



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43796** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 9/00
A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2,3-ДИМЕРКАПТОПРОПАНСУЛЬФОНАТ НАТРІЮ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ 1-(31-АЗИДО-21-ДЕЗОКСИРИБОЗИЛ) ТИМІДИНУ

1

2

(21) u200904933

(22) 19.05.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 р.

(72) РОЗЕНФЕЛЬД ВЛАДИСЛАВ ЛАЗАРЬЄВИЧ,
ДЯЧЕНКО СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, МІХЕЙ-
ЦЕВ ОЛЕГ ФЬОДОРОВІЧ, RU, ІВАНОВ АЛЕКСАНДР
ВЛАДИМІРОВІЧ, RU

(73) РОЗЕНФЕЛЬД ВЛАДИСЛАВ ЛАЗАРЬЄВИЧ,
ДЯЧЕНКО СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, МІХЕЙ-
ЦЕВ ОЛЕГ ФЬОДОРОВІЧ, RU, ІВАНОВ АЛЕКСАНДР
ВЛАДИМІРОВІЧ, RU

(57) Застосування 2,3-
димеркаптопропансульфонат натрію (унітіолу) як
засобу для зниження токсичності 1-(31-азидо-21-
дезоксирибозил) тимідину (ретровіру).

Корисна модель відноситься до експериментальної фармакології і медицини, зокрема до засобу для зниження токсичності 1-(31-азидо-21-дезоксирибозил) тимідину (комерційне найменування ретровір).

Ретровір (міжнародне найменування зідовудин) - це відомий імуномодулятор, який є інгібітором зворотної транскриптози. З 1987 року ретровір використовується при лікуванні ВІЛ - інфікованих.

Але ретровір є токсичним і має, за даними виробника, багато побічних дій, зокрема щодо:

- системи кровотворення - анемія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія з гіпоплазією кісткового мозку;

- системи травлення - нудота, блювота, анорексія, болі у животі, діарея, гепатомегалія, жирова дистрофія печінки, підвищення рівня білірубину і печінкових трансаміназ;

- центральної нервової системи - головний біль, парестезії, сонливість, втрата сну, слабкість, почуття тривоги, депресія, судоми;

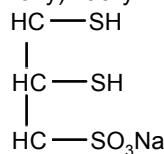
- сечовидільної системи - частішання сечовипускання;

- алергічні реакції - шкіряний сип, свербіж.

Окрім того, застосування ретровіру може викликати підсилення потовиділення, міальгію, міопатію, пігментацію нігтів (див. Інструкція по застосуванню ретровіру).

Заявникам невідомі засоби для зниження токсичності ретровіру. В основу корисної моделі поставлено задачу знайти засіб для зниження токсичності 1 - (31 - азидо-21 - дезоксирибозил) тимідину (ретровіру).

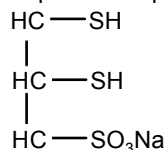
Поставлена задача вирішена застосуванням 2,3 - димеркаптопропансульфонат натрію (унітіолу) наступної структури



в якості засобу для зниження токсичності 1-(31 - азидо-21 - дезоксирибозил) тимідину (ретровіру).

2,3 - димеркаптопропансульфонат натрію (унітіол) - натрієва сіль

меркаптоспирту має наступну структуру



Відомо застосування унітіолу як антидоту при отруєнні важкими металами (див. Машковский М.Д., Регистр лекарственных средств России, «Энциклопедия лекарств», М., Изд.7, 2000г., с.949).

Відомо також застосування унітіолу як інгібітору вірусів герпесу та імунодефіциту людини (див. патент України на винахід №63020, опублікований 15.01.2004р.).

З науково-технічної та патентної літератури невідомо застосування унітіолу як засобу для зниження токсичності ретровіру.

Приклади застосування корисної моделі.

(13) U

(11) 43796

(19) UA

Приклад 1. Визначення гострої токсичності здійснювали на білих нелінійних щурах. Групу в кількості 6 осіб підібрано випадково методом рандомізації. В якості критерію прийнятності рандомізації вважали відсутність зовнішніх ознак захворювань, гомогенність групи за статтю та вагою тіла від 160 до 180 г.

В досліді використовували препарат «Ретровір капсули 100 мг» (виробництво Сміт Кляйн Бічем Фармасьютикалз, Великобританія, серія №х1750, годин до 05.2012р.), який вводили білим щурам самцям крізь атравматичний металевий зонд у зростаючих дозах, мг/кг:

5000;7500;10000;12500; 15000 (в розрахунку на діючу речовину) по Літчфілду - Уіллоксону. Для цього із умісту капсул препарату ретровір одержували водні завісі. Розрахунки середніх летальних доз проводили по В.Б.Прозоровському (див. Фармакологія і токсикологія, 1978, №4, с.с.497 - 502).

