

СОЗДАНИЕ ДИПЕТИДНОГО НООТРОПА: ОТ ИДЕИ ДО ПРЕПАРАТА

Профессор Р.У. ОСТРОВСКАЯ

НИИ ФАРМАКОЛОГИИ им. В.В.Закусова РАМН

Казанская Медицинская Академия, 15-16 .10. 2010

Основные формы патологии, сопровождающиеся когнитивным дефицитом:

**ВОЗРАСТНАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ
ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНАЯ
НEDОСТАТОЧНОСТЬ**

ИНСУЛЬТ

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)

ДИАБЕТ

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

**ЗАДЕРЖКИ УМСТВЕННОГО
РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ**

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА

Старение населения: в 1950 г. Лица старше 60 лет составляли 8%, в 2050 их число достигнет 25%.

**Распространенность инсультов в мире 1%.
Ежегодно в России регистрируется 450000 случаев**

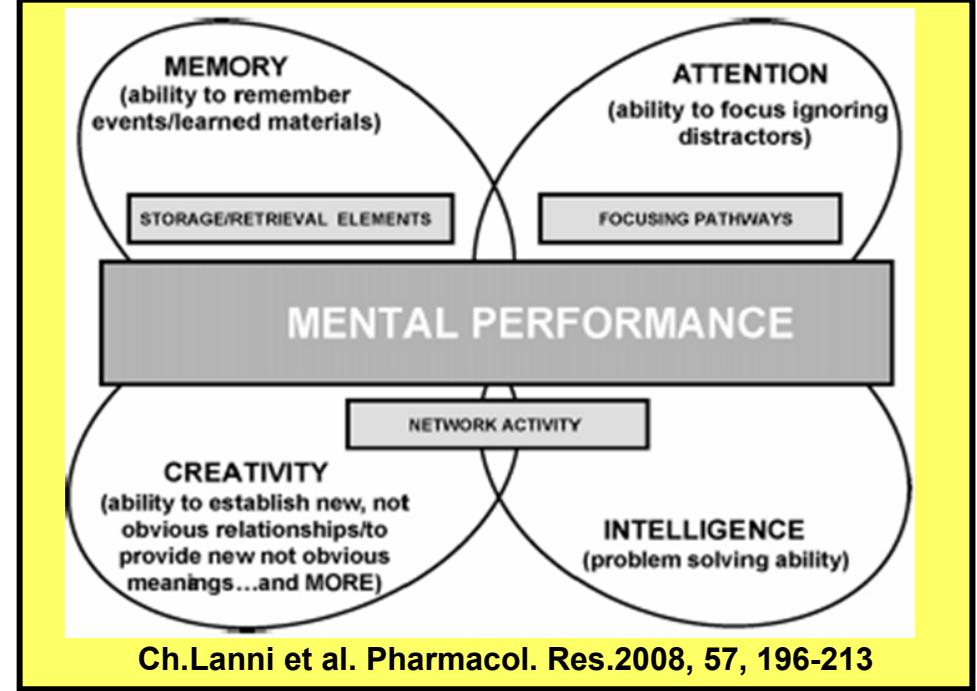
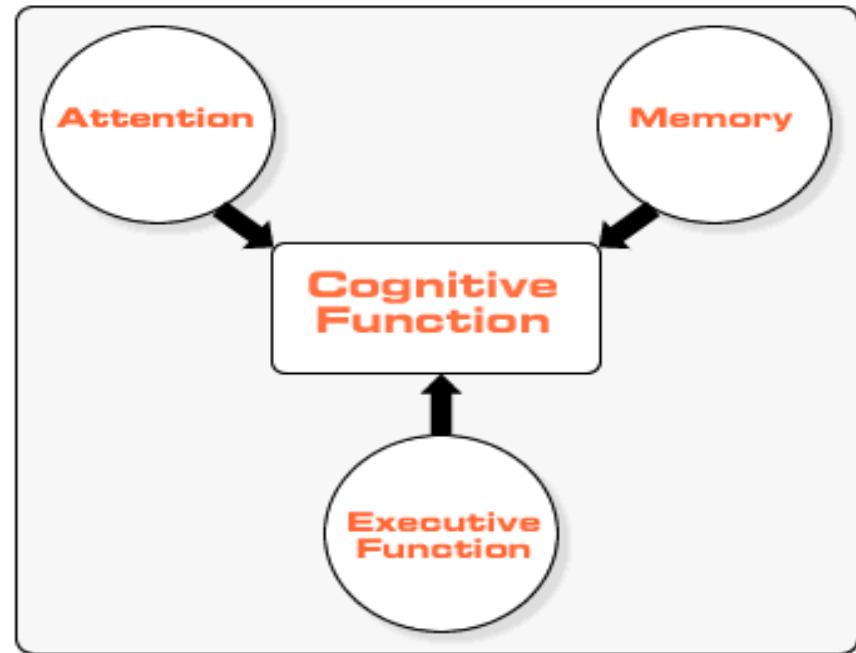
Мягкие когнитивные нарушения у 15% людей старше 70. Около 12 % этих людей в течение 1-2 лет прогрессирует в БА.

Частота БА после 65 лет удваивается каждые 10 лет В мире число людей , страдающих БА в настоящее время , составляет 30 млн

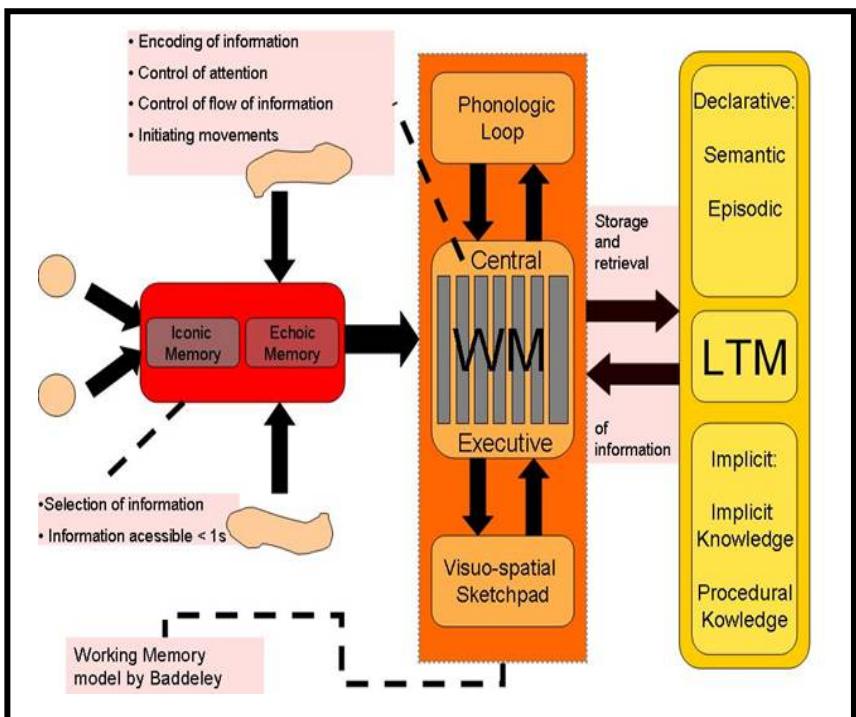
Около 1 % мирового населения

От 0.5 до 2.5 % в зависимости от критерия IQ)

Частота – до 1% популяции



Ch.Lanni et al. Pharmacol. Res.2008, 57, 196-213



MEASURE OF MENTAL PERFORMANCE IN CLINICAL PHARMACOLOGY	
MEMORY	CONT. MEMORY TASKS
SENSO-MOTOR COORDINATION	SPEAD OF REACTION
INFORMATIONAL PROCESSING	PREPULSE INHIBITION
PSYCHOMOTOR PERFORMANCE	STIMUL. CAR DRIVING
SENSORY SKILLS	VIGILANCE TASK
MOTOR ABILITY	FINGER TAPPING
ELECTROPHYSIOLOGY POTENTIALS	EEG, EVOKED

FROM : Allain et al. Impaired cognition and attention in adults: pharmacological management strategies . Neuropsych Dis and Treatm. 2007, 3(1),103-116.

