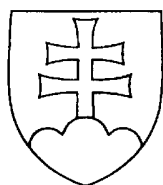


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 7. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 01 03017**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 7. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU02/00069**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/007926**

(11), (21) Číslo dokumentu:

31-2004

(13) Druh dokumentu: **A3**

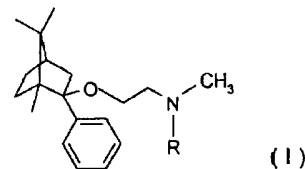
(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/135,
A61P 25/16,
A61P 25/28,
A61P 25/14

- (71) Prihlasovateľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;**
(72) Pôvodca: **Gacsályi István, Budapest, HU;**
Lévay György, Budakeszi, HU;
Nagyné Gyönös Ildikó, Budapest, HU;
Hársing László Gábor, Budapest, HU;
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutická kompozícia na liečenie zníženia a/alebo poškodenia kognitívnych funkcií**

- (57) Anotácia:
Na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením, a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby je možné použiť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) (kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu). Ako zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné výhodne použiť (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát.



Farmaceutická kompozícia na liečenie zníženia a/alebo poškodenia kognitívnych funkcií

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na farmaceutickú kompozíciu na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením kognitívnych funkcií alebo mentálnym zhoršením ako sprievodným javom ďalších chorôb, predovšetkým sa vynález vzťahuje na farmaceutickú kompozíciu na liečenie Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu alebo Huntingtonovej choroby.

Doterajší stav techniky

Je známe, že deriváty 1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptánu obsahujúce v polohe 2- fenylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu alebo tienylovú skupinu a dialkylaminoalkylový postranný reťazec, majú antikonvulzívne, motoriku tlmiace a analgetické účinky, a potenciujú hexobarbitalom indukovanú narkózu (GB patent č.2 065 122). Jedným z prominentných predstaviteľov tejto skupiny zlúčenín je (1R,2S,4R)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán, nazývaný deramciklan, vo forme voľnej bázy a vo forme farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami, najmä vo forme fumarátovej soli. Uvedené zlúčeniny sú opísané v maďarskom patente č.212547.

Deramciklan vykazuje v modeloch na zvieratách významný účinok na úzkosť a depresiú. Bolo zistené, že v konfliktnom teste podľa Vogela na potkanoch hodnotiacom počet olizovaní je deramciklan účinný po *per os* podaní 1 a 10 mg/kg. V sociálnom interakčnom modeli [File S.E.J., Neurosci.Methods, 2, 219-238 (1980)] došlo už po podaní tak nízkych dávok deramciklanu ako je intraperitoneálne podanie 0,7 mg/kg na zvýšenie počtu spoločenských interakcií. V modeli svetlo-tma [Crawley J.N., Pharmacol. Biochem. and Behaviour, 15, 695-699 (1981)] bola zistená po jednej subkutánne podanej

dávke deramciklanu 3 mg/kg anxiolytická aktivita. V teste zahrabávania guliek, ktorý sa pokladá za pokusný model na hodnotenie obsedantno-kompulzívnej choroby [Broekkamp C.L. a sp., Eur. J. Pharmacol. 126, 223-229, (1986)] bola preukázaná významná aktivita deramciklanu po podaní *per os* dávok 10 a 30 mg/kg.

V teste s použitím zvýšeného plus-bludiska bol samotný deramciklan celkom inaktívny, avšak boli zistené jeho antagonizujúce účinky na CCK agonistom indukovaná úzkosť [Gacsálayi a sp., Drug Dev. Res., 40, 333-348 (1997)].

Anxiolytické účinky sumarizované vyššie sú sprevádzané taktiež antidepresívnymi účinkami. V teste cvičenej bezradnosti pokladanom za pokusný model depresie [Grial a sp., Biol. Psychiatry, 23, 237-242 (1988)] bolo zistené, že deramciklan je účinný po intraperitoneálnom podaní dávok 1 a 10 mg/kg.

