



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 44330

(13) C2

(51) 7 A61K31/205,A61K31/195,A61P9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 98020919

(22) 20.08.1996

(24) 15.02.2002

(86) PCT/LV96/00002, 20.08.1996

(31) P-95-256

(32) 21.08.1995

(33) LV

(46) 15.02.2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Калвінш Іварс, LV, Веверіс Маріс, LV

(73) Калвінш Іварс, LV, Веверіс Маріс, LV

(56) US A4 451 485;

GBA2091 101;

Chemical Abstract, vol. 105, no. 15, 13.10.1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 127077, "Effect of a new structural analog of gamma-butyrobetain, 3(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate, on carnitine levels, carnitine-dependent fatty acid oxidation and some indexes of energy metabolism in myocardium".

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування серцево-судинних захворювань, яка відрізняється тим, що містить 3-(2,2,2-триметилгідразин)пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетайн як активну систему, та фармацевтично прийнятний носій.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що пропорція вищезгаданої речовини у композиції становить у межах від 1:10, краще - 1:3, до 3:1.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона призначена для перорального або під'язикового приймання у формі таблеток (з покриттям або без), капсул, пілюль, драже, гранул, порошоків або розчинів, які містять від 0,01 до 0,5 г активної системи у кожній таблетці, капсулі, драже, гранулі або дозі порошку, або також як 0,5-40%-вий розчин або сироп для перорального приймання.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що у ній фармацевтично прийнятний носій вибрано з групи, що складається зі стеаринової кислоти та її солей, лактози, глюкози, сахарози, крохмалю, тальку, рослинних олій, поліетиленгліколів, мікрокристалічної целюлози, аеросилу, ароматизаторів, барвників, етилового спирту та

води, які використовуються окремо або у комбінації.

5. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона призначається для парентерального приймання і знаходиться у розчині для ін'єкцій, який містить 0,5-40% за масою активної системи та фармацевтично прийнятний розчинник.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка відрізняється тим, що у ній фармацевтично прийнятний розчинник вибрано з групи, що складається з дистильованої води, ізотонічного, розчину, буферного розчину або розчину глюкози, які використовуються окремо або у комбінації.

7. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона призначається для приймання активної системи крізь шкіру і існує у формі мазі, розчину або пластиру, що містять 0,5-40% за масою активної системи та фармацевтично прийнятний носій.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що у ній фармацевтично прийнятний носій вибрано з групи, яка складається з води, поліетиленгліколів 400, 1500 та 4000, рослинних олій, жирів, гліцерину, консервантів, емульгаторів, стабілізаторів, пористого полімерного матеріалу, диметилсульфоксиду, спирту та води, які використовуються окремо або у комбінації.

9. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона призначається для ректального приймання активної системи у формі супозиторіїв або мікроклізм, які містять 0,5-40% за масою активної системи та фармацевтично прийнятний носій.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка відрізняється тим, що у ній фармацевтично прийнятний носій вибрано з групи, що складається з води, поліетиленгліколів 400, 1500 та 4000, рослинних олій, жирів, гліцерину, консервантів, емульгаторів та стабілізаторів, які використовуються окремо або у комбінації.

(13) C2

(11) 44330

(19) UA

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, а саме - фармацевтичної композиції для лікування захворювань серцево-судинної системи, пов'язаних з порушенням кровообігу, які мають різне походження та локалізацію: стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії, гіпертонії міокардиту, а також серцевої недостатності. Запропонована терапевтична композиція містить відомі хімічні речовини, використання яких дає несподіваний фармакологічний ефект. Якщо конкретніше; то пропонується фармацевтична композиція, яка містить  $\gamma$ -бутиробетайн у поєднанні з 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонатом як активну систему, та фармацевтичне прийнятні наповнювачі або розчинники. У лікуванні серцево-судинних захворювань 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонат є відомим препаратом (Mildronate, Quaterine) (UK patent G8 2105392), механізм дії якого базується на обмеженні рівня біосинтезу карнітину та обмеженні транспортування відповідних довголанцюгових жирних кислот крізь мітохондріальні мембрани (Simkhovich B. Z, Shutenko Z, V, Meirena D. V. Et al 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)-propionate (THP) a novel  $\gamma$ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. Biochem, Pharmacol. 1988,37, 195-202).

