



Szmilagenin és/vagy anzurogenin-D ^{alkalmazása} Alzheimer-kór

kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

(A) képlet alá tartozó

A találmány tárgya ^{alkalmazása} Szmilagenin és/vagy anzurogenin-D alkalmazása felismerési zavarok és hasonló állapotok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány kiterjed az ilyen gyógyszerkészítményekre ^{is,} ~~valamint a felismerési funkciók nem terápiás javítására.~~

Jellemző képlet (A).
Dr. József Kábel

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szmilagenin és/vagy anzurogenin-D^{alkalmazása} Alzheimer-kórkezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény
előállítására

A találmány szmilageninre és anzurogenin-D-re, valamint ezek alkalmazására vonatkozik felismerési zavarok és ezzel összefüggő állapotok kezelésében. A találmány kiterjed az ilyen kezelésre alkalmas gyógyszerkészítményekre. A találmány szerinti megoldás olyan állapotok kezelésére vonatkozik, melyekre jellemző a membránhoz kötött receptorok számában vagy funkciójában jelentkező hiány. A találmányt közelebbről az Alzheimer-kór (az angol Alzheimer's disease alapján rövidítve AD) és Alzheimer-típusú időskori elmebaj (az angol senile dementia of the Alzheimer's type alapján rövidítve SDAT) kezelésével kapcsolatban ismertetjük, mely betegségekkel kapcsolatban kimutatták a receptor típusok számában jelentkező hiányt. A találmány szerinti megoldás azonban általánosan alkalmazható olyan belső patológiás állapotok és/vagy ká-



ros környezeti kondíciók által kiváltott állapotok kezelésére, melyre jellemző a membránhoz kötött receptorok számában vagy funkciójában jelentkező hiány vagy a neuronok közötti kapcsolódásokban, vagy a neuronok és az effektor sejtek közötti kapcsolódásokban lejátszódó transzmisszióban jelentkező hiány.

A fent említett állapotokra példaként említhető a Parkinson-kór, Lewi test elmebaj, testhelyzeti hipotenzió, autizmus, krónikus fáradtság szindróma, myasthenia gravis, Lambert Eaton betegség, öböl háború szindrómával társult betegségek és problémák, szerves foszforvegyületek által okozott foglalkozási betegségek és öregedéssel járó problémák.

Az Alzheimer-kór (AD) és az Alzheimer-típusú időskori elmebaj (SDAT) súlyos és növekvő problémát jelent minden olyan társadalomban, ahol bekövetkezik az élettartam megnövekedése, és a járulékos betegségek kontrollja, és ezért a demográfiai profil az idősebb populáció irányába tolódik. Sürgősen szükség van ezért olyan hatóanyagokra, melyek lehetővé teszik az AD/SDAT kezelését vagy elősegítik annak szabályozását.

Az öregedéssel járó emlékezetgyengülés (az angol age associated memory impairment alapján rövidítve AAMI) olyan idősebb betegekre jellemző, akik pszichológiailag és fizikailag normálisak, de emlékezetvesztésben szenvednek. A betegséget még nem definiálták pontosan, de az AD/SDAT kezelésében hatékony szerek ilyen betegeknek is felhasználhatók.

Az AD/SDAT kutatását a szokásos és általánosan elterjedt orvosi kutatási módszerek és elvek alapján végzik. A szokásos gyógyászatban az AD/SDAT kezelés több módszerrel megvalósítható. Ismert, hogy az emlékezőt szolgáló biokémiai folyamatok az agykéregben (legalább részben) kolinerg közvetítésű folyamatok. Szakember számára ismert, hogy a „kolinerg közvetítésű” folyamatokban acetilkolin hat a receptorokra, és ez közvetlen hatás. Más, klinikailag hasznos hatások válthatók ki az acetilkolinnak a preszinaptikus idegvégződésekből történő felszabadulásának módosításával, vagy az acetilkolint bontó enzimek gátlásával. Ezeket a módosító faktorokat olyan neuronok alkalmazzák, amelyeknél a mediátor nem kolinerg típusú, ezért ezeket közvetett hatásoknak nevezik. Egy másik megközelítésben olyan mediátorok szerepére fókuszálnak, mint az 5-hidroxitriptamin, amely az agy más területein, így a középagygi góciókban működő mediátor. Mivel azonban az ilyen területekről származó rostok behatolnak az agykéregbe, ahol a primer transzmitter az acetilkolin, a figyelem az ilyen mediátorokra is kiterjed a megfelelő terápiás szer kutatás során.