COGNITION ENHANCERS=

COGNITION ACTIVATORS=

INTELLIGENCE BOOSTERS

SMART DRUGS , НООТРОПЫ

Ноотропное
вещество

Нейропротек-
тивный агент

- **ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА:**
- улучшают обучаемость, память, внимание
- облегчают ассоциативную передачу в коре головного мозга
- повышают устойчивость к действию различных повреждающих факторов.
- ***Родоначальник класса-пирацетам***

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ
ВЕЩЕСТВ,
ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ
КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ:

ПИРАЦЕТАМ И ЕГО ДЕРИВАТЫ

ХОЛИНОПОЗИТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

**(ПРЕДШЕСТВЕННИКИ АЦХ,
АГОНИСТЫ,**

ИНГИБИТОРЫ АЦХ-ЭСТЕРАЗЫ)

ГЛЮТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ В-ВА

**(АКТИВАТОРЫ ГЛИЦИНОВОГО САЙТА ,
БЛОКАТОРЫ ГЛИ. ТРАНСПОРТЕРА ,
АЛЛОСТЕРИЧ, АМПА-МОДУЛЯТОРЫ,
ПОЗИТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ *mGlu Rs*,
БЛОКАТОРЫ NMDA РЕЦЕПТОРОВ**

**АНТИОКСИДАНТЫ, «ЛОВУШКИ
СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ»**

НЕЙРОПЕПТИДЫ (с

Нейропептиды играют особую роль, так как являются эндогенными регуляторами функций ЦНС и имеют ряд преимуществ перед другими группами эндогенных веществ

высокая физиологическая активность, относительная длительность эффекта

наличие нескольких групп связывания для разных клеточных рецепторов и способность к регуляции экспрессии других сигнальных молекул

многофункциональность нейропептидов, включая наличие трофических, медиаторных и эффекторных свойств

минимум побочных эффектов;

Проблемы создания лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов :

Низкая энзиматическая устойчивость,

Плохая проницаемость ГЭБ

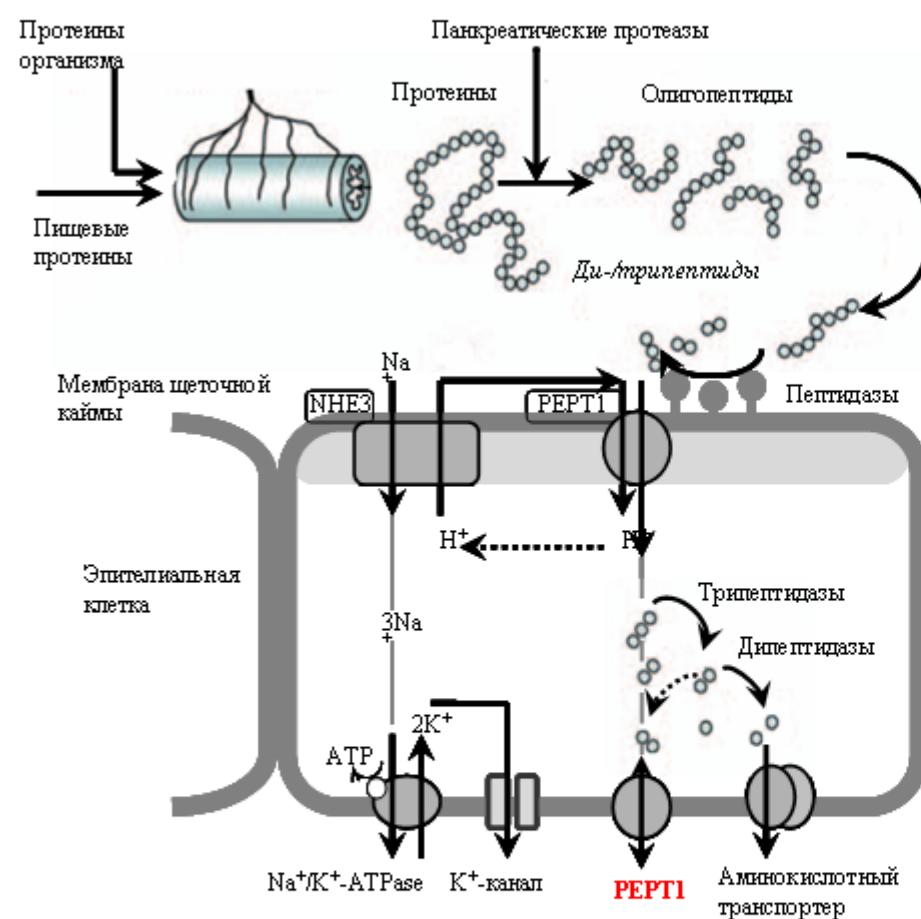
Полифункциональность

Протеолиз

Основные подходы к использованию пептидов в качестве лекарств :

- Специальные формы доставки ;**
- Ингибиование деградации пептидов;**
- Модификация исходных пептидов D – аминокислотами, введением стабилизирующих групп;**
- Дизайн коротких активных пептидов, среди которых особое место занимают дипептиды**

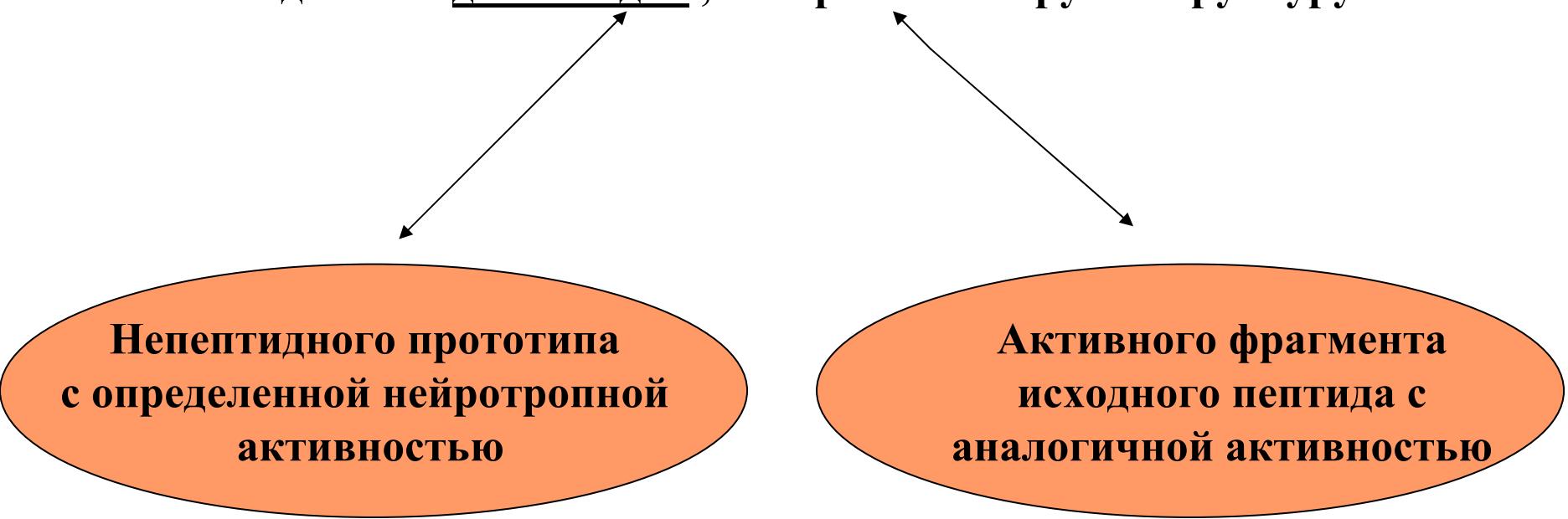
Абсорбция пептидов в ЖКТ



ДИПЕТИДЫ характеризуются большей стабильностью, наличием специфических АТФ-зависимых мест транспорта и биодоступностью для мозга.



Пионерский подход, предложенный Т.А. Гудашевой в 1985 и развивающийся в Институте Фармакологии более 20 лет, состоит в дизайне дипептидов, которые имитируют структуру



На основании структуры пирацетама как непептидного ноотропа и аргинин-вазопрессина как пептида с доминирующей мнемотронной активностью были получены дипептиды, содержащие одну из двух пирролидин-карбоксильных кислот- пироглютамат или пролин.

Доказательства участия аргинин-вазопрессина (АВП) в осуществлении когнитивных функций

- Концентрация в мозге АВП уменьшается с возрастом. Экспрессия генов V(1a) рецепторов с возрастом снижается

Крысы линии Brattleboro (“естественные “ нокауты По АВП)демонстрируют дефицит обучения и памяти, а также задержку развития мозга.

Дефицит АВП сопровождается мисридингом протеинов, накоплением бета-амилоида и убиквитина (*Van Leeuwen, Neuroscience letters 2004, 361. 124-127*).

Post mortem анализ мозга людей с болезнью Альцгеймера обнаруживает уменьшение количества АВП-содержащих нейронов

мРНК AVP в 3 раза ниже у людей с болезнью Альцгеймера, чем в контрольной группе людей того же возраста

- АВП вовлечен в нейро-репаративный процесс: сам АВП и его метаболиты, AVP 4-9 и AVP 5-8 оказывают нейротрофический эффект (нейрональные культуры).

