



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35604 (13) C2

(51) 7 A61K31/428, A61P25/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З АНТИДЕПРЕСИВНОЮ АКТИВНІСТЮ

(21) 95063059

(22) 02.12.1993

(24) 16.04.2001

(31) P4241013.4

(32) 05.12.1992

(33) DE

(86) PCT/EP93/03389, 02.12.1993

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

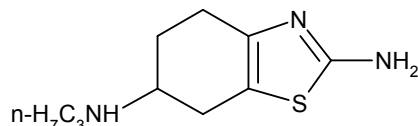
(72) Хаммер Рудольф, АТ, Мірай Йоакім, DE, Лер Еріх, DE, Борсіні Франко, IT

(73) Берінгер Інгельхейм КГ, DE

(56) 1. EP 0186087, 02.07.1986, Int. Cl.<sup>4</sup> C07D277/82, A61K31/425.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: Медицина, 1988. - Т. 1. - С. 96.

(57) Фармацевтическая композиция с антидепрессивной активностью, содержащая активное вещество на основе азотсодержащего гетероцикла и по крайней мере один физиологически переносимый носитель, **отличающаяся** тем, что в качестве азотсодержащего гетероцикла она содержит 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол формулы:



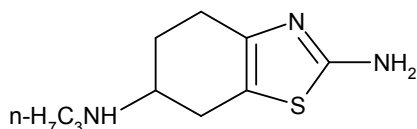
в виде рацемата или (-)-энантиомера в терапевтически эффективной отдельной дозе, равной 0,1-30 мг, предпочтительно 1-5 мг.

Изобретение относится к психотропным средствам, в частности к фармацевтической композиции с антидепрессивной активностью.

Известна фармацевтическая композиция с антидепрессивной активностью, которая помимо по крайней мере одного физиологически переносимого носителя содержит аминэптин, представляющий собой трициклическое азотсодержащее соединение (см.: Поро М. и др. *Activite antidepressive de l'amineptine // Therapie* 35, 1980, p. 733-742).

Задачей изобретения является разработка фармацевтической композиции с антидепрессивной активностью, которая в меньшей дозе активного вещества проявляет лучшую активность, всем известная.

Поставленная задача решается предлагаемой фармацевтической композицией, содержащей активное вещество на основе азотсодержащего гетероцикла и, по крайней мере, один физиологически переносимый носитель, при этом, в качестве азотсодержащего гетероцикла она содержит 2-амино-6-н-пропил-амино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол формулы:



в виде рацемата или (-)-энантиомера в терапевтически эффективной отдельной дозе, равной 0,1-30 мг, предпочтительно 1-5 мг.

2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазол и его энантиомеры известны из европейского патента № 0186087 В1, МКИ: C07D277/82, 1989, пример 7. По данным этого патента, указанное производное тетрагидробензотиазола и его энантиомеры и соли действуют на кровяное давление и на центральную нервную систему, в частности, проявляют стимулирующее рецептор допамина действие, а также имеют снижающее частоту сердечных сокращений действие.

Предлагаемая фармацевтическая композиция может представлять собой любой стандартный твердый или жидкий препарат как, например, таблетки, драже, капсулы, облатки, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, суппозитории и т.д. Кроме оральной или внутривенной аппликации, предлагаемая композиция может апплицироваться и трансдермально.

Биологические опыты

Антидепрессивное действие (-)-энантиомера 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола было доказано в преclinical исследованиях с применением стандартного метода, так называемого "forced swimming test", описанного Виллнером, *Psychopharmacology* 94, 147-160 (1988). Действие было исследовано на 8 крысах

по сравнению с действием аминэптина, являющегося известным антидепрессантом. Оба вещества растворяли в физиологическом растворе хлорида натрия и апплицировали парентерально. Результаты опыта приведены в таблице.

Таблица

## Антидепрессивное действие

Соединение	Доза, мг/кг	Длительность неподвижности, с
Солевой раствор	-	208±10
Предлагаемый (-)-энантиомер	0,03	210±14
Предлагаемый (-)-энантиомер	0,10	165±6
Предлагаемый (-)-энантиомер	0,30	102±17
Аминэптин	20,00	134±19

Результаты испытания подтверждают четкое превосходство предлагаемого соединения над аминэптином.