Az AD/SDAT kezelésére szolgáló kolinerg stratégia számos ponton az acetilkolin képzésének, szinaptikus felszabadításának és eltávolításának útvonalára irányul.

Az egyik megoldás lecitin vagy más acetilkolin prekursor nagy dózisú adagolása. Ez azonban csak korlátozottan alkalmazható a felismerési teljesítmény hosszantartó javítására.



Egy másik megoldás szerint vegetábilis hatóanyagokat, így Polygalae gyökér extraktumot használnak, amelyek növelik a kolin-acetil-kolin transzferáz (CAT) aktivitást, és az idegi növekedési faktor (NGF) kiválasztását az agyban. Az NGF orális adagolással nem hat a központi idegrendszer neuronjaira, mivel ez egy olyan nagy móltömegű fehérje, amely nem képes áthaladni a vér/agy gáton. Azok a szerek azonban, melyek áthatolnak a vér/agy gáton és stimuláló hatást gyakorolnak az NGF szintézisre a központi idegrendszerben, javítják az emlékezettel összefüggő viselkedést.

Egy harmadik klinikai megoldás eredményei, melynek során kolinészteráz inhibitorokat, így takrin-hidrokloridot alkalmaznak, marginálisan pozitívabbak, mint a fentiek. A kínai és a nyugati gyógyászatban alkalmazott növényekből nyert anyagok, például a huperzin, galantamin és fizosztigin, valamennyien rendelkeznek – korlátozott – hatással az AD/SDAT kezelésében a klinikai vizsgálatok és a laboratóriumi modelleken végzett vizsgálatok szerint. Valamennyi ilyen anyag gátolja az acetilkolin észterázt (AChE). Az AD/SDAT betegeknel csökken az acetilkolin (ACh) szintézise, csökken az ACh felszabadulásának hatékonysága a preszinaptikus tárolókból, és csökken a poszt-szinaptikus (M_1) receptorok száma vagy funkciója. Kimutatható továbbá a preszinaptikus M_2 receptorok csökkenése is. Az AChE inhibitorok előnye, hogy növekszik az acetilkolin szint a szinapszisoknál az agyban, mivel lassul a felszabadult transzmitter lebontása.

A kolinerg funkciót módosító készítményekről ismert, hogy befolyásolják az emlékezést és a memóriát. Így például, a nikotin stimulálja a nikotinos acetilkolin receptorokat, és a cigarettázás rövid idejű emlékezetjavító hatását a nikotin hatásával magyarázzák. A szkopolamin, amely az acetilkolin antagonistája, amnéziát okoz, és csökkenti a felismerési funkciót, ami a pszichomotoros vizsgálatokban az egyszerű reakcióidő meghosszabbodásában jelentkezik, ami feltehetőleg a gyengült figyelem eredménye, és ezért kisegítő fájdalomcsillapítószerként használható. A szkopolamin amnéziás hatása nikotinnal antagonizálható.

A nikotinos receptor altípusoknak két csoportja (α és β) létezik, és mindkettő négy alcsoportra osztható, amelyek a ligandum-specifikusság szempontjából különböznek. A nikotinos receptorok szerepe a központi idegrendszerben molekuláris szinten nem teljesen világos. Lehetséges, hogy a nikotinos receptorokhoz kötődő szerek módosítják az agyban lévő muszkarinos receptorhelyek ciklusának sebességét. A nikotinos receptorok ligandum által irányított bejáráttal rendelkező ioncsatornák, és ezek aktiválása gyors (milliszekundumos) növekedést vált ki az Na^+ és Ca^{++} celluláris permeabilitásában, a depolarizációban és a kiválasztásban.