➤ ***Arginine-vasopressine (AVP)***

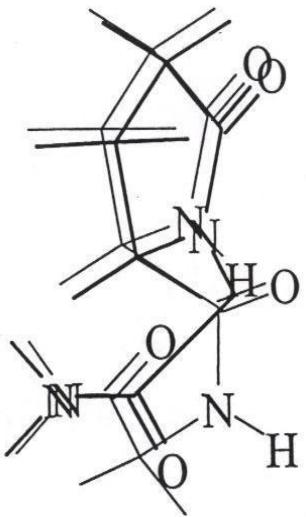
Cys-Tyr-Phe-Glu-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂

➤ ***AVP (4-9)***

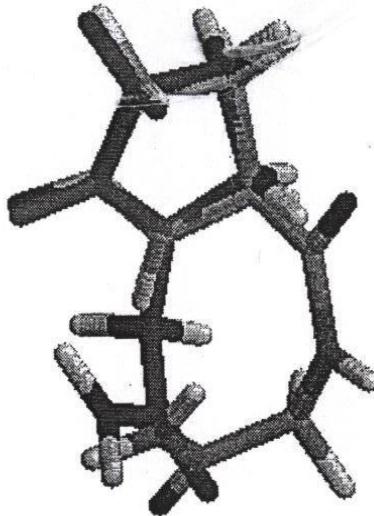
pGlu-Asn-Cys(Cys)-Pro-Arg-Gly-NH₂

➤ ***Pyroglutamyl-asparagine amide , PGA***

L-pGlu-L-Asn-NH₂



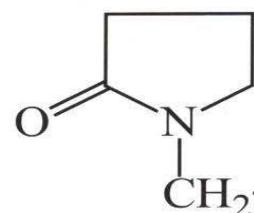
А



Б

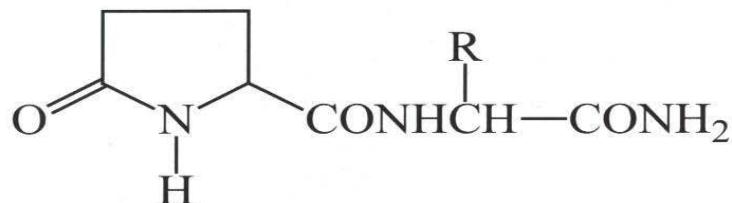
Наложение молекул пирацетама (жирная линия) и L-pGlu-Gly-NH₂ (светлая линия) в цисоидной конформации на моделях Дрейдинга(А) и с использованием программы PCModel (Б).

PEPTIDE ANALOGS OF PIRACETAM



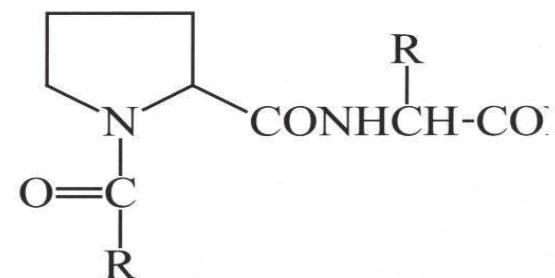
200-800 mg/kg

Piracetam



Pyroglutamyl-containing
dipeptides

0,001 – 1,0 mg/kg

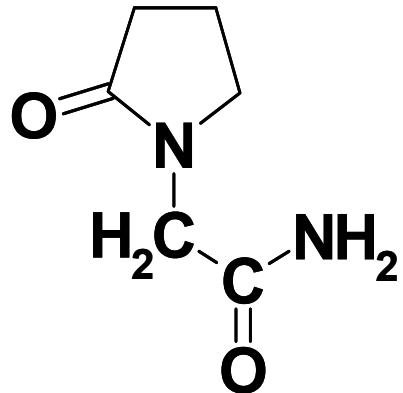


Prolyl-containing
dipeptides

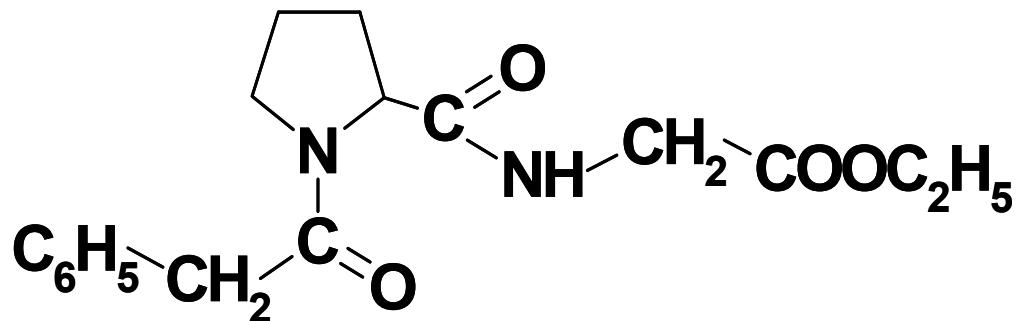
0,01 – 1,2 mg/kg

PATENT US 5,439,930
Seredenin et al. 1995

ПИРАЦЕТАМ И ЕГО ПЕПТИДНЫЙ АНАЛОГ ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР N-ФЕНИЛАЦЕТИЛ-L- ПРОЛИЛГЛИЦИНА



ПИРАЦЕТАМ
(200 – 800 мг/кг)



НООПЕПТ (ГВС – 111)
(0,01 – 1,2 мг/кг)

**Для выявления ноотропной активности предложено
использовать следующие экспериментальные тесты:**

**Ассоциативное обучение
с отрицательным подкреплением**

**(Тест пассивного избегания, тест
активного избегания)**

**Ассоциативное обучение
с положительным подкреплением**

(Т-образный лабиринт)

Пространственная ориентация и память (водный лабиринт)

Контекстуальная память

**Неассоциативное обучение
(угашение)**

Для выявления анксиолитической активности:

**“Открытое поле”, приподнятый лабиринт,
конфликтное поведение.**

Нарушения когнитивных функций и нейрональные повреждения (*) вызывались следующими воздействиями :

1. Электрошок *

**2. Амнестические агенты
(скополамин, диазепам ,
цетиловый эфир пролина,
клофелин, МК-801, кетамин)**

**3. Пренатальные повреждения*
Алкоголь, морфин, гипоксия**

**4. Старение*
Естественное старение,
Ускоренное старение
(алкоголь, холестерин)**

5. Модели болезни Альцгеймера

**β-амилоид в ядра Мейнерта
Стрептозоцин в желудочки мозга
Скополамин (хронический)
Ольфакто-бульбэктомия ***

6. Ишемия мозга*

**фотохимический тромбоз коры
перевязка средней мозг. артерии
геморрагический инсульт
2-х сторонняя окклюзия а.а.carotis
пережатие аорты (клиническая
смерть)**