$\gamma$ -бутиробетайн (актиній), з якого організм ссавців синтезує карнітин, раніше характеризувався як токсична речовина, яка прискорює; дихання, спричинює слиновиділення та слюзовиділення, розширення зіниць, звуження кровоносних судин та зупинку серця у діастолі (W. Unnewell, Z. Physiol. Chem., 42.181, 1929). Водночас у більш пізніх працях інші автори з'ясовували що бутиробетайн є надзвичайно низькотоксичним ( $LD_{50} > 7000\text{мг/кг}$ , підшкірно). (W. Rotzsch, I. Lorenz, E. Strack, Acta biol. med. ger. 1959, 3, 28-36). В літературі немає даних про вплив незаміщеного  $\gamma$ -бутиробетайну на серцево-судинну систему, хоча є повідомлення (Hosein E. A, McLennan H. Pharmacological action of  $\gamma$ -butyrobetaine. Nature, 1959, 183, 328-329) про те, що  $\gamma$ -бутиробетайн є речовиною, подібною до ацетилхоліну з подовженою дією. Однак згодом ті ж самі автори повідом-

ляли, що помилково в експерименті було використано замість  $\gamma$ -бутиробетайну його метиловий естер, який справді має холінергічні властивості. На відміну від нього, неестерифікований  $\gamma$ -бутиробетайн був охарактеризований як фармакологічно інертна речовина (E.A. Hosein, P. Prolux, Isolation and probable functions of betaine esters in brain metabolism, Nature, 1960, 187, 321-322. A. S. V. Burgen, F. Hobiger. Brit. J. Pharmacol., 4, 229 (1949), E. Strack, K. Foesterling. Z. Physiol. Chem., 1953, 295, 377). Приймання  $\gamma$ -бутиробетайну підвищує рівень біосинтезу карнітину в організмі, виступаючи як субстрат цього процесу. Таким чином, природно було б очікувати, що при одночасному прийманні блокатора біосинтезу карнітину - 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонату та  $\gamma$ -бутиробетайну фармакологічний вплив на організм 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонату має знизитись, бо біосинтез карнітину активізується, коли зростає концентрація  $\gamma$ -бутиробетайну. Однак ефект, що спостерігався на практиці, несподівано виявився протилежним, тобто  $\gamma$ -бутиробетайн активізує вплив 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонату на серцево-судинну систему. Опис винаходу. Були здійснені експерименти на коті та кішці (2,9 - 3,8кг) під наркозом (уретан - 200мг/кг та хлоразол - 50мг/кг, обом вводилося внутрішньочеревинно). Піддослідним тваринам, яким робили штучне дихання, розтинали грудну клітину, і кров'яний тиск у сонній артерії, а також кровотік в аорті вимірювалися на фізіографі DMP-46 "Narco Bio-Systems", США. Було виявлено, що фармацевтична композиція, що містить  $\gamma$ -бутиробетайн у поєднанні з 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонатом справляє помітний вплив на тонус кровоносних судин та кровообіг, і цей вплив є вищим за дію будь-якої окремо взятої речовини; зниження кров'яного тиску практично не спостерігається, тоді як загальний кровотік підвищується дуже значною мірою. (Таблиця 1). Таблиця 13-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонат (M),  $\gamma$ -бутиробетайн (GBB), ацетилхолін (Ach) та вплив фармацевтичної композиції на гемодинаміку підданих наркозові котів