Čo sa týka receptorového profilu, deramciklan sa v základe viaže na centrálnu 5-HT_{2C} a 5-HT_{2A} receptory. Týmto špecifickým receptorovým profilom je tiež možné vysvetliť zhrnuté vyššie uvedené anxiolytické a antidepresívne účinky [Gacsálayi a sp., Drug Dev. Res., 40, 333-348 (1997)].

Predložený vynález je zameraný na farmaceutickú kompozíciu na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením kognitívnych funkcií a/alebo ich poškodením alebo zhoršením mentálnych funkcií sprevádzajúcich iné ochorenia.

V zásade sa v literatúre uvádzajú dva funkčné typy pamäti. Prvý typ sa označuje ako krátkodobá pamäť, pomocou ktorej je poznaná informácia uložená v pamäti po dobu v rozmedzí od niekoľkých minút do niekoľkých hodín. V druhej forme pamäti označovanej ako dlhodobá pamäť je informácia uchovávaná od niekoľkých hodín až po roky [Baddley a Warrington, J. Verb. Learn. Verb. Behav., 9, 176-179 (1970)]; Wright a sp., Science 229, 287-289 (1985)].

Proces transformácie informácie z krátkodobej pamäti do dlhodobej pamäti sa nazýva konsolidácia pamäti.

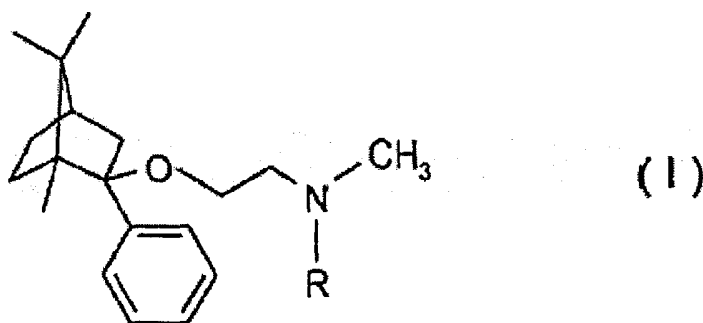
Proces vyvolania informácie alebo manifestácie informácie buď z krátkodobej alebo z dlhodobej pamäti sa nazýva retencia pamäti. Celková amnézia je jav relatívne vzácny, avšak choroby sprevádzané rôznym stupňom zhoršenia pamäti sa vyskytujú v stále väčšej miere. V súčasnosti trpí Alzheimerovou chorobou približne 18 miliónov pacientov a len u tejto choroby sa v ďalších 25 rokoch očakáva zdvojnásobenie počtu pacientov [Fletcher, Mol. Med. Today, 3/10, str.429-434, (1997)].

Podstata vynálezu

Cieľom vynálezu bol vývoj novej farmaceutickej kompozície, ktorá by bola účinná na liečenie chorôb alebo stavov sprevádzaných rôznym stupňom dysfunkcie pamäti.

Vyššie uvedený cieľ bol dosiahnutý prostredníctvom predloženého vynálezu.

Vynález je založený na zistení, že deriváty bicykloheptánu všeobecného vzorca (I)



(kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) je možné využiť ako účinné prostriedky na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo postihnutím mentálnych funkcií sprevádzajúcich iné choroby.

V rámci vyššie uvedených indikácií je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) výhodne použiť na liečenie alebo na prevenciu Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu alebo Huntingtonovej choroby, najmä mentálneho postihnutia vzniknutého následkom mŕtvice a mentálnych postihnutí po iných závažných postihnutiach CNS, Alzheimerovej choroby, demencie, najmä senilnej demencie starých ľudí, atď.

Vynález poskytuje spôsob prípravy farmaceutickej kompozície obsahujúci derivát bicykloheptánu všeobecného vzorca (I) (kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, kde uvedený spôsob zahŕňa zmiešanie účinnej zložky pripravenej známym spôsobom s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo riedidlami a konečné spracovanie do formy farmaceutickej kompozície na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné ochorenia.

Podrobný opis vynálezu

V súvislosti s predloženým vynálezom zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zahŕňujú všetky optické izoméry a ich zmesi.

Ako zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa výhodne použije (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán alebo jeho farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou.