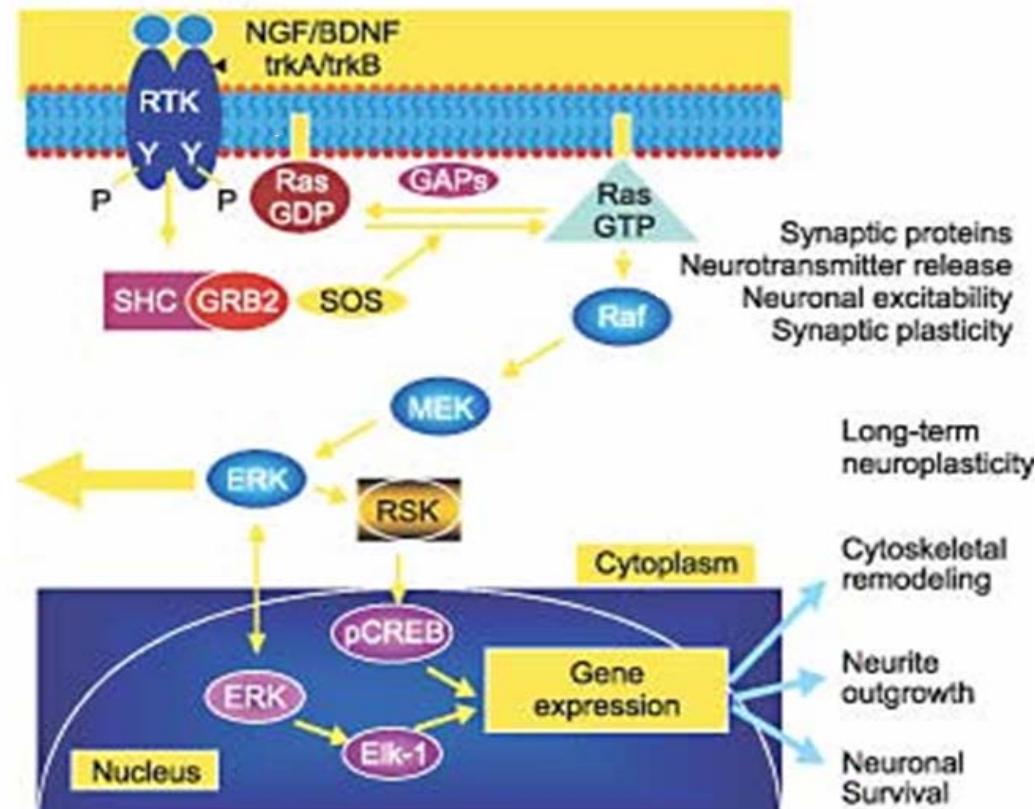
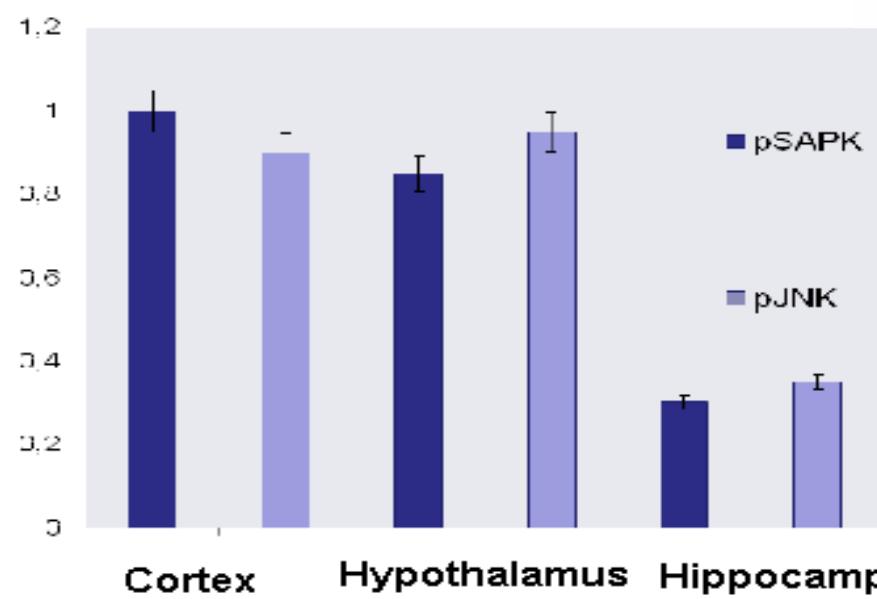
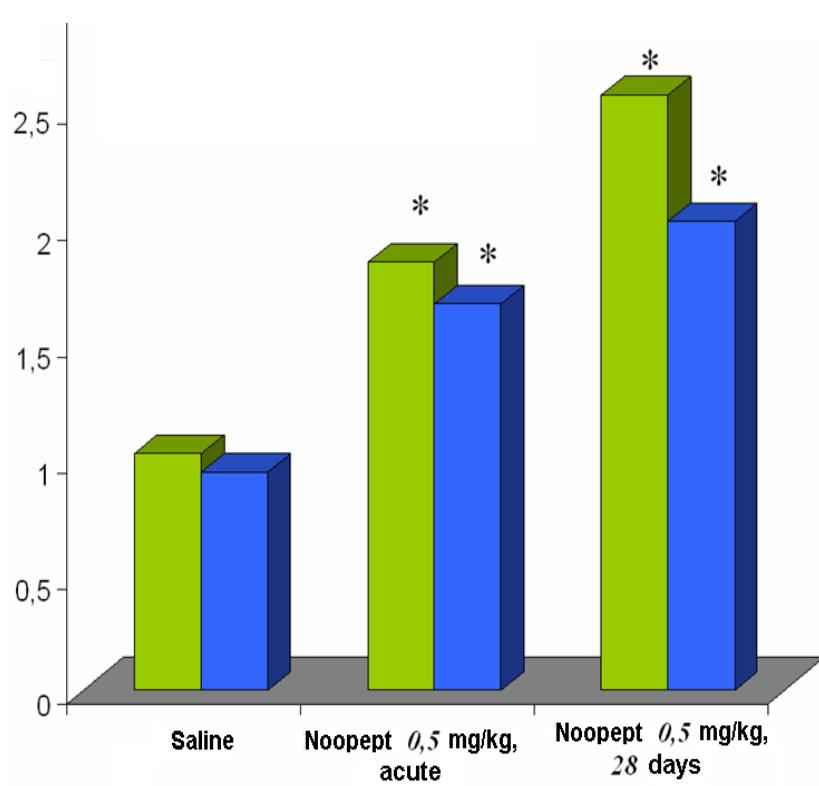
7. Лобэктомия, компрессия *

НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ НООПЕПТА:

- ✖ Ослабление амнестического эффекта электрошока, скополамина, цетилового эфира пролина, МК-801, кетамина в тесте УРПИ
- ✖ Облегчение обучаемости в тесте УРАИ, водном лабиринте, контекстуальном обучении
- ✖ Облегчение неассоциативного обучения (угашения)
- ✖ Ослабление мnestического дефицита, вызванного травмой мозга, ишемией, геморрагическим воздействием
- ✖ Предотвращение отсроченных нарушений поведения у потомства, вызванных пренатальным воздействием алкоголя, гипоксии, морфина.
- ✖ Эффективность на моделях болезни Альцгеймера: ольфакторная бульбэктомия, бета-амилоид в базальные ядра, стрептозоцин в желудочки мозга, хронический холинергический дефицит

АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НООПЕПТА: “открытое поле” на инbredных мышах, приподнятый лабиринт, конфликтное поведение

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ: *in vivo*- уменьшение объема некротической зоны при кортикальном и корково-подкорковом инсультах , *in vitro* увеличение выживаемости нейронов в культуре тканей, подвергшейся воздействию H_2O_2 глютамата, глюкозо-кислородной депривации, в культуре человеческих нейронов (абортированные плоды с диагностированным синдромом Дауна)



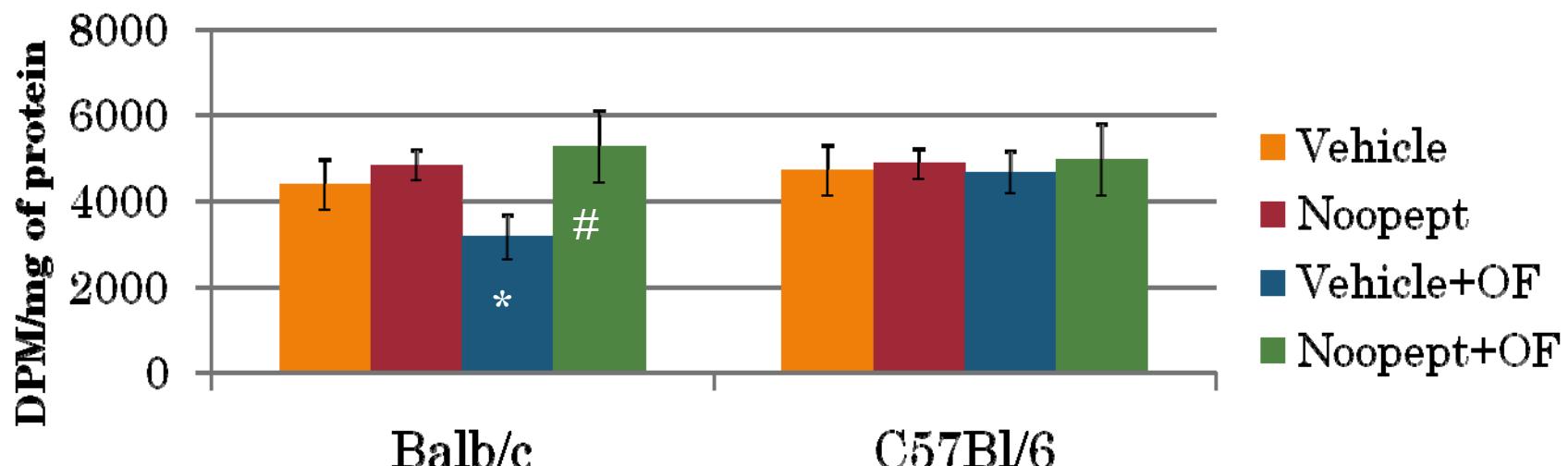
Совместные экспер. с
Институтом биохимии
и генетики Уфимского
центра РАН