Таблиця 1

3-(2,2,2-триметилгідрозин)пропіонат (M),  $\gamma$ -бутиробетайн (GBB), ацетилхолін (Ach) та вплив фармацевтичної композиції на гемодинаміку підданих наркозу котів

Речовина	Доза, внутрішньовенне мг/кг	Зміни кров'яного тиску, %	Зміни частоти серцевих скорочень	Зміни кровотоку, %
M	5,0 10,0	$\pm 3$ $\pm 5$	$\pm 3 \pm 3$	+ 5 + 8*
GBB	5,0 10,0	$\pm 4$ - 7 $\div$ + 3	$\pm 5 \pm 5$	612*)
M + GBB	5,0 + 5,0	- 7 - + 3	$\pm 5$	+ 18***)
Ach	0,001	- 35****)	- 20****)	$\pm 8$

\*)  $p < 0,05$  порівняно з початковими даними\*\*)  $p < 0,05$  порівняно з групами GBB та MЯкби вплив був пов'язаний з помилково визначенням раніше холінергічним компонентом, який здебільшого пов'язаний з домішками естеру  $\gamma$ -бутиробетайну (The Merck Index, Eleventh Edition, 1871) у зразках

недостатньо очищеного  $\gamma$ -бутиробетайну, то можна було б очікувати значного зниження кров'яного тиску. Насправді ж такий вплив на серцево-судинну систему, навпаки, виявляє позитивний інотропний вплив даної фармацевтичної композиції з одночасним зниженням периферичного опору судин згідно з зовсім іншим механізмом, який може за-

стосовуватися при лікуванні серцевої недостатності та різного роду порушень кровообігу. Фармацевтична композиція, що містить  $\gamma$ -бутиробетаїн, також вдвічі-втричі сильніше впливає на викликані

адреналіном спазми кровоносних судин в ізолюваному вусі кроля, ніж традиційний препарат 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонату (Таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідрозин)пропіонату (М) та  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) на викликані адреналіном спазми кровоносних судин в ізолюваному вусі кроля

Речовина, концентрац.(мкМ)	Перфузійний тиск (ММ Hg) макс/мін				Зниження перфузійного тиску (%)
	Початкові параметри		Остаточні дані (після додавання адреналіну $3,10^{-7}$ М)		
	макс.	мін.	макс.	мін.	
М, 0,3	38 ± 5	8 ± 2	125	80	1
М, 1,0	38 ± 5	8 ± 2	123	77	4
М, 2,0	38 ± 5	8 ± 2	126	80	8*
GBB, 0,3	38 ± 5	8 ± 2	124	76	6
GBB, 1,0	38 ± 5	8 ± 2	125	80	15 <sup>*)</sup>
GBB, 2,0	38 ± 5	8 ± 2	125	78	18 <sup>**) )</sup>
М+GBB,	38 ± 5	8 ± 2	125	78	22 <sup>**) )</sup>
(1,0 + 1,0)					
МGBB,	38 5	8 ± 2	126	80	33 <sup>**) (***)</sup>
(2,0 + 2,0)					

\*)  $p < 0,05$  порівняно з контролем\*\*)  $p < 0,01$  порівняно з контролем\*\*\*)  $p < 0,05$  порівняно з групами GBB та М. Таким же чином несподівано виявилось, що обидві речовини, сполучені у фармацевтичну композицію, мають синергетичну дію, викликаючи посилення спазмолітичного ефекту. Крім того, несподівано було виявлено, що в основі цьо-

го судинорозширюючого ефекту лежить активація NO-синтази, яка не може бути повністю блокована навіть L-NO<sub>2</sub>-аргініном у разі застосування композиції 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату та  $\gamma$ -бутиробетаїну (Таблиця 3\*).

