



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 988 T2** 2006.04.06

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 123 100 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 988.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/24076**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 954 931.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/23080**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.04.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/5685** (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

174235 16.10.1998 US

(73) Patentinhaber:

Humanetics Corp., Chanhassen, Minn., US

(74) Vertreter:

**WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS,
KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354 Freising**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**LARDY, A., Henry, Madison, US; SHI, Y., Jennifer,
Madison, US**

(54) Bezeichnung: **GEDÄCHNISSVERBESSERUNG DURCH VERABREICHUNG VON DELTA-5-ANDROSTEN-3-BE-TA-OL-7,17-DION UND 3-BETA-ESTERN DESSELBEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Das Steroid****GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Arzneimitteln und Lebensmittelzusätzen zur Verbesserung des Gedächtnisses.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Menschheit hat über Jahre hinweg nach Möglichkeiten zur Verbesserung des Gedächtnisses gesucht, wobei die Bemühungen vom Verzehr bestimmter Nahrungsmittel bis hin zur Meditation reichten. Während bestimmte dieser Techniken bei der Verbesserung des Gedächtnisses einen begrenzten Erfolg zeigten, geht die Suche nach alternativen Mitteln zur Verbesserung des Gedächtnisses weiter.

[0003] Die WO 94/03176 beschreibt die Verwendung von $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,7-diol,17-on und von $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion zur Verzögerung der degenerativen Wirkung der Alzheimer-Krankheit einschließlich der Verschlechterung des Zentralen Nervensystems, des Verlustes der mentalen Fähigkeiten und des Verlustes des Kurzzeitgedächtnisses. Die Verbindungen, die gemäß WO 94/03176 verwendet werden, können auch einen C7-Substituenten aufweisen, der aus Gruppen ausgewählt ist, die durch Hydrolyse zu Oxo- oder Hydroxy-Gruppen umwandbar sind, und können auch als Carbamate, Enantate oder Ester verabreicht werden. Die Behandlung kann durch Nahrungsaufnahme oder Injektion stattfinden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Wir haben herausgefunden, dass das Gedächtnis sowohl eines gesunden Säugetieres und eines Säugetieres, das alterungsbedingte Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweist, durch die Verabreichung einer wirksamen Menge eines $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dions und dessen 3β -Estern verbessert werden kann.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG EINSCHLIESSLICH EINER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM**Definitionen**

[0005] Der Begriff "gesundes Säugetier", wie er hierin verwendet wird, bezeichnet ein Säugetier, bei dem keine Erkrankung, Störung, Schwäche oder Leiden diagnostiziert wurden, von denen bekannt ist, dass sie das Gedächtnis beeinträchtigen oder anderweitig vermindern.

[0006] Das Steroid $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion ist ein Derivat von Dehydroepiandrosteron (DHEA), das die Produktion von Sexualhormonen nicht merklich stimuliert, erhöht oder anderweitig verbessert. Das Steroid ist im Handel von einigen Quellen erhältlich, einschließlich von Steraloids, Inc. von Newton, Rhode Island. Die 3β Acetylform des Steroids ist im Handel von Humanetics Corporation, St. Louis Park, Minn. erhältlich. Einige Syntheseverfahren für $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion und die 3β Acetylform von DHEA sind erhältlich, wobei eines dieser Verfahren in dem US Patent Nr. 5,296,481 beschrieben ist.

[0007] Auch Vorläufer des $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion können hilfreich zur Verbesserung des Gedächtnisses verwendet werden. Derartige Vorläufer werden in vivo bereitwillig zu dem aktiven $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion metabolisiert. Ein Beispiel eines solchen metabolisierbaren Vorläufers ist das im Handel erhältliche $\Delta 5$ -Androsten- 3β -acetyl-7,17-dion. Die 3β Acetylgruppe wird in vivo durch Esterasen hydrolysiert, die sich im Blut und verschiedenen Geweben befinden, um das aktive $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion herzustellen, und es wird angenommen, dass es während des Herstellungsverfahrens weniger anfällig für eine Oxidation ist, als die bei dem aktiven $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion gefundene Hydroxylgruppe. Weitere metabolisierbare Vorläufer umfassen $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,17 β -diol-7-on, $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,7 α -diol-17-on, $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,7 β -diol-17-on und die entsprechenden 3β -Ester dieser Steroide.