“OPEN FIELD” TEST

Noopept effects on inbred mice behavior

Line mice	Compounds	PA	CA	VA	TLA
Balb/c	Vehicle	20,6±3,3	0,5±0,2	-	21,1±3,3
	Noopept (1,5 mg/kg)	50,8±8,3*	0,9±0,6	-	51,7±8,4*
C57Bl/6	Vehicle	89,0±6,3	22,8±2,8	9,0±1,4	125,5±9,2
	Noopept (1,5 mg/kg)	92,3±2,3	21,7±0,9	8,1±1,3	122,1±7,2

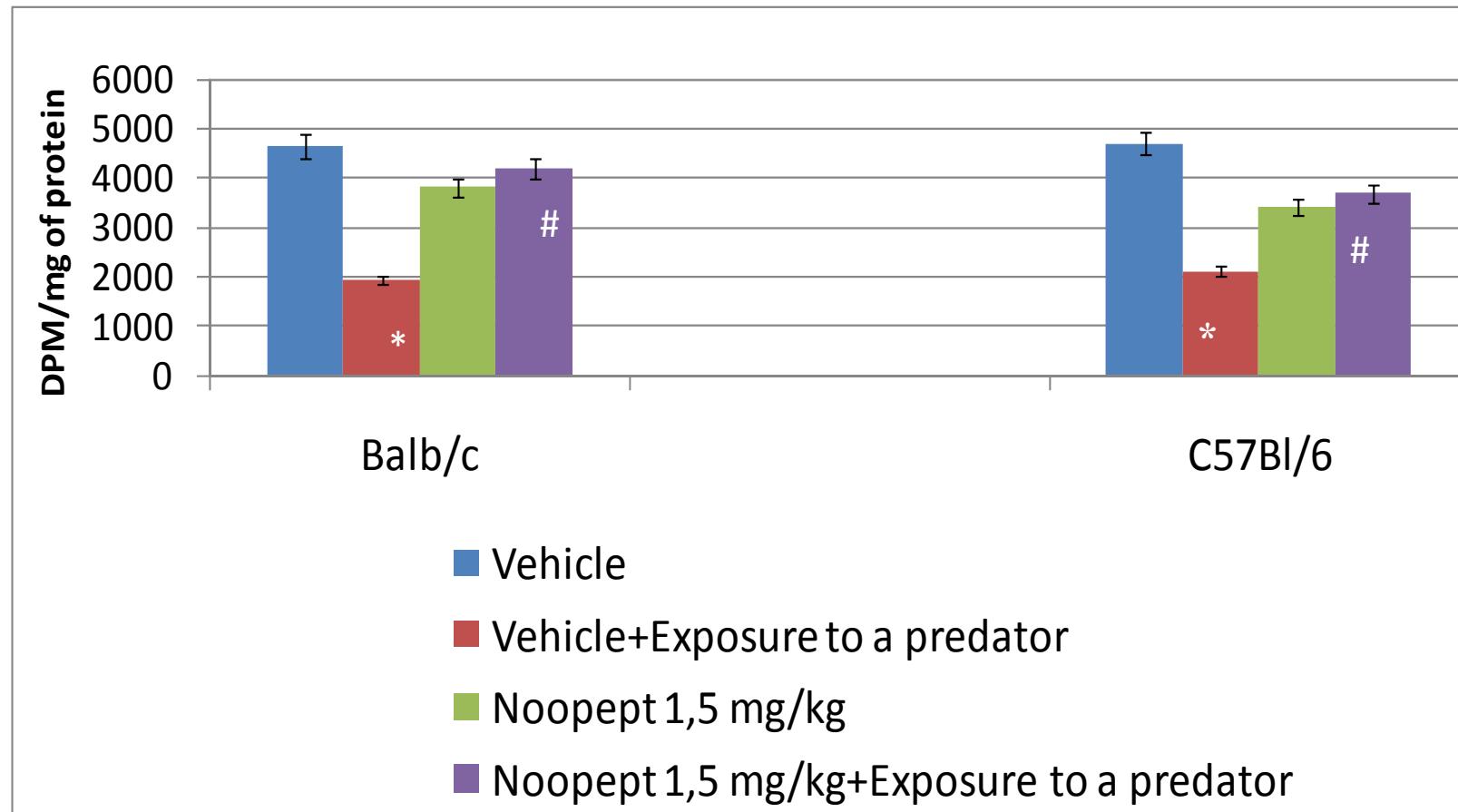
Effect of Noopept on ^3H - flunitrazepam binding level in the brain membranes of inbred mice



*-p<0.05 compared with “vehicle”; #-p<0.05 compared with “vehicle+OF”

“Exposure to a predator” test

Effect of Noopept on ^3H - flunitrazepam binding level in the brain membranes of inbred mice



*- $p<0.05$ compared with “vehicle”;

#- $p<0.05$ compared with “vehicle+Exposure to a predator”

**М.А. Яркова ,
лаборатория
фармакогенетики**

СВОЙСТВА НООПЕПТА

КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВА

Особенности фармакокинетики и токсикологии	Свойства
Первый энзиматически устойчивый дипептид, сохраняющий активность при пероральном введении (эксперимент)	Возможен пероральный прием
Имеет высокую биодоступность	На 99,7% проникает в кровоток
Метаболизируется с образованием активных метаболитов	Цикло-пролилглицин – основной метаболит, эндогенный дипептид с ноотропной активностью, сохраняется в мозговой ткани до 5 часов
Накапливается в большей концентрации в ЦНС, чем в крови	Имеет тропность к тканям мозга
Не оказывает повреждающего влияния на внутренние органы , не обладает тератогенным, иммунотоксическим., мутагенным эффектами	Не вызывает токсических эффектов, не кумулирует в организме при длительном применении

Клинические исследования Ноопепта проводились на 600 (250 + 350) пациентах (в рамках фаз II, III и пострегистрационных исследований) с мягкими когнитивными нарушениями (MMSE - 27-28 баллов) цереброваскулярного и пост-травматического генеза

Оценивались следующие параметры:

Психо-физиологическое тестирование CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Самооценка, краткий когнитивный тест(BCRS), тестирование когнитивных возможностей(CCSE), минимальная оценка умственного статуса(MMSE) , тест Спилберга-Ханина, Количественный анализ ЭЭГ.

Лечение Ноопептом 5-10 мг 3 раза в день, в течение 56 дней подтвердило экспериментальные данные о ноотропном и анксиолитическом действии

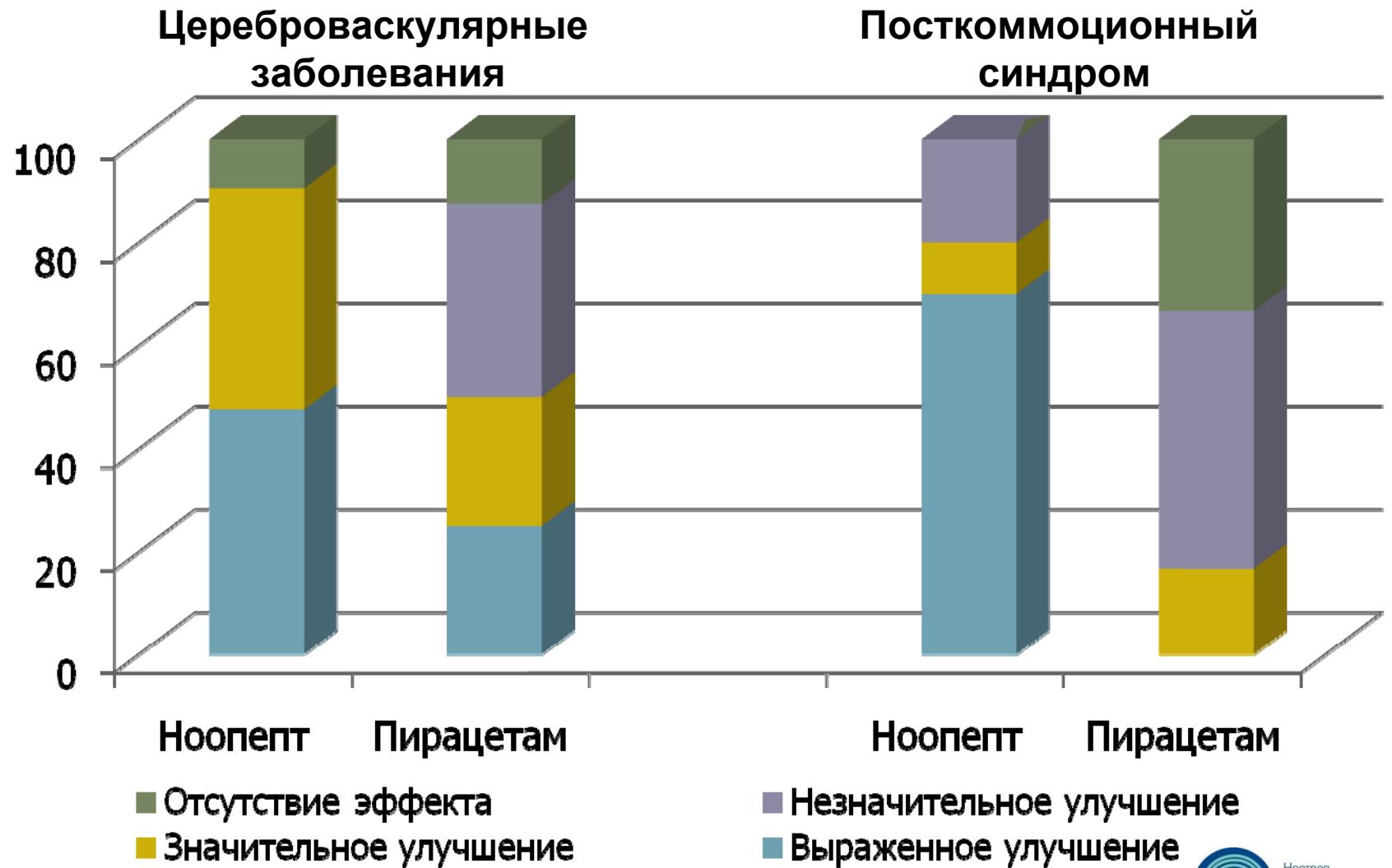
**Значительное улучшение у 61% , умеренное - 31% ,
легкое - у 8% пациентов**

