

Изобретение относится к области медицины и касается лекарственных средств, используемых в наркологической практике, а также в профилактических целях.

Распространение алкогольной и наркотической зависимости является серьёзной социальной угрозой и представляет на сегодняшний день комплекс медико-социальных проблем. По данным ВОЗ, из числа лиц, употребляющих алкоголь, около 6% становятся больными и только 5-6% из них впоследствии излечиваются.

Количество лиц, допускающих немедицинское употребление собственно наркотических средств, измеряется миллионами. Высокий уровень бытового употребления этанола, факторы социального и экономического характера, обычаи среды приводят к тому, что десятки миллионов людей эпизодически или систематически злоупотребляют алкоголем, что является основной предпосылкой для приобретения тех или иных признаков синдрома зависимости.

Известно, что лечение больных с синдромом алкогольной или наркотической зависимости малоэффективно, поскольку ремиссию длительностью более одного года после лечения в медицинском стационаре регистрируют лишь у нескольких процентов больных. Поэтому целесообразно больше внимания уделять разработке средств и методов лечения (воздействия), направленных на профилактику заболеланий, связанных с зависимостью, или направленных на снижение или блокирование тех фармакологических эффектов введения этанола или психоактивных веществ, вследствие действия которых формируется зависимость. Речь идёт о воздействии на патогенетические механизмы развития алкогольной зависимости или иной зависимости от психоактивных веществ.

Настоящее изобретение направлено на разработку средств для решения проблем в данной области.

В настоящее время разработаны и предлагаются к использованию различные медикаментозные средства для лечения и профилактики алкоголизма, наркомании, а также различных патологий, связанных с ними.

Одним из средств для борьбы с зависимостью от алкоголя или других токсических веществ является гомеопатический препарат, получаемый путём соответствующих разведений самого токсического вещества (патент RU 2148993 C1, 2000 г.).

Известно также использование препаратов на основе лекарственных растений, например препарата «наркотон», который проявляет тонизирующее, очищающее и психосоматическое действие при приёме (патент RU 2142289 C1, 1999 г.), а также антиоксидантов, например мексидола (патент RU 2145855 C1, 2000 г.), а также средств, купирующих интоксикацию, например комплекса пикамелона, липоевой кислоты, пиридоксина и пантенола (патент RU 2165759 C1, 2001 г.).

Известен препарат для снятия наркотической зависимости и интоксикации химическими веществами на основе серосодержащих соединений, включающий тиосульфат натрия, витамин С, сульфат магния и бикарбонат натрия (патент RU 2108101 C1, 1998).

Перечисленные выше средства являются разноплановыми по своей химической природе, большей частью предназначены для снятия тех или иных симптомов, возникающих при приёме токсических веществ, алкоголя, психоактивных веществ. Однако они не предотвращают эффективно развитие алкоголизма и/или зависимости от наркотических веществ.

Задачей настоящего изобретения является введение в оборот эффективного средства, без побочных действий или с минимальными побочными действиями, для предупреждения возникновения, и/или блокирования, и/или снижения скорости развития патологических процессов, вызываемых как однократным, так и неоднократным, в частности, длительным, систематическим употреблением алкогольных напитков, употреблением алкоголя бытового уровня, употреблением веществ, обладающих аддитивным потенциалом.

Поставленная задача решается средством для перорального или назального введения, представляющим собой по меньшей мере один вицинальный дитиогликоль общей формулы (1), при необходимости введённый в фармацевтически приемлемый носитель. Вицинальным дитиогликолем называют вещества общей формулы



в которой R_1 представляют собой радикалы (-H), или (-COOH), или (-SO₃H);

R_2 представляют собой радикалы (-H), или (-COOH), или (-OH), или (-CH₂-COOH), или (-CH₂-SO₃H), или (-CH₂-O-CH₂-SO₃H), или соли их производных, содержащие солеобразующие группы (-OH) или (-COOH), или (-SO₃H).

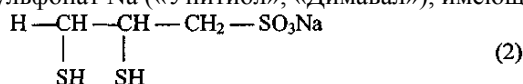
Соединения общей формулы (1) известны из уровня техники. Их описание, пути синтеза приведены, например, в Химической энциклопедии («Химическая энциклопедия» в 5-и томах, М.: Советская Энциклопедия, 1990, т. 2, с. 91-92).

К вицинальным дитиогликолям относятся, в частности:

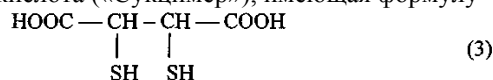
Дитиоглицерин («Дикаптол», БАЛ- Бритиш Антилюизит), имеющий формулу



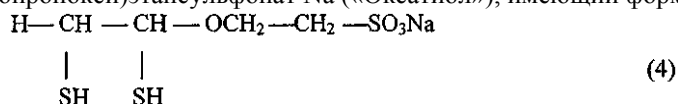
2,3-Димеркаптопропансульфонат Na («Унитиол», «Димавал»), имеющий формулу



2,3-Димеркаптоянтарная кислота («Сукцимер»), имеющая формулу



2-(2,3-Димеркаптопропокси)этансульфонат Na («Оксатиол»), имеющий формулу



Вицинальные дитиогликоли применяют как лекарственные средства радиопротекторного действия, а также как антидоты при отравлении тяжёлыми металлами и их соединениями, в частности отравлениях мышьяком, свинцом, ртутью (Машковский М.Д., «Лекарственные средства», в 2-х томах, М.: Медицина, 1988, т. 2, с. 181-183). Это низкомолекулярные соединения с двумя смежными меркаптогруппами, благодаря чему они являются хорошей ловушкой для тяжелых металлов, в том числе радионуклидов.