Výraz "farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou" sa vzťahuje na soli vzniknuté s farmaceuticky prijateľnými anorganickými kyselinami (napr. s hydrogenhalogenidy ako je kyselina chlorovodíková alebo bromovodíková; kyselina sírová, kyselina dusičná alebo kyselina fosforečná atď.) alebo s organickými kyselinami (ako je napr. kyselina vínna, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, atď.).

Vo zvlášť výhodnom uskutočnení vynálezu sa daná zlúčenina použije vo forme fumarátovej soli.

V najvýhodnejšom uskutočnení vynálezu sa použije (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát.

Ďalším aspektom vynálezu je že poskytuje farmaceutickú kompozíciu na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné ochorenia, kde uvedená kompozícia obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I)(kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou v zmesi s vhodnými inertnými tuhými alebo tekutými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo pomocnými prostriedkami.

Denná dávka zlúčenín všeobecného vzorca (I) závisí od konkrétneho prípadu (napr. od telesnej hmotnosti, veku a stavu pacienta, od choroby, ktorá má byť liečená, od závažnosti postihnutia, atď.). Všeobecne je denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v rozmedzí 0,01 - 10 mg/kg, výhodne 0,1 - 1,0 mg/kg.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné pripraviť spôsobmi vo farmaceutickom priemysle všeobecne známymi.

Pre orálne podanie je možné použitie tabliet, dražé, enterosolventných tabliet alebo dražé, alebo tvrdých alebo mäkkých želatínových toboliek. Obsah účinnej zložky v kompozíciách podľa vynálezu môže byť 10 - 100 mg v jednotke určenej na podanie. Vyššie uvedené farmaceutické kompozície môžu obsahovať nosiče (výhodne kyselinu kremičitú), spojivá (napr. polyvinylpyrolidón alebo želatínu), mazivové prostriedky, klzné prostriedky (napr. magnézium-stearát, mastenec alebo natrium-lauryl-sulfát). Vodné suspenzie a/alebo tinktúry pre orálne podanie je možné pripraviť zmiešaním účinnej zložky s prostriedkami korigujúcimi chuť, farbivami, emulgačnými prostriedkami a riedidlami (ako je napr. voda, etanol, propylénglykol, glycerol atď.).

Tablety je možné pripraviť spôsobmi granulácie za sucha alebo za vlhka. Pri príprave dražé sa pripravené jadrá potiahnu vhodnou poťahovou vrstvou. Tobolky sa pripravujú rozplnením zmesi do tvrdých alebo do mäkkých želatínových toboliek.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu vynález poskytuje použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) (kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné ochorenia.

Ešte ďalším rysom vynálezu je, že poskytuje spôsob liečenia alebo prevencie chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné ochorenia, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.

Ďalšie podrobnosti vynálezu sú znázornené pomocou nižšie uvedených príkladov, ktoré však uvedený vynález nijako neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Stanovení účinnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby.

Ako hodnotená zlúčenina bol použitý (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylamino-etoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát (deramciklan).

Spôsob uskutočnenia

V teste sa použijú samce potkanov Wistar s hmotnosťou 200 - 220 g. Zvieratá sú dostupné u Charles River Co. Udržovali sa v miestnosti s normálnym cyklom 12h - 12h svetlo-tma (svetlo sa zapína o 06:00) a s relatívnou vlhkosťou $60 \pm 10 \%$.

Pokus sa uskutočňuje v päťkanálovom zariadení pre schopnosť učiť sa pasívnemu vyhýbaniu sa "priechodu stupňom". Zariadenie sa skladá z dvoch susediacich boxov rozmerov 20 x 20 x 16 cm z plexiskla. Jeden z boxov je zhotovený z bežného transparentného plexiskla a druhý je zhotovený z čierneho nepriehľadného plexiskla. Uvedené boxy sú spojené priechodom 7,5 x 8 cm vybaveným počítačom riadenými padacími dvermi. Priechod zvierat dvermi je detekovaný infračervenými fotočlámkami usporiadanými vo dvoch rovnobežných líniách v otvore v priechode. Hneď ako zvieratá prejdú priechodom, dvere sa automaticky uzatvoria. Tmavý box je vybavený mrežovanou podlahou z nerezovej ocele, pomocou ktorej je možné dodávať zvieratám elektrické šoky. Nad priechodom v mieste svetlého boxu je inštalovaná 10 W svetelná žiarovka.