Таблиця 3

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату (М) та  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) та їхньої фармацевтичної комбінації на викликані адреналіном спазми кровоносних судин вуха кроля у присутності L-нітроаргініну (L-NO<sub>2</sub>Arg) (10 мг/л)

Речовина, концентрац. (мкМ)	Перфузійний тиск (ММ Нg) макс/мін				Зниження перфузійного тиску (%)
	Початкові параметри		Остаточні дані (після додавання адреналіну 3, <sup>10-7М</sup> та L-NO <sub>2</sub> ,Arci)		
	макс.	Мін.	макс.	мін.	
М, 0,3	36 ± 5	7 ± 2	165	102	0
М, 1,0	36 ± 5	7 ± 2	163	100	0
М, 2,0	36 ± 5	7 ± 2	165	100	2
GBB, 0,3	35 ± 5	8 ± 2	168	105	0
GBB, 1,0	35 ± 5	8 ± 2	165	100	0
GBB, 2,0	35 ± 5	8 ± 2	163	100	0
М-Н3ВВ,	35 ± 5	8 ± 2	165	100	3
(1,0 + 1,0)					
М+GBB,	35 ± 5	8 ± 2	163	98	6*)
(2,0 + 2,0)					

\*)  $p < 0,05$  Спеціально проведені експерименти показали, що фармацевтична композиція на основі  $\gamma$ -бутиробетаїну має також протиаритмічні властивості. Таким чином, при викликаній CaCl<sub>2</sub> аритмії у мишей фармацевтична композиція, яка містить 50 та 100 мг/кг  $\gamma$ -бутиробетаїну, виявила статистичне помітний захист від летальної аритмії (у 30 - 40% випадків). Цей експеримент здійснювався на чоловічих та жіночих особинах білих мишей (19 - 26 г) шляхом введення у хвостову вену 2%-го (за масою) розчину хлориду кальцію, і за критерій впливу брався захист тварин від летальної аритмії (Таблиця 4).

Таблиця 4

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату (М),  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) та їхньої комбінації на викликану  $\text{CaCl}_2$  летальну аритмію у мишей

Речовина	Доза, мг/кг, перорально	Кількість спостережень	Вживаність	Захист у % порівняно з контролем
М	8	10	2	10
	20	10	3	20
	30	10	4	30*
	50	10	4	30*
	100	10	5	40*
GBB	8	10	2	10
	20	10	1	0
	30	10	3	20
	50	10	5	40*
	100	10	4	30*
М+GBB	42 + 8	10	2	10
	33 + 16,5	10	6	50*
	30 + 20	10	5	40*
	25 + 25	10	6	50*
	20 + 30	10	7	60*
	16,5 + 33	10	7	60*
	10 + 40	10	3	20
	50+50	10	6	50*
	40 + 60	10	8	70*
	33 + 67	10	4	30*
Контроль	-	10	1	0
Квінідин	10	10	2	10
	30	10	4*	30*
	50	10	6*	50*
Етмозин	5	10	3	20
	10	10	5*	40
	30	10	5*	40*

\*  $p < 0,05$  порівняно з контролем. Найближчий за структурою аналог  $\gamma$ -бутиробетаїну - 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат - також має (як відомо з UK patent GB 2105992) подібну протиаритмічну дію. На даний час виявлено, що спільний вплив обох речовин у формі фармацевтичної композиції є сильнішим за вплив, який кожна з речовин справляє поодинож (Таблиця 4), і перевищує вплив традиційних протиаритмічних агентів - квінідину та етмозину. Слід відзначити також дуже низьку токсичність даної комбінації порівняно з контрольними препаратами. Гостра токсичність досліджувалася на чоловічих та жіночих особинах білих мишей (19 - 26г), по 10 тварин у групі. Речовина вводилася у вигляді 10%-го розчину перорально або внутрішньовенно (0,004мл/сек). Було визначено, що при пероральному прийманні  $\gamma$ -бутиробетаїну  $\text{LD}_{50}$

