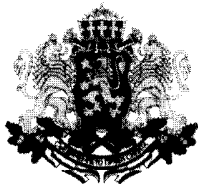


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 99700A

(51) A61K 31/425



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99700				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 05.06.1995				BOEHRINGER INGELHEIM KG , , D-	
(24) Начало на действие				55216 INGELHEIM AM RHEIN , POSTFACH	
на патента от:				200 (DE) ;	
Приоритетни данни				(72) Изобретател(и):	
				HAMMER , RUDOLF . , INGELHEIM (	
				DE) ; MIERAU , JOACHIM . , MAINZ AM	
				RHEIN (DE) ; LEHR , ERICH . ,	
				WALDALGESHEIM (DE) ; BORSINI ,	
				FRANCO . , PRATO (DE) ;	
				(74) Представител по индустриална	
				собственост:	
				Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.	
				"Леонардо да Винчи" 3	
(31) 4241013	(32) 05.12.1992	(33)	DE	(86) № на PCT заявка:	
				PCT/ EP93/0 / 3389 , 02.12.1993	
(41) Публикувана заявка в				(87) № и дата на PCT публикация:	
бюлетин № 4 30.04.1996				94/132 / 87 , 23.06.1994	
(45) Отпечатано на					
(46) Публикувано в бюлетин №					
на					
(56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ПРИЛОЖЕНИЕ НА 2-АМИНО-6-N-ПРОПИЛАМИНО-4,5,6,7-
ТЕТРАХИДРОБЕНЗОТИАЗОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕПРЕСИЯ

(57) Изобретението се отнася до приложението на 2-амино-6-n-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол, както и на негови фармакологично приемливи присъединителни с киселина соли за получаване на лекарствени средства за лечение на депресия. Приложението включва и използване на (-)-2-амино-6-n-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол, както и на негови фармакологично приемливи присъединителни с киселина соли.

5 претенции , 0

BG 99700A

05.08.95

1

А-402/95-ГГ

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА 2-АМИНО-6-n-ПРОПИЛАМИНО-4,5,6,7-
ТЕТРАХИДРОБЕНЗОТИАЗОЛ КАТО ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ С
АНТИДЕПРЕСИВНО ДЕЙСТВИЕ**

Изобретението се отнася до приложение на 2-амино-6-n-пропил-амино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол, по-специално на неговия (-) - енантиомер и на неговата фармакологично приемлива киселинна присъединителна сол, като фармацевтичен препарат притежаващ антидепресивно действие.

Горните съединения са известни като фармацевтични препарати предимно за лечение на шизофрения и болестта на Паркинсон. Методите за получаване на тези съединения, (-)-енантиомерите на които са също описани в литературата като SND 919 или прамипексол, са дадени в EP-A 85 116 016. Сега, изненадващо бе открито, че прамипексол има антидепресивни свойства. В този контекст, от особено значение е, че съединението има неочаквано

нисък α -рецепторен афинитет и поради това има високо селективна активност, като при това се понася изключително добре. Досега неизвестната продължителна активност на прамипексол (полуживот - 12.5 часа) и неочаквано високата му биологическа възприемчивост, повече от 80 %, дават особени предимства при използването на това вещество като антидепресант.

Антидепресивната активност на прамипексол бе демонстрирана в предклинични изпитания чрез "forced swimming test". Методиката на провеждане на този тест е описана например от Willner, *Psychopharmacology* 83, 1 - 16 (1984) и от Borsini and Meli, *Psychopharmacology* 94, 147 - 160 (1988).

Прамипексол (SND 919) е изследван върху осем плъха като за сравнение е използван аминептин, известен антидепресант. И двата вещества се разтварят във физиологичен солен разтвор и се прилагат парентерално. Резултатите са показани на таблица 1.

Таблица 1

Изследване на SND 919 и аминептин чрез "forced swimming test"

съединение	дозировка мг/кг	време на неподвиж- ност /сек/
солен разтвор	-	208 $\pm$ 10
SND 919	0.03	210 $\pm$ 14
SND 919	0.10	165 $\pm$ 6
SND 919	0.30	102 $\pm$ 17
Аминептин	20.00	134 $\pm$ 19

Получените резултати показват, че SND 919 е значително по-добър от аминептин.

Прамипексол може да се използва за лечение на депресия, като се формулира като обичайните галенични препарати състоящи се предимно от инертен фармацевтичен носител и ефективно количество от активното вещество, например под формата на голи или покрити таблетки, като капсули, дражета, прахове, разтвори, суспензии, емулсии, сиропи, супозитории и т.н. Лечебно активната единична доза за целта открита съгласно изобретението, е от порядъка на 0.1 до 30 мг, за предпочитане от 1 до 5 мг. Той може да се прилага освен през устата или по интравенозен път, още и чрез кожата. Подходящи системи на освобождаване за тази цел са известни от нивото на техниката, например от Европейски патент 428 038.