A kolinerg receptorok egy másik csoportja muszkarinnal stimulálható. Az ilyen muszkarinos (M) receptorok G-fehérjével kapcsolt receptorok. A muszkarinos receptorok funkciója lassabb, és lehet kiválasztó vagy gátló. Nincsenek feltétlenül összekapcsolva az ionpermeabilitásban bekövetkező változásokkal. Kolinerg receptor klónozással



a muszkarinos receptorok öt típusa azonosítható, és ezeket m_1 - m_5 receptoroknak nevezik. Farmakológiai hatás négy klónozott receptorhoz társítható, és ezeket farmakológiai specifitásuk alapján M_1 - M_4 receptoroknak nevezik.

Specifikus receptor fehérjék és monoklonális antitestek alkalmazásával az agyban tovább lokalizálhatók a muszkarinos receptorok, m_1 (posztzinaptikus) és m_2 (preszinaptikus) receptorként. A szívben az M_2 receptorok posztzinaptikus receptorok. A preszinaptikus muszkarinos receptorok a feltételezések szerint gátló receptorok, és az ACh-nak ilyen receptorokhoz történő kötődése gyengíti az ACh további felszabadulását, ami negatív visszacsatolást gyakorol az ACh felszabadulásra. A szelektív M_2 receptor antagonisták ezért, amelyek előnyösen az agyban oszlanak szét, felhasználhatók az Alzheimer-kór kezelésére.

Ismert, hogy olyan betegségek esetén, mint az AD/SDAT, általános neuronveszteség és -hiány jelentkezik a kolinerg ideg funciókban. Feltételezték, hogy a maradék kolinerg neuronokban található nagy affinitású nikotinos kötőhelyek kis affinitású kötőhelyekké alakíthatók a betegség kezelésével, és így késleltethető a transzmitter felszabadulása. A nikotinos kötőhelyek affinitásának csökkentésével elkerülhető a gyors érzéstelenítő folyamat.

Az agyban található nikotinos receptorok agonista aktiválása gyorsan kialakul és gyorsan lecseng. A nikotinos receptorok aktivitásának csökkentése csökkenti az érzéstelenítő folyamatot. Schwarz R.D. és munkatársai: J. Neuro Chem. 42, 1495-1498 (1984) kimutatták, hogy a nikotinos kötőhelyek preszinaptikusan helyezkednek el a kolinerg

(és 5-hidroxitriptaminerg és katekolaminerg) axon terminálokon. Az AD/SDAT esetében a nagy affinitású kötőhelyeken bekövetkező változás változást indukálhat abban a modulátor hatásban, amit a nikotinos kötőhelyek gyakorolnak más transzmitter rendszerekre.

A preszinaptikus kolinerg mechanizmus szintén a GABAerg neuronok inhibítor szabályzása alá esnek, és a feltételezések szerint ez a gátlás AD/SDAT esetében növekszik. A gátlás megszüntetése vagy csökkentése fokozza a preszinaptikus agykérgi kolinerg aktivitást, és javítja a felismerési folyamatot.

A nikotin által stimulált interneuronális rostok kölcsönhatásainak (a kötődési affinitás csökkentése) és a GABAerg rostok gátló hatásának megszüntetésének egyaránt meg van a preszinaptikus helye.

Ez a centrális transzmisszió egyszerűsített modellje, de megfelelő keretet nyújt azon törekvések megértéséhez, melyeknek célja az acetilkolin hatékony koncentrációjának növelése a centrális szinapszisokban. Ezen kívül bemutatja a közvetlen és közvetett hatás elvét. Az AD/SDAT fent ismertetett három szokásos kezelési módszerének számos hátránya van: ACh prekursor kiegészítés, agonista helyettesítés és acetilkolin-észteráz gátlás. A kezelések hatására rövid ideig növekedhet a hozzáférhető ACh mennyisége, ami egy visszacsatolós mechanizmuson keresztül érzésteníti a posztzinaptikus receptorokat. Elméleti alapon hosszantartó hatás nem jósolható, és a kezelés megszüntetésével az AD/SDAT és AAMI irányításában gyakorolt hatás eltűnhet, és az állapotok rosszabbodhatnak.