Pokus sa uskutoční vo dvoch po sebe idúcich dňoch vo dvoch usporiadaniach oddelených od seba 24 h.

Prvý deň (akvizícia) si zvieratá osvojujú informáciu o situácii (udelenie šokov prostredníctvom mrežovanej podlahy v tmavom boxe), druhý deň (retencia) je pokus zameraný na vybavovanie získanej informácie zvieratami na vyhnutie sa trestu ("ak pôjdem do tmavého boxu budem potrestaný a preto zostanem vonku na svetle").

1.deň (akvizícia)

Jednotlivo očíslované zvieratá sa umiestnia do svetlého boxu zariadenia. Za 30 sekúnd sa padacie dvere otvoria a zvieratá sa môžu voľne pohybovať do tmavého boxu (ktorý pokladajú za bezpečný). Automaticky sa stanoví latencia

priechodu prechodovým stupňom (latencia priechodu prechodovým stupňom je časové obdobie v rozmedzí od otvorenia dverí do premiestnenia zvieratá do tmavého boxu). Potom sa dvere uzatvoria a meranie času sa automaticky zastaví. Po 3 sekundách po zavretí dverí sa zvieratám v tmavom boxe, s výnimkou zvierat absolútnej kontrolnej skupiny (žiadny šok, zvieratá ošetrované vehikulom), udelí do tlapiiek z mrežovanej podlahy elektrický šok 1,2 mA trvajúci 2,5 s. Bezprostredne po elektrošoku do tlapiiek sa pokusné zvieratá z tmavého boxu vyberú. Funkciou absolútnej kontrolnej skupiny je preukázať, že zvieratá si zapamätajú nepríjemné šoky do tlapiiek, čo sa prejaví zvýšenou latentnou dobou priechodu šokovaných zvierat v porovnaní so zvieratami absolútnej kontrolnej skupiny. V tom spočíva základ akvizície.

2.deň (retencia)

Za 24 h sa zvieratá znovu umiestnia do svetlého boxu testovacieho zariadenia a rovnakým spôsobom ako v predchádzajúcom dni (akvizícia) sa stanoví latentná doba priechodu prechodom s tým rozdielom, že druhý deň zvieratá v žiadnej skupine nedostanú šok do tlapiiek. Priechod do tmavého boxu je zvieratám umožnený v časovom intervale 180 s. Ak zvieratá neprejdú do tmavého boxu počas skúšobného intervalu 180 sekúnd, tak sa zo svetlého boxu vyberú.

Ošetrovanie

Na hodnotenie účinkov zlúčenín na učenie zvierat boli zvieratá ošetrované prvý deň, 30 min pred začiatkom akvizície, intraperitoneálnou dávkou 1 ml/kg buď (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylamoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo-[2.2.1]heptán-fumarátu alebo vehikula (0,4 % metylcelulóza). Pri hodnotení účinkov na retenciu v dlhodobej pamäti boli zvieratá ošetrované druhý deň, 30 min pred začiatkom testu retencie, intraperitoneálnou dávkou 1 ml/kg. Získané údaje boli hodnotené dvojcestnou metódou ANOVA s následným Duncanovým *post hoc* testom na zistenie rozdielov medzi skupinami.

Výsledky a diskusia

Prekvapivo bolo zistené, že (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát, zlúčenina známa svojimi anxiolytickými účinkami ako hlavnými účinkami na CNS, významne zvyšuje latentnú dobu priechodu prechodom do tmavého boxu v teste pasívneho sa vyhýbania priechodu prechodom v prvom a/alebo druhom dni podania uvedenej zlúčeniny (obr.1).

Ako je znázornené na obr.1 u zvierat v absolútnej kontrolnej skupine (bez šoku, bez ošetrenia liečivom) bola latentná doba priechodu prechodom približne rovnaká v oboch pokusných dňoch (to znamená, že druhý deň neboli vyvolané žiadne spomienky a vyhýbanie sa vstupu).