ПРИМЕР 1

Сърцевина на таблетка съдържаща 5 мг 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидро-бензотиазол-дихидрохлорид

Състав:

Сърцевината на една таблетка съдържа:

SND 919	5.0 мг
лактоза	33.5 мг
царевично нишесте	10.0 мг
желатин	1.0 мг
магнезиев стеарат	0.5 мг
	50.0 мг

Начин на приготвяне

Сместа от активното вещество с лактозата и царевичното нишесте се гранулира с 10%-ен воден разтвор на желатин, като се претрива през сито с отвори 1 мм, суши се при 40° С и отново се прекарва през същото сито. Така получените гранули се смесват с

05.06.95

4

магнезиев стеарат и се пресоват за да се получат сърцевините на таблетките. Работи се в затъмнено помещение.

Тегло на сърцевината: 50 мг

Сърцевина: 5 мм, конвексна

Така получената сърцевина се дражира по известните начини като дражиращата маса представлява главно захар и талк. Готовите дражирани таблетки се полират с пчелен восък.

Тегло на дражираната таблетка: 100 мг.

ПРИМЕР 2

Капки съдържащи 5 мг 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидро-бензотиазол-дихидрохлорид

Състав:

100 мл капки съдържат:

метил -p-хидроксibenзоат	0.035 г
n-пропил-p-хидроксibenзоат	0.015 г
анасоново масло	0.05 г
ментол	0.06 г
чист етанол	10.0 г
SND 919	0.5 г
лимонена киселина	0.7 г
натриев фосфат sec. x 2H ₂ O	0.3 г
натриев цикламат	1.0 г
глицерол	15.0 г
дестилирана вода	до 100.0 мл

Начин на получаване:

p-Хидроксibenзоата, анасоновото масло и метанола се разтварят в етанол /разтвор 1/. Буферните вещества, активното вещество и натриевия цикломат се разтварят в дестилирана вода и се прибавя

05.06.95
5

глицерола /разтвор 2/. Разтвор 1 се прибавя при бъркане към разтвор 2 и сместа се долива до посочения обем с дестилирана вода. Готовия разтвор за капки се филтрува през подходящ филтър. Получаването на разтвора и бутилирането му трябва да се извършва в отсъствие на светлина и в атмосфера на защитен газ.

ПРИМЕР 3

Супозитории съдържащи 10 мг 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидро-бензотиазол-дихидрохлорид

1 супозитория съдържа:

SND	10.0 mg
-----	---------

супозиториинна маса /напри-

мер Witepsol W 45/	1690.0 мг
--------------------	-----------

Начин на получаване:

Фино смляното вещество се разбърква в стопената супозиториинна маса, която е охладена до 40° C, като се използва хомогенизатор. При 35° C масата се излива в леко охладени форми за супозитории.

Тегло на супозиторията: 1.7 г

ПРИМЕР 4

Ампули съдържащи 5 мг 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидро-бензотиазол-дихидрохлорид

Една ампула съдържа:

SND 919	5.0 мг
лимонена киселина	7.0 мг
натриев фосфат sec. x 2H ₂ O	3.0 мг
натриев пиросулфит	1.0 мг
дестилирана вода	до 1.0 мл

Начин на приготвяне:

05.06.95

6

Буферните вещества, активното вещество и натриевия пиросулфит се разтварят последователно във вода, която предварително е преварена и охладена, в атмосфера на CO_2 газ. Разтворът се долива до посочения обем с преварена вода и се филтрува за освобождаване от пирогени.

Опаковка: в кафяви ампули под защитен газ.

Стерилизиране: 20 минути при 120°C

Разтворът за ампули трябва да се приготвя и опакова в тъмно помещение.

ПРИМЕР 5

Дражирани таблетки съдържащи 10 мг 2-амино-6-n-пропил-амино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол-дихидрохлорид

1 сърцевина на таблетка съдържа:

SND 919	10.0 мг
лактоза	35.5 мг
царевично нишесте	12.0 мг
желатин	1.0 мг
магнезиев стеарат	<u>0.5 мг</u>

59 мг

Начин на получаване:

Както при пример 1.

Патентни претенции

1. Приложение на 2-амино-6-п-амино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол и на неговите фармакологично приемливи киселинно присъединителни соли за лечение на депресия.

2. Приложение на (-)-2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол и на неговите фармакологично приемливи киселинно присъединителни соли във фармацевтични състави притежаващи антидепресивна активност.

3. Приложение на 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол и на неговите фармакологично приемливи киселинно присъединителни соли за получаване на фармацевтични състави за лечение на депресия.

4. Приложение на (-)-2-амино-6-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол и на неговите фармакологично приемливи киселинно присъединителни соли за получаване на фармацевтични състави за лечение на депресия.

5. Приложение на 2-амино-6-п-пропиламино-4,5,6,7-тетрахидробензотиазол и на неговите фармацевтично приемливи киселинно присъединителни соли като фармацевтични състави притежаващи антидепресивно действие.