Kimutatták, hogy az M_1 agonista és M_2/M_3 antagonistá hatással rendelkező vegyületek javítják a felismerési teljesítményt SDAT betegekénél (Sramak és munkatársai: Life Sciences, 2, (3), 195-202, (1997)). Az alkalmazott vegyület azonban nem-kívánt kolinerg mellékhatásokat vált ki, amire példaként említhető a fáradtság, émelygés és hasmenés. Az AD/SDAT és AAMI kezelésének egy sokkal radikálisabb megoldása a posztszinaptikus (M_1) receptorok számának növelése az agyban. A CN1096031 számú iratból ismert, hogy a szarszaszapogenin (SaG) felülszabályozza az M_1 kolinerg receptorokat, és alulszabályozza (vagyis a normál szint irányában eltolja) a β -adrenerg receptorokat, melyek száma patológiás mértékben növekszik AD/SDAT esetében.

Több szabadalmi irat ismerteti a spiroosztán, furo-spiroosztán, spiroszolán vagy szolanidin szerkezettel rendelkező különböző szteroid szapogeninek alkalmazását különböző betegségek, így SDAT kezelésében. Ebből a szempontból különösen releváns a CN1096031 számú irat, mely szerint a spiroosztán szapogenin szarszaszapogenint alkalmaznak SDAT kezelésére. Az irat ismertetése azonban nagyon rövid. Egy másik releváns irat a DE 4 303 214 számú irat, ami szaponin és szapogenin-származékok széles körét ismerteti minden olyan betegség kezelésére, ami vírusos eredetűnek tekinthető. Az ismertetés értéke azonban kétséges, mivel közismert, hogy számos olyan állapotnak nincs fertőző eleme, amelyre a szinaptikus transzmisszió hiánya jellemző, és ezért a megoldás kiinduló feltételezése kérdéses. Emellett, nem tartalmaz semmilyen adatot vagy

útmutatást, ami szakember számára lehetővé teszi az igényelt nagy számú vegyület közül az előnyös vegyületek kiválasztását.

Azt találtuk, hogy a szmilagenin (SMI) és az anzurogenin-D (AZD) receptorokat szabályzó képességgel rendelkezik. Közelebbről, ezek a vegyületek, és elsősorban az SMI, növelik az M_2 receptorok számát az agyban.

A találmány tárgya tehát szmilagenin és/vagy anzurogenin-D alkalmazása a posztzinaptikus membránhoz kötött receptorok számában vagy funkciójában bekövetkező hiánnyal jellemzett állapotok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

Szakember számára ismert az összefüggés a szaponinok és a hozzájuk tartozó szapogeninek között, és az a tény, hogy a szapogenin kívánt hatása kiváltható egy betegben a megfelelő szaponinok vagy ezek elegyének adagolásával. A szaponin legalább részben hidrolizálódik a gasztrointesztinális traktusban. Szakember számára ismert továbbá, hogy bizonyos szapogeninek savas hidrolízissel epimerizálhatók.

A találmány értelmében alkalmazott szapogeninek az A képlettel ábrázolhatók. Az SMI és az AZD közötti különbséget az A képlet alapján az alábbi táblázatban mutatjuk be.

Vegyület	A/B gyűrű cisz/transz/teli- tetlenség	C25 metilcsoport sztereokémiája (R vagy S)	Hidroxilcsoport a spirosztán gyűrűn
szmilagenin	cisz	R	3β -OH
anzurogenin-D	transz	R	3β -OH, 5α -OH, 6β -OH

A találmány szerint alkalmazott szaponinok és szapogéninek a természetben különböző növényfajokban fordulnak elő, melyekre példaként említhető a *Smilax*, *Asparagus*, *Anemarrhena*, *Yucca* és *Agave*. A jelenleg legfontosabb fajták a *Smilax regelii* (Kilip & Morton), közönséges nevén hondurasi szasszaparilla; a *Smilax aristolochiaefolia* (Miller), közönséges nevén mexikói szasszaparilla; a *Smilax ornata* (Hooker), közönséges nevén jamaikai szasszaparilla; a *Smilax aspera*, közönséges nevén spanyol szasszaparilla; a *Smilax glabra* (Roxburgh); *Smilax febrifuga* (Kunth), közismert nevén ecuadori vagy perui szasszaparilla; *Anemarrhena asphodeloides* (Bunge); *Yucca schidigera* (Roezi ex Ortgies) és *Yucca brevifolia* (Engelm).