**Ноотропное действие Ноопепта выявляется на 2–4-й неделях терапии
и проявляется
уменьшением нарушений памяти,
улучшением обучаемости,
повышением концентрации внимания.**

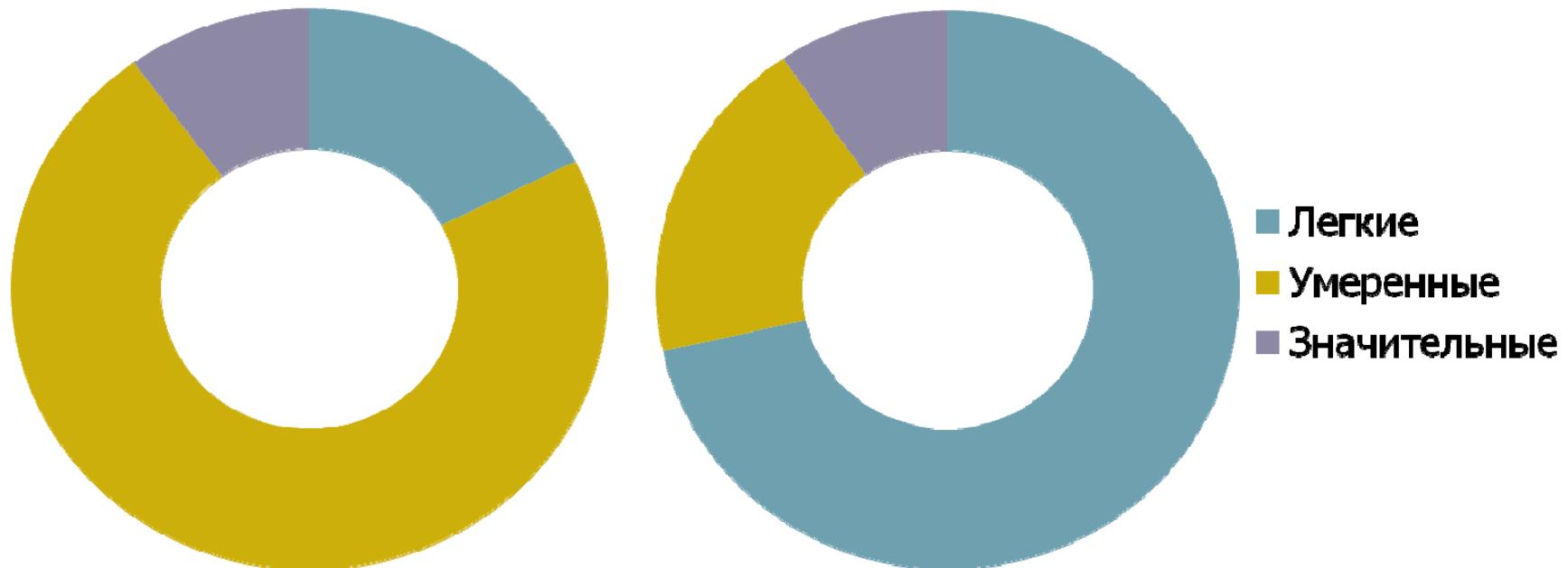
Спектр и выраженность эффектов НООПЕПТА



Сравнительная активность Ноопепта и Пирацетама по шкале CGI



Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., 2008



Побочные эффекты и нежелательные явления при использовании Ноопепта по сравнению с Пирацетамом:

встречаются в 1,8 раз реже,
менее выражены - преимущественно легкого
характера, и имеют более узкий спектр



Ноопепт (таблетки 10 мг) в аптеках России регистрационный номер ЛС-001577



United States Patent 101

Seregin et al.

[14] BILOGICALLY ACTIVE
N-ACETYL-POLYPEPTIDE HAVING
ANTIINFLAMMatory, ANTIULTRAVIOLET AND
ANTIRETROVIRAL EFFECTS

[15] Inventor: Serein B. Seregin I.M.
Ussuriisk, Ussuriisk, Russia; USA
Ussuriisk, Ussuriisk, Russia;
Kovalenkov Alexander V. Kovalenkov;
Serein N. Seregin, All of Moscow,
Russia; Federation: United A.
States, North Dak., Minn.; Tokyo,
Japan; Moscow, Russia;
Kiev, Ukraine

[16] Assignee: East-West-American Institute for New
Drug Development, Rockville, MD, USA

[17] Appl. No.: 08/367,949

[18] Filed: Oct. 14, 1994

Related U.S. Application Data

[19] Continuation-in-part of Ser. No. 08/080,496, Apr. 16,
1993 abandoned.

[20] Int. Cl. 5 A61K 31/04 G01N 21/07/02
[21] U.S. Cl. 434/221; 545/613;
546/477

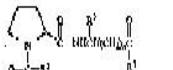
[22] Field of Search: 545/613, 545/614, 546/477
[23] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,901,011; 5,017,704; 5,107,144; 5,147,419
4,745,616; 5,108,749; Tauri et al.
4,745,616; 5,108,749; Tauri et al.

OTHER PUBLICATIONS

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1,
No. 11, (Nov. 1980) pp. J103-J108; B. C. Chatterjee et al.
"Synthesis and Characterization of Some New N-Substituted
Poly(alkylene), vol. 15, No. 1, (Jan. 1988) pp. 149-154; A.
Abey and M. Marwud, "Racemopropylidene and Beta
Dihydro-NaRy-Substituted Propylidene Compounds and Structure
of Isomers", Biopolymers, vol. 22, No. 2, (Mar. 1987) G. B. Liang et



wherein R1 is a methyl group, R2 is a propylidene group, and R3 is a methyl, (C₂-C₃) alkyl, carbamoylalkyl, or carbamoylalkylene group, R4 is NH₂, NHCOCH₃, NHCOC₂H₅, or -NH-C(=O)-.

Biopolymers,

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
№ 2330680

ИНЪЕКЦИОННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНСУЛЬТА. СПОСОБ ЕЕ
ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Патентообладатель(и): Государственное учреждение Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова Российской академии медицинских наук (РУ)

Автор(ы): см. на обороте

Заявка № 2005138334

Приоритет заявки от 09 декабря 2005 г.
Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 10 августа 2006 г.
Срок действия патента истекает 09 декабря 2025 г.