[0008] Ein Steroid kann auch für die Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung des Langzeitgedächtnisses eines gesunden Säugetieres verwendet werden, wobei das Steroid aus einem oder mehreren aus $\Delta 5$ -Androsten- 3β -ol,7,17-dion, $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,17 β -diol-7-on, $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,7 α -diol-17-on, $\Delta 5$ -Androsten- 3β ,7 β -diol-17-on und 3β -Estern ausgewählt ist.

Verabreichung**Verabreichungsweg**

[0009] Das Steroid kann durch praktisch jedes beliebige der allgemein akzeptierten Verabreichungsarten von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden, einschließlich im Besonderen der Verabreichung über die Schleimhaut, der oralen Einnahme, der Verabreichung über die Augen, der subkutanen Injektion und der transdermalen Verabreichung.

[0010] Die Verabreichung des Steroids über die Schleimhaut umfasst Verabreichungsarten wie bukkale, endotracheale, nasale, pharyngeale, rektale,

sublinguale, vaginale, usw., Wege. Zur Verabreichung durch die bukkale, sublinguale/pharyngeale/endotracheale Schleimhaut kann das Steroid als Emulsion, Kaugummi, Pastille, Spray, Tablette oder als eine Einschlussverbindung, wie zum Beispiel Cyclodextrin-Einschlussverbindungen, formuliert sein. Die nasale Verabreichung wird in geeigneter Weise durch die Verwendung eines Schnupfpulvers oder eines Nasensprays durchgeführt. Für die rektale oder vaginale Verabreichung kann das Steroid als Creme, Spülung, Einlaufmittel oder Zäpfchen formuliert sein.

[0011] Die orale Einnahme des Steroids kann dadurch erzielt werden, dass das Steroid in einem Nahrungsmittel oder Getränk umfasst ist, oder das Steroid in eine kaubare oder schluckbare Tablette formuliert wird.

[0012] Die okulare Verabreichung kann durchgeführt werden, indem das Steroid in eine Lösung oder Suspension inkorporiert wird, die für die okulare Anwendung wie zum Beispiel als Tropfen oder Sprays geeignet ist.

[0013] Die subkutane Verabreichung umfasst die Inkorporierung des Steroids in einen pharmazeutisch akzeptablen und injizierbaren Träger.

[0014] Zur transdermalen Verabreichung kann das Steroid geeigneterweise in einen lipophilen Träger inkorporiert sein und als topische Creme oder klebendes Pflaster formuliert sein.

Dosierung

[0015] Der zur Erzielung der erwünschten biologischen Eigenschaften und Charakteristika wirksame Dosierungsbereich und die die wirksamen Dosisleistungen können in Übereinstimmung mit der industriellen Standardpraxis festgelegt werden. Es ist zu erwarten, dass sich diese Bereiche je nach dem ob die erwünschte Reaktion von der Art her prophylaktisch, modulatorisch, lindernd oder heilend ist, unterscheiden.

VERSUCHE

Versuch 1

(Alte Mäuse)

[0016] Alte Mäuse im Alter von zwei Jahren wurden nach dem Morris-Water-Maze-Verfahren getestet, indem sie dressiert wurden, das Podest in weniger als 15 Sekunden in drei aufeinanderfolgenden Versuchen zu lokalisieren. Unmittelbar nach der Beendigung der Dressur wurde eine Gruppe der Mäuse mit DHEA (20 mg/kg) behandelt und eine zweite Gruppe wurde mit einer äquimolaren Menge an $\Delta 5$ -Androsten-3 β -acetyl-7,17-dion behandelt. Zwei Wochen

nach der Behandlung wurde die Rettungszeit in dem Morris-Water-Maze-Verfahren wie folgt gemessen: Kontrolle 36 Sekunden, DHEA 27 Sekunden, und $\Delta 5$ -Androsten-3 β -acetyl-7,17-dion 13 Sekunden.