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény a felismerési funkciók javítására, amely hatékony mennyiségben szmilagenint és/vagy anzurogenin-D-t tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény a felismerési funkciók javítására, amely hatékony mennyiségben szmilagenint és/vagy anzurogenin-D-t tartalmaz *Smilax*, *Asparagus*, *Anemarrhena*, *Yucca* vagy *Agave* nembe tartozó növényből extrahált formában.

A találmány kiterjed továbbá a fenti készítmények alkalmazására. Ennek értelmében a találmány tárgya továbbá eljárás a felismerési funkciók javítására embernél vagy állatnál, melynek során hatékony dózisban találmány szerinti készítményt adagolunk.

A találmány tárgya továbbá eljárás a felismerési funkciók javítására embernél vagy állatnál, melynek során ha-

tékony dózisban szmilagenint és/vagy anzurogenin-D-t adagolunk.

A felismerési funkciók alatt olyan funkciókat értünk, mint a gondolkodás, következtetés, emlékezés, elképzelés és tanulás.

Az SDAT és a receptorok számának csökkenésével vagy a szinaptikus transzmisszió csökkenésével jellemzett más betegségek kezelésében alkalmazható vegyületek azonosítása során olyan vegyületeket kerestünk, amelyek kiváltják a kívánt hatást, de mentesek bármilyen más ösztrogén hatástól, mivel ezek – elsősorban férfi betegeknél – nem kívánatosak. A DE 4 303 214 számú iratban ilyen hatással ismertetett vegyületek jelentős ösztrogén hatással rendelkeznek, és ezért nem kívánatosak. A szmilagenin és anzurogenin-D azonban nem fejt ki ösztrogén hatást. Emellett, ezt a két vegyületet vizsgáltuk más szteroid receptorokon is, és egyik vegyület sem mutatott hatást a következő receptorokon: progeszteron, glükokortikoid és tesztoszteron.

A kiválasztott vegyületek hatékonyságát egy sor *in vitro* vizsgálatban is ellenőriztük. A membránhoz kötött receptorok számának növelésében jelentkező feltételezett hatás azonosításához a következő kulcsfontosságú kísérleteket alkalmaztuk:

1. Muszkarinos receptorokat kódoló DNS fragmenssel transzfektált tengerimalac petefészek (CHO) sejtek vizsgálata, melynek során elsősorban m_2 receptort expresszáló sejtvonalat használtunk.



2. Neuronos eredetű tenyésztett sejtvonalak vizsgálata a muszkarinos receptor expresszáására.
3. Újszülött Sprague Dawley patkányokból izolált tenyésztett szívizom sejtek vizsgálata. A szívizom sejtek muszkarinos receptorokat, általában m_2 receptorokat expresszálnak. A receptorok szintje hosszantartó tenyésztés alatt csökken, és vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek hatását a receptorok számában bekövetkező csökkenés megelőzésében.

Az elvégzett vizsgálatokat és a kapott eredményeket az alábbiakban ismertetjük.

1. CHO sejtvonalak vizsgálata

Különböző vegyületek hatását vizsgáltuk az m_2 receptorok expresszáására m_2 receptort kódoló DNS-sel transzfektált CHO sejteken. A receptorok számát tríciumozott QNB kötődés alapján vizsgáltuk, és elosztottuk a nem specifikus kötődéssel. A vegyületeket DMSO oldószerben oldjuk, és kontrollként DMSO oldószert használtunk. A vegyületeket különböző végső koncentrációban vizsgáltuk. A vegyületeket tamoxifén jelenlétében és távollétében vizsgáltuk, az ösztrogén receptor által közvetített mechanizmus megkülönböztetése érdekében. A receptorok számának növelésében jelentkező százalékos hatást a 2. táblázatban adjuk meg, ahol a találmány szerint alkalmazható vegyületeket kővér betűkkel írjuk, a többi szapogenin összehasonlítás célját szolgálja.

