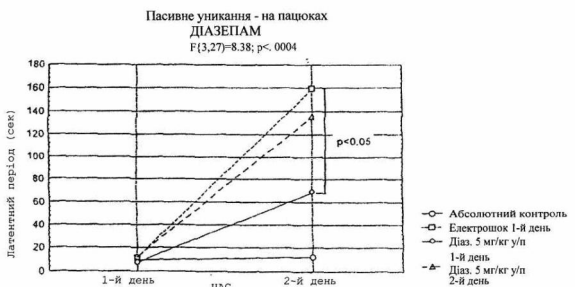
Желатинові капсули, що мають такий склад, виготовляють способами, відомими per se у фармацевтичній

промисловості.

Компонент	Кількість, мг на таблетку
(1R,2S,4R)-(-)-2-(2- диметиламіноетокси)-2-феніл-1,7,7- метилбіцикло[2,2,1]гептан-фумарат	20
Кукурудзяний крохмаль	212
Аерозил	5
Стеарат магнію	3
Загальна вага	240



Фіг. 1



Фіг. 2