U zvierat v kontrolnej skupine ošetrených vehikulom, ktoré dostali šok 1,2 mA do tlapiek došlo druhý deň k významne zvýšenej latentnej dobe priechodu prechodom v porovnaní so zvieratami absolútnej kontrolnej skupiny. Pokusné zvieratá si vybavili nepríjemnú skúsenosť (šok do tlapiek) v tmavom prostredí a preto prechádzali do tmavého boxu až po významne dlhšej dobe (zvýšenie latencie).

U liečených zvierat sa uvedená zvýšená latencia ešte ďalej zvýšila u oboch typov podania hodnotenej zlúčeniny. Po liečbe v prvom dni sa (pravdepodobne) významne zvýšila akvizícia informácie, zatiaľ čo po liečbe v druhom dni sa zlepšila retencia pamäti.

Vyššie uvedený poznatok je o to viac prekvapujúci, pretože zlúčeniny s anxiolytickými účinkami buď pamäť neovplyvňujú (t. j. buspiron) alebo majú na pamäť škodlivý vplyv (t. j. diazepam, obr.2).

V pokuse uskutočnenom autormi vynálezu diazepam podaný prvý deň *i.p.* podaním v dávke 5 mg/kg významne zhoršil retenciu z dlhodobej pamäti, ako je znázornené na obr.2.

Z terapeutického hľadiska výhodný účinok (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetyl-aminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarátu na schopnosť učiť sa a na pamäť znamená, že uvedená zlúčenina by mohla byť vhodná na liečenie a/alebo prevenciu chorôb alebo stavov sprevádzajúcich choroby, kde schopnosť učenia alebo pamäťovej funkcie sú znížené alebo tu existuje možnosť postihnúť znížením pamäťových funkcií. Uvedené ochorenia zahŕňajú - ako je uvedené vyššie, ale bez obmedzenia len na uvedené ochorenia - Alzheimerovu chorobu, Korsakovov syndróm, Huntingtonovu chorobu a úbytok mentálnych funkcií vyvolaných starnutím alebo taktiež zhoršenie kognitívnych funkcií vyvolaných expozíciou toxickým substanciami.

Príklad 2

Tablety s nižšie uvedeným zložením sa pripravujú spôsobmi vo farmaceutickej technológii všeobecne známymi.

Zložka	hmotnosť (mg/tableta)
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(-)-2-(2-dimetyl-aminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát	20
kukuričný škrob	90
polyvinylpyrolidón	68
magnézium-stearát	2
celková hmotnosť	180

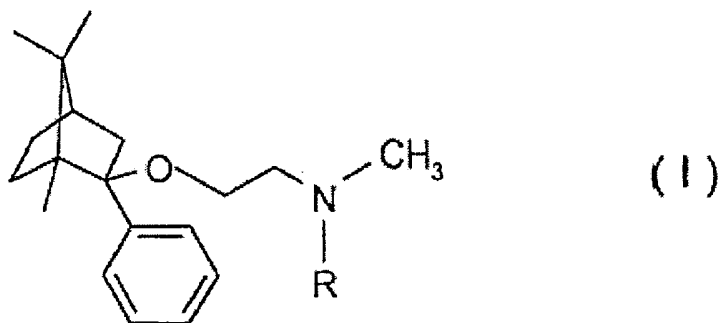
Príklad 3

Želatinové tobolky s nižšie uvedeným zložením sa pripravujú spôsobmi vo farmaceutickej technológii všeobecne známymi.

Zložka	hmotnosť (mg/tobolka)
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(-)-2-(2-dimetylamino etoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát	20
kukuričný škrob	212
Aerosil®	5
magnézium-stearát	3
celková hmotnosť	240

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy farmaceutickej kompozície obsahujúcej derivát bicykloheptánu všeobecného vzorca (I)



(kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) alebo farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ uvedenej zlúčeniny s kyselinou, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje zmiešanie účinnej zložky pripravenej známym spôsobom s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo riedidlami a konečné spracovanie do formy farmaceutických kompozícií na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby.