2. táblázat

Hatóanyag	Koncentráció (mól/l)	Hatás (%)
szarszapogenin	10^{-5}	34
	10^{-6}	(14)
anzurogenin-D	10^{-5}	22
	10^{-6}	(26)
sziszalgenin	10^{-5}	NS
	10^{-6}	NS
szmilagenin	10^{-5}	57
	10^{-6}	18
dioszgenin	10^{-5}	NS
	10^{-6}	NS
ruszkogenin	10^{-5}	(22)
	10^{-6}	NS
tigogenin	10^{-5}	NS
	10^{-6}	NS

NS = nincs szignifikáns hatás

A zárójelbe tett számok negatív értéket jelentenek.

A kapott eredmények szerint a szmilogenin és az anzu-rogenin-D növeli az *in vitro* tenyésztett CHO sejtek felü-lén expresszált muszkarinos receptorok számát. A hatás ta-moxifénnel nem antagonizálható, ami arra utal, hogy a le-játszódó mechanizmus nem veszi igénybe az ösztrogén re-ceptorokat.

2. A vegyületek hatása a sejtek túlélésére

Egy másik *in vitro* vizsgálatban mértük a szmilagenin és az anzurogenin-D hatását különböző neuroblasztóma sejtvonalakon, így SKN-SN és SH-SY5Y sejteken, valamint phaeochromocytoma sejt vonalakon, amiket *in vitro* tenyésztettünk β -amiloid fragmensek vagy legyengített szérum jelenlétében. A vegyületeknek a tenyésztett sejtek védelmében kifejtett hatékonyságának méréséhez különböző módszereket alkalmaztunk. Ezek a módszerek a tripán kék kizárás, kemilumineszcencia és laktát dehidrogenáz felszabadulás. A legérdekesebb megfigyelés szerint a sejtek, elsősorban PC12 sejtek β -amiloiddal történő inkubálása csökkenti a muszkarinos receptorok számát, amit *radio* jelölésű ligandum kötődése alapján mértünk. A receptorok számában jelentkező csökkenés gyengíthető szmilagenin és anzurogenin-D alkalmazásával.

3. A vegyületek hatása tenyésztett szívizom sejtekre

Újszülött Sprague Dawley patkányok kamra izomzatából szívizom sejteket izoláltunk a szokásos módon. A sejteket *in vitro* tenyésztettük, és a sejt felületi membrán fragmenseken expresszált muszkarinos receptorok számát a különböző időpontokban betakarított sejtek homogenizálása után tríciumozott QNB specifikus kötődésének vizsgálatával határoztuk meg. Az előzetes kísérletek szerint az expresszált receptorok száma 10 nap tenyésztés után lecsökken. A kísérletben különböző vegyületek hatását vizsgáltuk a receptorok számában jelentkező csökkenés gátlásában.

A 10 napon keresztül *in vitro* tenyésztett újszülött szívizom sejtek által expresszált receptorok számában



szignifikáns növekedést eredményező hatóanyag koncentrációt a 3. táblázatban adjuk meg, ahol találmány szerint alkalmazható hatóanyagokat kövér betűkkel írjuk, és a többi szapogenin összehasonlítás célját szolgálja.

3. táblázat

Hatóanyag	Koncentráció (mól/l)
dioszgenin	NS
anzurogenin-D	10^{-6}
ruszkogenin	NS
szarszaszapogenin	10^{-5}
tigogenin	NS
asztragaloszid	10^{-5}
szmilagenin	10^{-6}