Регистрирующее Федеральное агентство по антимонопольной политике, гигиене и токсикологии

С. Н. Смирнов
(Signature)

Производитель

ЗАО Фармацевтическая
фирма Лекко

Cognition Enhancers

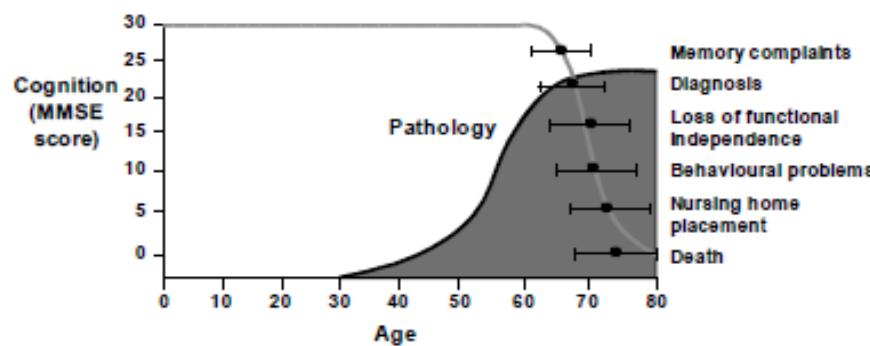
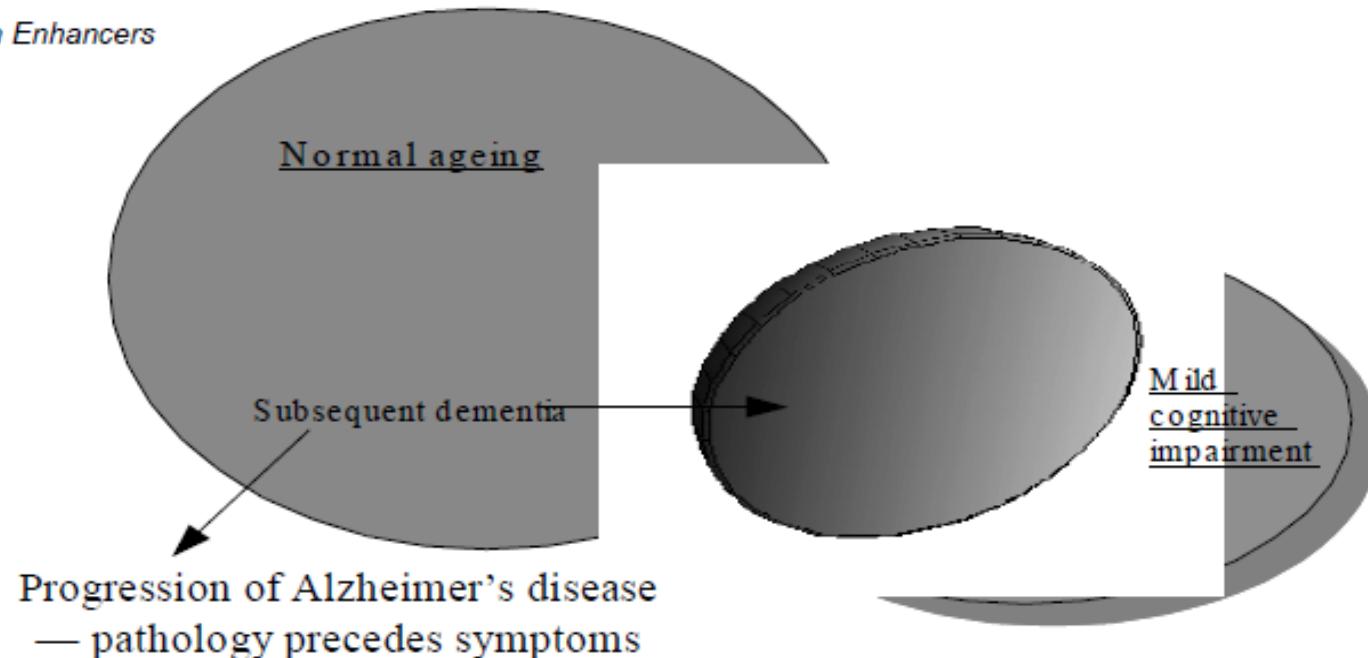


Figure 1: Progression to dementia in normal ageing versus mild cognitive impairment – the latter might be linked with early pathology.