2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje prípravu farmaceutickej kompozície na liečenie alebo prevenciu Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu a Huntingtonovej choroby.
3. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje prípravu farmaceutickej kompozície na liečenie alebo prevenciu mentálneho postihnutia vzniknutého následkom mŕtvice, mentálneho postihnutia vzniknutého následkom iných závažných postihnutí CNS, Alzheimerovej choroby, a demencie, najmä senilnej demencie starých ľudí.

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou ako účinnej zložky.
5. Spôsob podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa použitie (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarátu.
6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou sa použije v dennej dávke 0,01 - 10 mg/kg.
7. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinou sa použije v dennej dávke 0,1 - 1,0 mg/kg.
8. Farmaceutická kompozícia na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) (kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, v zmesi s vhodnými inertnými tuhými alebo tekutými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a/alebo pomocnými prostriedkami.

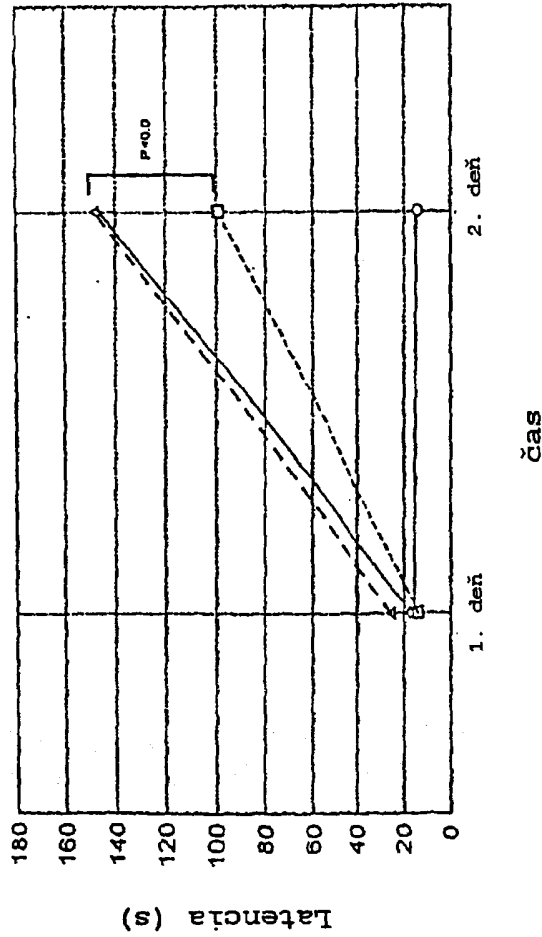
9. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že je určená na liečenie alebo prevenciu Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu alebo Huntingtonovej choroby.
10. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že je určená na liečenie alebo na prevenciu mentálneho postihnutia vzniknutého následkom mŕtvice, mentálneho postihnutia vzniknutého následkom iného závažného postihnutia CNS, Alzheimerovej choroby, demencie, najmä senilnej demencie starých ľudí.
11. Farmaceutická kompozícia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 10, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán alebo jeho farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou ako účinnú zložku.
12. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 11, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarát.
13. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) (kde R znamená vodík alebo metylovú skupinu) na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby.
14. Použitie podľa nároku 13, na liečenie alebo prevenciu Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu alebo Huntingtonovej choroby.

15. Použitie podľa nároku 13, na liečenie alebo prevenciu mentálneho postihnutia vzniknutého následkom mŕtvice, mentálneho postihnutia vzniknutého následkom iného závažného postihnutia CNS, Alzheimerovej choroby, demencie, najmä senilnej demencie starých ľudí.
16. Použitie (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetyl-bicyklo[2.2.1]heptánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou podľa nároku 13, na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby.
17. Použitie (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetyl-bicyklo[2.2.1]heptán-fumarátu podľa nároku 13, na liečenie alebo prevenciu chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby.
18. Spôsob liečenia alebo prevencie chorôb charakterizovaných buď znížením a/alebo poškodením kognitívnych funkcií alebo mentálnym postihnutím sprevádzajúcim iné choroby, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.
19. Spôsob podľa nároku 18 na liečenie alebo prevenciu Parkinsonovej choroby, Korsakovovho syndrómu alebo Huntingtonovej choroby **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.