NS = nincs szignifikáns hatás

Feltételezhető, hogy a találmány szerint alkalmazható vegyületek hatásukat a G fehérjére gyakorolt hatáson keresztül fejtik ki, és a receptorok számára gyakorolt hatás a G fehérjére kifejtett hatáson alapuló szekunder hatás. Egy membránhoz kötött G fehérjéhez kapcsolt receptor stimulálása esetén két alapvető folyamat játszódik le, az egyik a végrehajtó válasz, és a másik a receptor internalizálás. A receptor ezt követő átalakulása, melynek során ismét a sejt felületre vagy más membrán felületre jut, ahol képes más receptor ligandumokkal kölcsönhatásba lépni, feltehetően egy sor faktortól függ. Ezek egy része feltehetően összefüggésben van a G fehérjével. Vannak bizonyítékok

arra nézve, hogy az m_3 receptorok aktiválása befolyásolja a G fehérje expresszálat vagy a G fehérje szintjét. Feltételezhető, hogy a találmány szerint alkalmazható vegyületek hatása a receptor regenerálás, G fehérje kapcsolás vagy G fehérje homeosztázis folyamatok közötti kölcsönhatáson alapul.

Egy alternatív hipotézis szerint a vegyületek növelik a neurotropikus faktorok, így agyból származó növekedési faktor és/vagy idegi növekedési faktor szintézisét vagy felszabadulását, vagy csökkentik azok metabolizmusának sebességét. A növekedési faktorokra gyakorolt fenti hatások olyan hatásokon alapulnak, mint a citoszolikus vagy nukleáris hatás, vagy egy vegyület és a növekedési faktor mRNS-ének termelési sebességét közvetlenül befolyásoló promoter szakasz közötti kötődésre gyakorolt hatás, vagy más anyagi faktorok, így G fehérje termelésének növelésére gyakorolt hatás, vagy végül a hatás lehet a receptorra vagy a G fehérje feldolgozására gyakorolt hatáson alapuló szekunder hatás.

Szabadalmi igénypontok

1. Szmilagenin alkalmazása embereknél vagy állatoknál a muszkarinos receptorok számának növelésére vagy a muszkarinos receptorok funkciójának javítására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Anzurogenin-D alkalmazása embereknél vagy állatoknál a muszkarinos receptorok számának növelésére vagy a muszkarinos receptorok funkciójának javítására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

3. A szmilagenin és anzurogenin-D kombinációjának alkalmazása embereknél vagy állatoknál a muszkarinos receptorok számának növelésére vagy a muszkarinos receptorok funkciójának javítására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazása, ahol a gyógyszerkészítmény felismerési zavarok kezelésére alkalmas.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény korral összefüggő felismerési zavarokban szenvedő betegnél a felismerési funkciók javítására alkalmas gyógyszerkészítmény.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény Alzheimer-kór, Alzheimer típusú időskori elmebaj, Parkinson-kór, Lewi test elmebaj, testhelyzeti hipotenzió, autizmus, krónikus fáradtság szindróma, miasthenia gravis, Lambert Eatin-betegség, öböl háború szindrómával társult betegség vagy probléma,



szerves foszforvegyületek által okozott foglalkozási betegség és korosodással járó problémák közül megválasztott betegség kezelésére alkalmas.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény Alzheimer-kór és Alzheimer típusú időskori elmebaj kezelésére alkalmas.

8. Az 1-3. és 4-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a szmilagenint Smilax, Asparagus, Anemarrhena, Yucca vagy Agave növényből extrahált formában alkalmazzuk.

9. Gyógyszerkészítmény, amely farmakológiailag hatékony mennyiségben angurogenin-D-t tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely további komponensként farmakológiailag hatékony mennyiségben szmilagenint tartalmaz.

11. A 2-8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás vagy a 9. vagy 10. igénypont szerinti készítmény, ahol az anzurogenin-D Smilax, Asparagus, Anemarrhena, Yucca vagy Agave növényből extrahált formában van.

12. Emberek vagy állatok felismerési funkciójának javítására alkalmas nem terápiás eljárás, melynek során hatékony mennyiségben szmilagenint és/vagy anzurogenin-D-t adagolunk.

13. Szmilagenin és/vagy anzurogenin-D alkalmazása élelmiszerekben vagy innivalóban felismerési funkciók javítására.

A meghatalmazott:


Schläfer László
szabadalmi ügyvivő

+ 1 lap rajz.
Dr. János Kalló

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