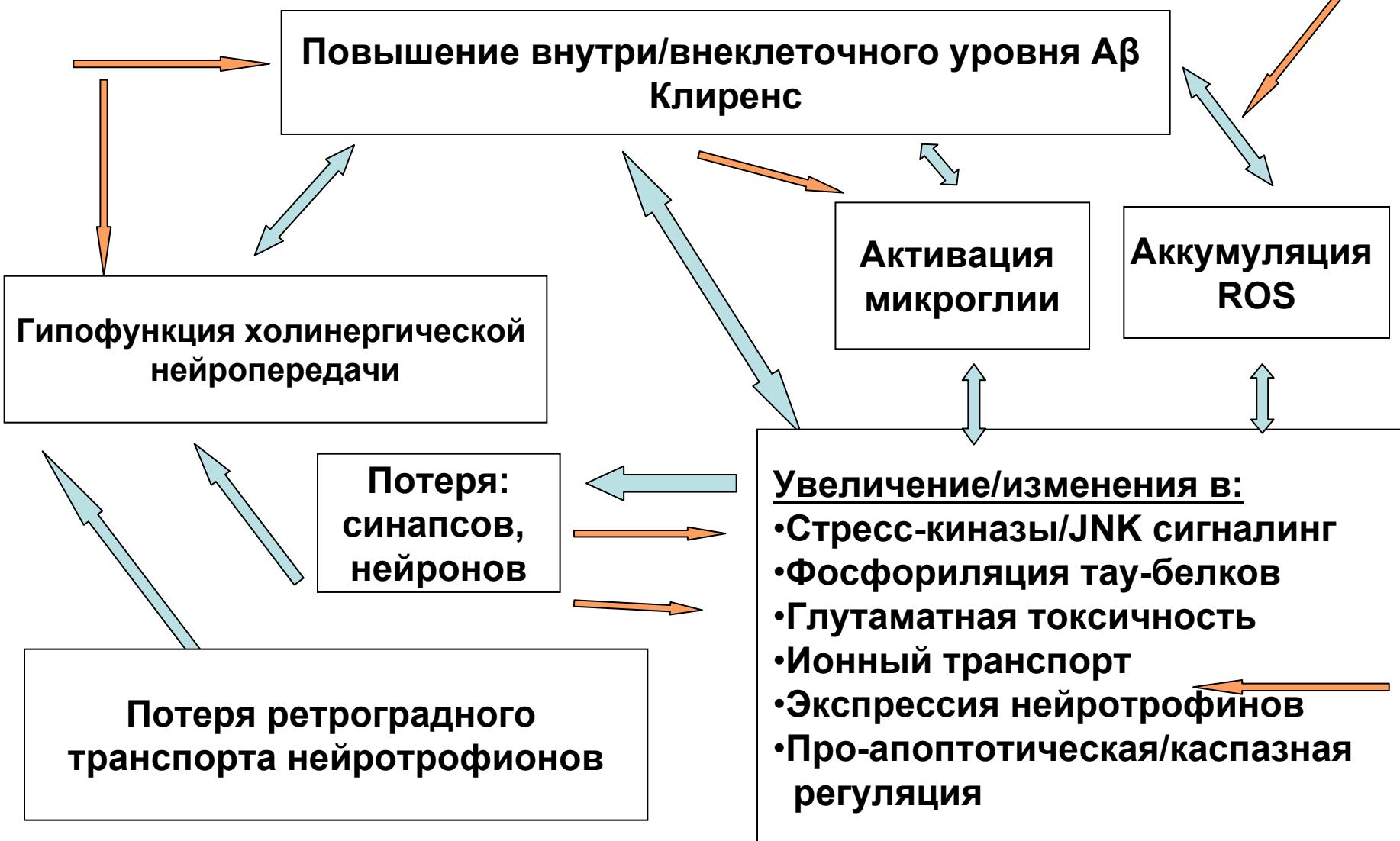
Cognition Enhancers

Roy Jones, Kelly Morris, David Nutt

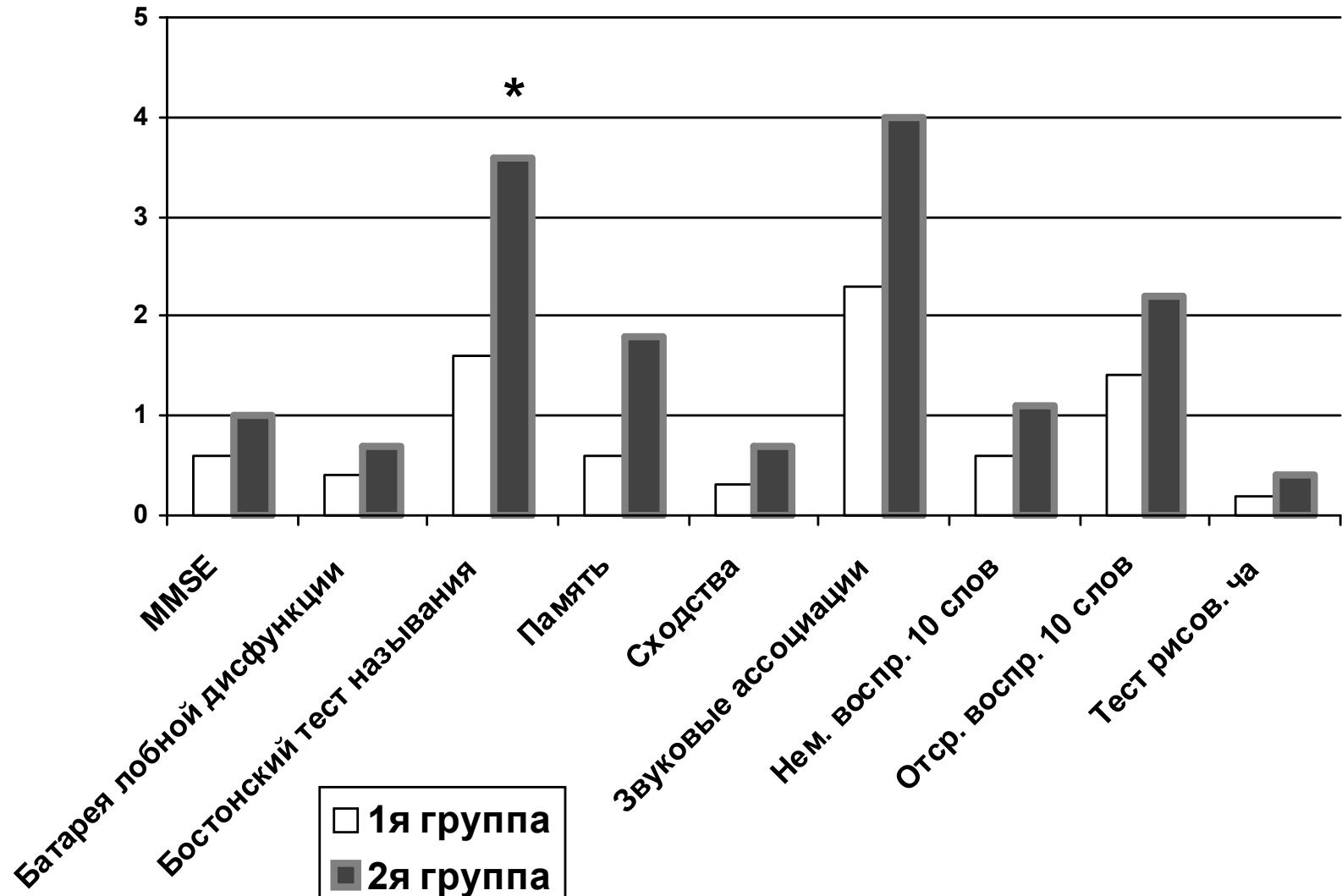
V1.0 Foresight Brain Science, Addiction and Drugs project

Каждые 10-15% из числа пациентов с амнестической формой мягких когнитивных нарушений в течение 1 года начинают демонстрировать признаки болезни Альцгеймера. Морфологические изменения в гиппокампе и коре возникают раньше, чем клинические проявления.

Ноопепт проявил эффект на использованных моделях болезни Альцгеймера : хронический скополамин, ольфакторная бульбэктомия, амилоид в ядра Мейнера, стрептозоцин в жел. Мозга.



Сравнение терапевтической эффективности ноопепта по разности средних показателей между тестовыми оценками к моменту окончания и до начала терапии у пациентов с АроE 4(-) (1 группа), и АроE 4(+) (2 группа) генотипами (НЦПЗ, 2008)

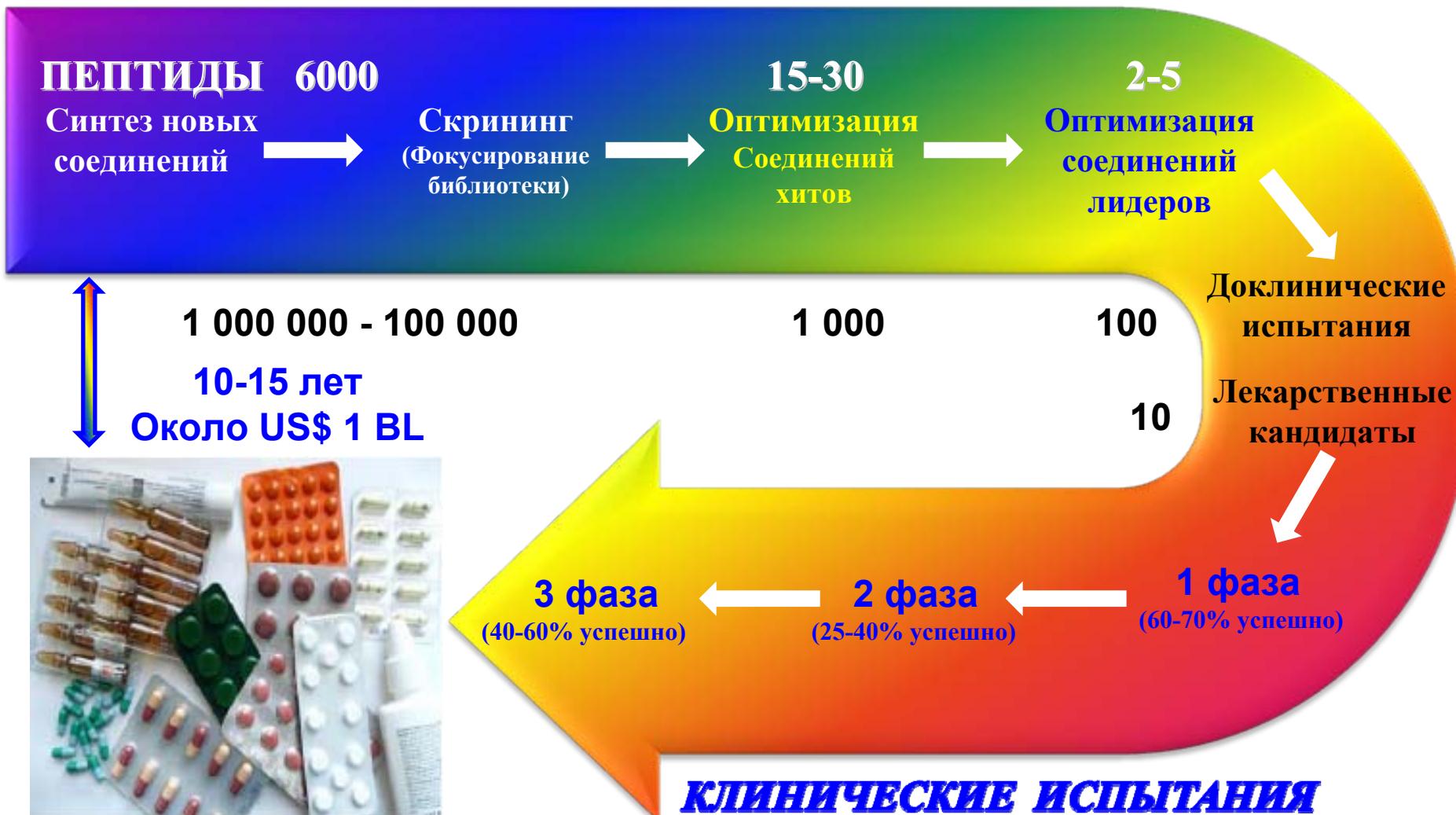


НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГВС-111

Тип эксперим.	Эффекты	Соавторы
In vivo	Уменьшение объёма некротической зоны на моделях фото-индуцированного кортикального тромбоза, перевязки средне-мозговой артерии, геморрагического инсульта	Романова Г.А. (Ин-т общей и патол. Физиологии РАМН), Викторов И.В., (НИИ мозга РАМН), Кошелев В.А.(МГУ)
In vitro	Уменьшение дегенерации зернистых клеток мозжечка, подвергнутых влиянию нейротоксической концентрации глутамата (50 мкм), железистого аскорбата	Андреева Н.А., Стельмашук Е.В. (НИИ мозга РАМН))
In vitro	Увеличение выживаемости зернистых клеток мозжечка, подвергнутых влиянию глюкозо-кислородной депривации	Андреева Н.А., Стельмашук Е.В. (НИИ мозга РАМН)
In vitro	Уменьшение апоптоза и некроза кортикальных нейронов (культура тканей нормального плода), подвергшихся действию H_2O_2	J. Busciglio Univ. Farmington Connecticut, USA
In vitro	Увеличение выживаемости кортикальных нейронов (культура тканей плодов с болезнью Дауна)	J. Busciglio Univ. Farmington Connecticut, USA



ПУТЬ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВА ОТ СИНТЕЗА ДО РЫНКА



1 лекарственный
препарат на рынке

**Создание малых молекул,
имитирующих структуру активного
центра “родительского пептида” и
непептидного прототипа с
соответствующей нейротропной
активностью, является оригинальным
перспективным направлением поиска
корректоров когнитивной
недостаточности .**