Versuch 2

(Scopolamine-Induzierte Amnäsie)

[0017] Gruppen von 13 bis 16 C57BL/6 Mäusen (35 gm) wurden nach dem Morris-Water-Maze-Verfahren getestet, indem die Mäuse dressiert wurden, das Podest in drei aufeinander folgenden Versuchen in weniger als 15 Sekunden zu lokalisieren. Unmittelbar nach der Beendigung der Dressur wurden die Mäuse in jeder der drei Gruppen mit Scopolamin (1 mg/kg), Scopolamin + DHEA, oder Scopolamin + $\Delta 5$ -Androsten-3 β -acetyl-7,17-dion behandelt. Sechs Tage nach der Behandlung wurde die durchschnittliche Zeit (Sekunden) zur Rettung nach dem Morris-Water-Maze-Verfahren wie folgt zeitlich bestimmt: Kontrolle $12,2 \pm 1,8$; Scopolamin $20,0 \pm 3,6$; Scopolamin + DHEA $9,7 \pm 1,6$; und Scopolamin $\Delta 5$ -Androsten-3 β -acetyl-7,17-dion $8,3 \pm 1,8$, wobei: Kontrolle im Vergleich zu Scopolamin $p < 0,055$; Scopolamin im Vergleich zu Scopolamin + DHEA $p < 0,02$; und Scopolamin im Vergleich zu Scopolamin + $\Delta 5$ -Androsten-3 β -acetyl-7,17-dion $p < 0,008$.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Steroids zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung des Gedächtnisses eines gesunden Säugetieres, wobei das Steroid aus einem oder mehreren aus $\Delta 5$ -Androsten-3 α -ol-7,17-dion, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,17 α -diol-7-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, und 3 α -Estern daraus, ausgewählt ist.

2. Verwendung eines Steroids zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung des Gedächtnisses eines Säugetieres, das alterungsbedingte Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweist, wobei das Steroid aus einem oder mehreren aus $\Delta 5$ -Androsten-3 α -ol-7,17-dion, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,17 α -diol-7-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, und 3 α -Estern daraus, ausgewählt ist.

3. Verwendung eines Steroids zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung des Gedächtnisses eines Säugetieres, das amnäsiebedingte Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweist, wobei das Steroid aus einem oder mehreren aus $\Delta 5$ -Androsten-3 α -ol-7,17-dion, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,17 α -diol-7-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, $\Delta 5$ -Androsten-3 α ,7 α -diol-17-on, und 3 α -Estern daraus, ausgewählt ist.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der 3 α -Ester Δ^5 -Androsten-3 α -acetyl-7,17-dion ist.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Säugetier ein Mensch ist.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Medikament das Langzeitgedächtnis verbessert.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Medikament in einer Form vorliegt, die zur Injektion, zu oralem Verbrauch, zur Verabreichung über die Schleimhaut, zur Verabreichung über die Augen, oder zur transdermalen Verabreichung geeignet ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei der Weg der Verabreichung über die Schleimhaut ein bukkaler, ein endotrachealer, ein nasaler, ein pharyngealer, ein rektaler, ein sublingualer oder ein vaginaler Weg ist.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei das Medikament zur bukkalen, sublingualen, pharyngealen oder endotrachealen Verabreichung in Form einer Emulsion, eines Kaugummis, einer Pastille, eines Sprays, einer Tablette oder eines Inklusionskomplexes vorliegt.

10. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei das Medikament ein Schnupfpulver oder ein Nasenspray zur nasalen Verabreichung ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei das Medikament zur rektalen oder vaginalen Verabreichung in Form einer Creme, einer Spülung, eines Einlaufs und eines Zäpfchens vorliegt.

12. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Medikament zur oralen Verabreichung in einem Lebensmittel oder einem Getränk oder in einer kausalen oder schluckbaren Tablette vorliegt.

13. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Medikament zum Okularen Verbrauch in Form von Tropfen oder Sprays vorliegt.

14. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Medikament zur transdermalen Verabreichung in Form einer topischen Creme oder eines klebenden Pflasters vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen