(19) **RU** (11) **2 157 685** (13) **C2**

(51) МПК[7] **A 61 K 31/428, A 61 P 25/24**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **95113474/14, 02.12.1993**

(24) Дата начала действия патента: **02.12.1993**

(30) Приоритет: **05.12.1992 DE P4241013.4**

(46) Дата публикации: **20.10.2000**

(56) Ссылки: **EP 0186087, 02.07.1986. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1988, т.1, с.96.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **02.06.1995**

(86) Заявка PCT:
EP 93/03389 (02.12.1993)

(87) Публикация PCT:
WO 94/13287 (23.06.1994)

(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова 16, НИИР-Канцелярия, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину В.П.

(71) Заявитель:
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬГЕЙМ КГ (DE)

(72) Изобретатель: **Рудольф ХАММЕР (AT), Йоахим МИРАУ (DE), Эрих ЛЕР (DE), Франко БОРСИНИ (IT)**

(73) Патентообладатель:
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬГЕЙМ КГ (DE)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57)

Изобретение относится к медицине. Предложена фармацевтическая композиция с антидепрессивной активностью, содержащая в качестве активного начала 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетраидробензотиазол. Изобретение расширяет арсенал средств указанного назначения. 1 табл.

RU 2157685 C2

RU 2157685 C2

(19) **RU** (11) **2 157 685** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 31/428, A 61 P 25/24**



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **95113474/14, 02.12.1993**

(24) Effective date for property rights: **02.12.1993**

(30) Priority: **05.12.1992 DE P4241013.4**

(46) Date of publication: **20.10.2000**

(85) Commencement of national phase: **02.06.1995**

(86) PCT application:
EP 93/03389 (02.12.1993)

(87) PCT publication:
WO 94/13287 (23.06.1994)

(98) Mail address:
**103064, Moskva, ul. Kazakova 16,
NIIR-Kantseljarija, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.**

(71) Applicant:
BERINGER INGEL'GEJM KG (DE)

(72) Inventor: **Rudol'f KhAMMER (AT),
Joakhim MIRAU (DE), Ehrikh LER (DE), Franko
BORSINI (IT)**

(73) Proprietor:
BERINGER INGEL'GEJM KG (DE)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION SHOWING ANTIDEPRESSANT ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes pharmaceutical composition showing antidepressant activity containing 2-amino-6-n.-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo-thiazole as an active component. EFFECT: broadened arsenal of agents of indicated prescription. 1 tbl, 5 ex

RU 2157685 C2

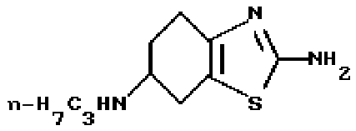
RU 2157685 C2

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. статью M. Popo и др. "Activite antidepressive de l'amineptine, опубликованную в Therapie 35. 1980, стр. 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-тетрагидро бензотиазол 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-тетрагид робензотиазол и его энантиомеры известны из европейского патента N 0186087 B1, МКИ: C 07 D 277/82, 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 преклинических 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.

Результаты испытания подтверждают четкое превосходство предлагаемого соединения над аминэптином.

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

Если рацемат 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидроб ензотиазола 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-тетрагидро-бензтиазола

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

Всего: - 50,0 мг

Изготовление

Смесь активного вещества с лактозой и кукурузным крахмалом вместе с 10%-ным водным раствором желатины 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 прессуют 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 100 мг.

Пример 2

Капли с 5 мг дигидрохлорида 2-амино-6-н-пропил-амино-4,5,6,.7-тетрагидро-бензтиазола

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 - 0,5 г

Лимонная кислота - 0,7 г

Втор. фосфат натрия • $2H_2O$ - 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

RU 2157685 C2

RU 2157685 C2

этаноле (раствор I). Буферные вещества, активное вещество и цикламат натрия растворяют в дистиллированной воде, затем добавляют глицерин (раствор II). Раствор I вмешивают 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-тетрагидроб енэтиазола

Состав суппозитории:

Активное вещество - 10,0 мг

Основообразующая масса (например Witepsol W45) - 1690,0 мг

Всего: - 1700,0 мг

Изготовление.

Мелкопорошковое активное вещество при помощи погружного гомогенизатора вмешивают 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-тетрагидробензтиазола

1 ампула содержит:

Активное вещество - 5,0 мг

Лимонная кислота - 7,0 мг

Втор. фосфат натрия • $2H_2O$ - 3,0 мг

Пиросульфит натрия - 1,0 мг

Дист. вода - До 1,0 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-тетрагидробензтиазола

Ядро содержит:

Активное вещество - 10,0 мг

Лактоза - 35,5 мг

Кукурузный крахмал - 12,0 мг

Желатина - 1,0 мг

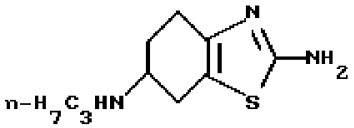
Стеарат магния - 0,5 мг

Всего: - 59,0 мг

Изготовление аналогично примеру 1.

Формула изобретения:

Фармацевтическая композиция с антидепрессивной активностью, содержащая активное начало на основе азотсодержащего гетероцикла и по крайней мере один физиологически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве азотсодержащего гетероцикла она содержит 2-амино-6-н-пропиламино-4,5,6,7-тетрагидроб ензотиазол формулы



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

RU 2157685 C2

RU 2157685 C2

Таблица

Антидепрессивное действие

Соединение	доза мг/кг	длительность неподвижности (сек.)
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

RU 2157685 C2

RU 2157685 C2