Тварини спостерігалися протягом 2 тижнів з початку експерименту. При цьому реєстрували смертність, а також тривалість життя загинилих тварин.

Результати наведені в таблиці 1.

Приклад 2. Дослідження проводили на другій групі тварин аналогічно тому, як наведено в прикладі 1, але кожній тварині після введення препарату ретровіру через 20 хвилин внутрішньочеревне вводили препарат унітіол в кількості 500 мг/кг.

Результати наведені в таблиці 2.

Приклад 3. Дослідження проводили на третій групі тварин аналогічно тому, як наведено в

прикладі 1, але в якості дослідних тварин використовувалися самки білих щурів.

Результати наведені в таблиці 3.

Приклад 4. Дослідження проводили на четвертій групі тварин аналогічно тому, як наведено в прикладі 2, але в якості дослідних тварин використовувалися самки білих щурів.

Результати наведені в таблиці 4.

Як видно з даних, наведених в таблицях №№1 - 4, при введенні ретровіру самцям білих щурів в дозі 10000 мг/кг одна тварина з шести гине, а при дозі 15000мг/кг гинуть всі тварини дослідної групи самців.

Введення самцям білих щурів додатково унітіолу дозволило збільшити дозу введення ретровіру, тобто при дозі ретровіру 15000 мг/кг не загинула жодна тварина.

Виявлена закономірність спостерігалася і в досліді на самках білих щурів, але самки сильніше реагують на токсичність препарату ретровір. Зокрема, при дозі ретровіру 10000 мг/кг без застосування унітіолу загинуло дві тварини з шести, а при введенні ретровіру в дозі 12500 мг/кг у унітіолу одна з шести тварин загинула.

Виявилося, що спільне застосування препаратів достовірно знижує токсичність ретровіру у щурів приблизно у 1,5 - 1,6 разів (збільшує величину ЛД₅₀).

Таким чином, наведені дані свідчать, що додаткове введення унітіолу зменшує токсичність препарату ретровір.

В поточний час проводяться доклінічні дослідження на хронічну токсичність, на базі яких будуть готуватись рекомендації щодо застосування препарату людиною.

Таблиця 1

Токсичність препарату ретровір при гострому внутрішньочеревному введенні щурам – самцям

Доза, мг/кг	5000	7500	10000	12500	15000
Ретровір					
Ефект, загинуло/всього	0/6	0/6	1/6	4/6	6/6

Ретровір
 ЛД₅₀ = 11950 ± 400 мг/кг
 ЛД₁₆ = 9750 ± 550 мг/кг
 ЛД₈₄ = 14000 ± 700 мг/кг

Таблиця 2

Токсичність препарату ретровір при додатковому введенні унітіолу при гострому внутрішньочеревному введенні щурам – самцям

Доза, мг/кг	10000	12500	15000	20000	25000
Ретровір + Унітіол					
Ефект, загинуло/всього	0/6	0/6	0/6	3/6	6/6

Ретровір + Унітіол
 ЛД₅₀ = 18700 ± 750 мг/кг
 ЛД₁₆ = 14200 ± 950 мг/кг
 ЛД₈₄ = 23500 ± 1200 мг/кг

Таблиця 3

Токсичність препарату ретровір при гострому внутрішньочеревному введенні щурам – самкам

Доза, мг/кг	5000	7500	10000	12500	15000
Ретровір					
Ефект, загину- ло/всього	0/6	0/6	2/6	3/6	6/6

Ретровір
 $LD_{50} = 11850 \pm 465$ мг/кг
 $LD_{16} = 8500 \pm 700$ мг/кг
 $LD_{84} = 16850 \pm 800$ мг/кг

Таблиця 4

Токсичність препарату ретровір при додатковому введенні унітіолу при гострому внутрішньочеревному введенні щурам – самкам

Доза, мг/кг	10000	12500	15000	20000	25000
Ретровір + Унітіол					
Ефект, загину- ло/всього	0/6	1/6	2/6	4/6	6/6

Ретровір + Унітіол
 $LD_{50} = 17200 \pm 550$ мг/кг
 $LD_{16} = 12700 \pm 650$ мг/кг
 $LD_{84} = 21500 \pm 1100$ мг/кг