20. Spôsob podľa nároku 18 na liečenie alebo prevenciu mentálneho postihnutia vzniknutého následkom mŕtvice, mentálneho postihnutia vzniknutého následkom iného závažného postihnutia CNS, Alzheimerovej choroby, demencie najmä senilnej demencie starých ľudí, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie farmaceuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.
21. Spôsob podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie farmaceuticky účinného množstva (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.
22. Spôsob podľa nároku 21, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie farmaceuticky účinného množstva (1*R*,2*S*,4*R*)-(-)-2-(2-dimetylaminoetoxy)-2-fenyl-1,7,7-trimetylbicyklo[2.2.1]heptán-fumarátu pacientovi, ktorého je potrebné liečiť.
23. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 18 až 22, **vyznačujúci sa tým**, že pacientovi sa podáva denná dávka účinnej zložky 0,01 - 10 mg/kg.
24. Spôsob podľa nároku 23, **vyznačujúci sa tým**, že pacientovi sa podáva denná dávka účinnej zložky 0,1 - 1,0 mg/kg.

Test "pasívneho vyhýbania sa" na modeli s potkanmi
 deramciklan

$F(3,28) = 7.75; p < .0006$

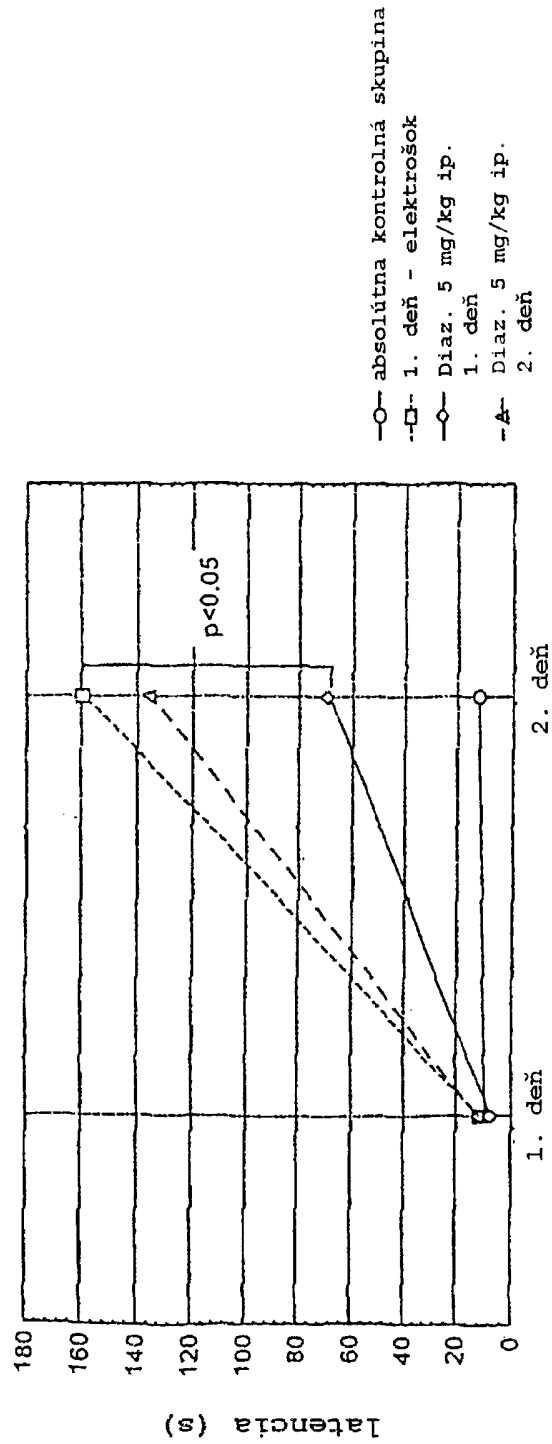


o- absolútna kontrolná skupina
 □- 1. deň - elektrošok
 ○- 3886 - 10 mg/kg ip.
 1. deň
 ■- 3886 - 10 mg/kg ip.
 2. deň

Obr. 1

Test "pasívneho vyhýbania sa" na modeli s potkanmi
diazepam

$F(3,27) = 8.38; p < .0004$



čas

Obr. 2.