перевищує 4500мг/кг, але при внутрішньовенних ін'єкціях  $\text{LD}_{50}$  дорівнює 1860 (1430-2418)мг/кг, що свідчить про те, що  $\gamma$ -бутиробетаїн є практично нетоксичним агентом. При пероральному прийманні суміші  $\gamma$ -бутиробетаїну та 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату (1:1 за масою) її  $\text{LD}_{50}$  перевищує 4500мг/кг, а при внутрішньовенному введенні  $\text{LD}_{50}$  дорівнює 1750 (1434-2135)мг/кг. Таким чином, при застосуванні у комбінації токсичність обох речовин не має синергетичного характеру. Як у мишей, так і у щурів при застосуванні фармацевтичної композиції, що містить 3-(2,2,2-триметилгідрозин)пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетаїн, при викликаній  $\text{CaCl}_2$  аритмії спостерігається помітний захисний вплив проти летальної аритмії, викликаній  $\text{CaCl}_2$  (Таблиця 5).

Таблиця 5

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату (М),  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) та їхньої комбінації на викликану  $\text{CaCl}_2$  летальну аритмію у щурів

Речовина	Доза, мг/кг, перорально	Кількість спостережень	Вживаність	Захист, % порівняно з контролем
М	10	5	1 (20%)	15
	20	5	1 (20%)	23
	30	5	1 (20%)	25
	10	5	1 (20%)	20

	30	5	1(20%)	32
M+GBB	30 + 10	5	2(40%)	37
	30 + 20	5	1(20%)	35
	30 + 30	5	4(80%)	60'
	20 + 30	5	3(60%)	52'
Контроль	-	5	0	0
Квінідин	10	5	2(40%)	46
	3	5	1(20%)	25
Етмозин	3	5	1(10%)	20
	10	5	2(40%)	46'

\* $p < 0,05$  порівняно з контролем. Ці експерименти здійснювалися на чоловічих та жіночих особинах білих щурів (від 190 до 230г) під наркозом уретану (11200мг/кг, внутрішньочеревинно), і після введення у ножну вену тварини 2%-го розчину хлориду кальцію було здійснено ЕКГ при стандартному відведенні II. Для перевірення корисності фармацевтичних композицій, що містять 3-(2,2,2-триметилгідазин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетаїн для

профілактики та/або лікування інфаркту міокарду нами було досліджено, наскільки ефективно вони захищають міокард від викликаних ішемією та реперфузією порушень ритму та зупинки серця, бо у літературі згадується, що  $\gamma$ -бутиробетаїн викликає зупинку серця у діастолі (W. Linneweh, Z. Physiol. Chem. 42, 181, 1929).

Таблиця 6

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідазин)-пропіонату (М),  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) та їхньої комбінації на викликані ішемією та реперфузією порушення серцевого ритму у щурів за програмою лікування

Речовина	Загальна доза, мг/кг	Порушення ритму (кількість тварин із загального числа)			Підвищення порогу чутливості під час оклюзії
		Тахікардія шлуночків	Фібриляція шлуночків	Смертність	
М	50(25-ін'єкція+25 вливання)	10/107/108/10	8/104/10 <sup>*</sup> 5/10 <sup>*</sup>	3/101/100/10 <sup>*</sup>	0,4 ± 0,1
GBB	50(25-ін'єкція+25 вливання)				0,23 ± 0,05 <sup>*</sup>
М + GBB	50 + 50(25 + 25-ін'єкція+25 + 25 вливання)				0,20 ± 0,04 <sup>*</sup>
Контроль		15/15	15/15	7/15	0,44 ± 0,08

\* $p < 0,05$  Експерименти здійснювалися на щурах Вістара (260 - 330г). Під час фенобарбітального наркозу (50мг/кг, внутрішньочеревинно) та штучного дихання їм розтинали грудну клітину і ліву вінцеву артерію перев'язували ниткою 6.0 Silk Ethicon, яку було протягнуто крізь пластикову трубку. Оклюзію здійснювали шляхом притискання пластикової трубки до поверхні серця, і стадії ішемії контролювалися через ЕКГ з фіксуванням викликаних ішемією змін в ЕКГ. Розчини або фізіологічні розчини речовин вводилися внутрішньовенно за двома схемами: 1) як профілактика - за 30хв до