Дальнейшее преимущество вышеуказанного (-)-энантиомера заключается в том, что он обладает неожиданно низким сродством к  $\alpha$ -адренергетическому рецептору и, тем самым, проявляет высокое избирательное действие при отличной переносимости. Незвестная до сих пор долгая продолжительность действия (период полураспада: 12,5 часов), высокая биологическая доступность более 80% являются особым преимуществом при применении в качестве антидепрессанта.

Если рацемат 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола применять в дозе 0,6 мг/кг, то достигается такая же длительность неподвижности, что и при применении его (-)-энантиомера.

Нижеприведенные примеры поясняют возможные препараты предлагаемой фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного вещества предлагаемый тетрагидробензотиазол вышеуказанной формулы в виде (-)-энантиомера.

## Пример 1

Драже с 5 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола.

## Состав ядра:

активное вещество	5,0 мг
лактоза	33,5 мг
кукурузный крахмал	10,0 мг
желатина	1,0 мг
стеарат магния	0,5 мг
	50,0 мг

## Изготовление

Смесь активного вещества с лактозой и кукурузным крахмалом вместе с 10%-ным водным раствором желатина пропускают через сито размером отверстий 1 мм, полученные гранулы сушат при температуре 40°C и еще раз пропускают через вышеуказанное сито. Получаемый таким образом гранулят смешивают с стеаратом магния и прес-

суют в ядра драже. Процесс надо проводить в затемненном помещении.

Вес ядра: 50 мг.

Штамп: 5 мм, выпуклый.

Полученные таким образом ядра драже известным методом покрывают оболочкой, состоящей в основном из сахара и талька. Готовые драже затем полируют при помощи пчелиного воска.

Вес драже: 100мг.

## Пример 2

Капли с 5 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола.

100 мл жидкости содержат:

сложный метиловый эфир п-оксибензойной кислоты	0,035 г
сложный н-пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты	0,015 г
анисовое масло	0,05 г
ментол	0,06 г
этанол, чистый	10,0 г
активное вещество	0,05 г
лимонная кислота	0,7 г
втор. фосфат натрия x 2H <sub>2</sub> O	0 г
цикламат натрия	1,0 г
глицерин	15,0 г
дист. вода	до 100,0 мл

## Изготовление

Сложный эфир п-оксибензойной кислоты, анисовое масло и ментол растворяют в этаноле (раствор I). Буферные вещества, активное вещество и цикламат натрия растворяют в дистиллированной воде, затем добавляют глицерин (раствор II). Раствор I вводят в раствор II, и полученную при этом смесь разбавляют дистиллированной водой до указанного общего объема. Готовый раствор фильтруют через пригодный фильтр. Изготовление и розлив надо проводить в условиях светозащиты и в атмосфере защитного газа.

## Пример 3

Суппозитории с 10 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола.

## Состав суппозитории:

активное вещество	10,0 мг
основообразующая масса (например, WitespolW 45)	1690,0 мг
	1700,0 мг

## Изготовление

Мелкопорошковое активное вещество при помощи погружного гомогенизатора вводят в расплавленную и охлажденную до температуры 40°C основообразующую массу. Массу затем при температуре 35°C заливают в предварительно слегка охлажденные формы.

Вес суппозитория: 1,7 г.

## Пример 4

Ампулы с 5 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола.

1 ампула содержит:

активное вещество	5,0 мг
лимонная кислота	7,0 мг
втор. фосфат натрия x 2H <sub>2</sub> O	3,0 мг
пиросульфит натрия	1,0 мг
лист. вода	до 100 мл

## Изготовление

В кипятке, охлажденном подачей двуокиси углерода, последовательно растворяют буферные

вещества, активное вещество и пиросульфит натрия. Раствор охлажденным кипятком наполняют до указанного общего объема и фильтруют для удаления пирогенов.

Розлив в атмосфере защитного газа: в коричневые ампулы. Стерилизация: 20 минут при температуре 120°C.

Изготовление и розлив раствора надо проводить в затемненном помещении.

Пример 5

Драже с 10 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола.

Ядро содержит:

активное вещество	10,0 мг
лактоза	35,5 мг
кукурузный крахмал	12,0 мг
желатина	1,0 мг
стеарат магния	0,5 мг
	<hr/> 59,0 мг

Изготовление

Аналогично примеру 1.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---