оклюзії шляхом введення 50мг/кг2) як терапія через 1,5хв після оклюзії через ін'єкцію 25мг/кг та вливання 25мг/кг. Вливання було припинено через 2хв після реперфузії. Експерименти продемонстрували, що  $\gamma$ -бутиробетаїн під час вливання за лікувальною схемою ефективно захищає міокард від викликаних ішемією та реперфузією порушень міокарду та фібриляції шлуночків, які частково відновилися по завершенні вливання (Таблиця6). Проте як профілактичний засіб  $\gamma$ -бутиробетаїн є неефективним (Таблиця7).

Таблиця7

Вплив 3-(2,2,2-триметилгідазин)-пропіонату(М),  $\gamma$ -бутиробетаїну (GBB) та їхньої комбінації на викликані ішемією та реперфузією порушення серцевого ритму щурів у профілактичному режимі

Речовина	Загальна доза, мг/кг	Порушення ритму (кількість тварин із загального числа)			Підвищення порогу чутливості під час оклюзії
		Тахікардія шлуночків	Фібриляція шлуночків	Смертність	
М	50 (проф.)	7/8	5/8	2/8	0,31 <sup>*</sup>
GBB	50 (проф.)	8/8	6/8	2/8	0,36
М + GBB	50 + 50 (проф.)	7/10	5/10 <sup>*</sup>	3/8	0,27 <sup>*</sup>
Контроль		15/15	15/15	1/10 <sup>*</sup>	0,44

\*  $p < 0,05$  Ефективність 3-(2,2,2-триметилгідазин)-пропіонату за лікувальною схемою у цій моделі є відносно низькою (Таблиця6). Він діє значно

краще, якщо застосовувати його як профілактичний засіб, тобто за 30 хвилин до оклюзії, коли він захищає міокард від підвищення ішемії під час

оклюзії (Таблиця 7). З іншого боку, фармацевтична композиція, що містить 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетан, ефективно захищає міокард від викликаних ішемією та реперфузією порушень ритму як за профілактичною, так і за лікувальною схемами. (Таблиці 6 та 7). Таким чином, було виявлено, що фармацевтична композиція, що містить 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетан у комбінації, має більш широкий спектр впливу на тонус кровоносних судин та міокарду, течію крові, а також серцевий ритм, включаючи інфаркт міокарду. Отже, фармацевтична композиція, що містить 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетан, є перспективною для лікування серцево-судинних захворювань, бо її ефективність є вищою за ефективність будь-якої окремо взятої речовини. Оптимальне співвідношення 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонату з  $\gamma$ -бутиробетаном у композиції становить у межах 1 :

10, краще - від 1 : 3 до 3 : 1. Якщо активні речовини вводяться як ін'єкції або приймаються перорально як таблетки, сиропи або мікстури, фармацевтична композиція містить 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетан у загальній кількості від 0,5 до 40% за масою, та, як фармацевтичне прийнятний розчинник - дистильовану воду, фармацевтичний розчин, глюкозу або буферний розчин. Якщо активні речовини приймаються як таблетки, пілюлі, драже, гранули, порошки або капсули, вони містять 3-(2,2,2-триметилгідрозин)-пропіонат та  $\gamma$ -бутиробетан у загальній кількості від 0,01 до 0,5г у таблетках, пілюлях, драже, капсулах або одній порції порошку або гранул. Якщо активна речовина призначається для введення крізь шкіру, то її кількість у мазі або пластирі становить від 0,5 до 40% за масою. Якщо активна речовина призначається ректально, то її кількість у супозиторії або мікроклізмі становить від 0,5 до 40% за масою.