В наркологической практике известно использование Унитиола при алкогольном делирии, остром алкогольном отравлении, наркотической интоксикации, как вспомогательный компонент в комплексной терапии совместно с другими детоксицирующими средствами (Машковский М.Д., Лекарственные средства, М.: Медицина, 1993). Известно применение Унитиола при купировании абстинентного синдрома при проведении дезинтоксикационной терапии как одной из стадий («Алкоголизм», под ред. Г.В. Морозова, М.: Медицина, 1985, с. 314-321). По приведённым показаниям до настоящего времени эти соединения применяли только в инъекционной форме, причём всегда в качестве вспомогательного лекарственного средства.

Нами было впервые выявлено, что вицинальные дитиогликоли при пероральном применении проявляют неожиданно более высокий эффект при перечисленных известных показаниях, а также при более широких показаниях, и, более того, нами было неожиданно обнаружено, что введение, а особенно оральное введение, вицинальных дитиогликолей даёт новый эффект, проявляющийся прежде всего в блокировании и/или ингибировании развития патологических процессов, возникающих вследствие употребления этанолсодержащих напитков и/или веществ, обладающих аддиктивным потенциалом, таких как психоактивные или психотропные вещества.

Предлагаемое средство вызывает следующие эффекты, проявляемые прежде всего в связи с употреблением этанола бытового уровня или злоупотреблением алкогольсодержащими напитками, а также в связи с употреблением психоактивных веществ (ПАВ):

- уменьшение скорости формирования зависимости;
- уменьшение скорости формирования синдрома отмены;
- блокирование или ингибирование развития соматовегетативных симптомов абстинентного синдрома;
- блокирование или ингибирование развития психоневрологических симптомов абстинентного синдрома;
- блокирование или ингибирование формирования патологического влечения к алкоголю и/или ПАВ;
- блокирование или ингибирование формирования симптома утраты количественного контроля;
- торможение развития толерантности;
- торможение развития органических патологий на фоне высокой толерантности;
- торможение развития соматоневрологических расстройств на фоне высокой толерантности;
- торможение развития вегетативно-сосудистых, вегетативно-астенических расстройств на фоне высокой толерантности;
- торможение развития психопатоподобных или психических расстройств на фоне высокой толерантности;
- снижение подкрепляющих свойств этанола и/или других употребляемых ПАВ; снижение скорости развития органических патологий, в частности, патологий мозга, печени, миокарда;
- снижение скорости развития соматоневрологических нарушений;
- уменьшение скорости снижения когнитивно-мнестических функций, в частности предупреждение появления алкогольной амнезии.

Поскольку авторами обнаружены новые свойства соединений общей формулы (1), ещё одним аспектом настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного вицинального дитиогликоля в качестве агента, предупреждающего развитие алкоголизма (синдрома алкогольной зависимости - по терминологии ВОЗ) и/или зависимости от приёма веществ, обладающих аддиктивным потенциалом, таких как психоактивные вещества. Данное назначение является новым, оно не основано на известных дезинтоксикационных, антиоксидантных свойствах этих веществ.

Авторами обнаружены новые свойства указанных веществ, благодаря которым проявляется их дей-

ствие по новому назначению.

Известно, что общим звеном в механизме патогенеза при употреблении этанола и/или наркотических средств является нарушение в системе нейромедиаторной регуляции, в частности в катехоламиновой системе. При острой интоксикации этанолом изменение функций центральной нервной системы (ЦНС) вызвано как самим этанолом, так и его метаболитами, прежде всего ацетальдегидом. Они увеличивают высвобождение катехоламинов из адренергических окончаний. Ацетальдегид может вступать в реакцию конденсации с катехоламинами, в частности с дофамином, с образованием тетрагидроизохинолинов (ТГИХ). Один из ТГИХ - сальсолинол является галлюциногеном, приводящим к развитию абстинентного синдрома. Конденсация ацетальдегида с серотонином приводит к образованию гармалина, также сильного галлюциногена. Накопление ТГИХ, действующих по типу "ложных медиаторов" взамен катехоламинов, в мозговых нейронах ведёт к активации опиатных рецепторов, снижению синтеза энкефалинов и к развитию синдрома отмены, зависимости, алкоголизма.

Введение, в том числе и особенно профилактическое введение, вицинальных дитиогликолей приводит к блокированию или ингибированию процесса образования ТГИХ и, следовательно, к такому же воздействию на процесс формирования синдрома отмены и синдрома зависимости, а также на другие последствия появления ТГИХ.

Дофаминергическая система мозга играет важную роль в генезе различных психических расстройств. Доказано участие дофамина в контроле подкрепляющих механизмов мозга, в частности, гипоталамических эффектов самостимуляции.

Доказано также участие кальция в эффектах воздействия этанола на дофаминергические нейроны.

Острые эффекты этанола опосредуются также нейромедиаторной системой глутаминовой кислоты (глутамата) через, главным образом, рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Этанол изменяет активность глутаматергической системы, тормозя её активность. NMDA-рецепторы участвуют в формировании следов памяти за счёт длительной постсинаптической потенциации синапсов. Рецептор NMDA связан с кальциевым каналом и его возбуждение повышает проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция. Этанол даже в низких дозах вызывает уменьшение ионных токов и угнетает стимулируемый NMDA захват кальция, а также блокирует длительную потенциацию, вызванную кальцием.

Повышение уровня внутриклеточного кальция (которое может быть опосредовано активностью NMDA-рецептора) также рассматривают как модуляцию активности комплекса «рецептор ГАМК/хлорный канал» (ГАМК-γ-аминомасляная кислота). Считается, что ГАМКергическая нейромедиаторная система, отвечающая за торможение возбуждения, также является мишенью токсического действия этанола. Эти системы модулируются уровнем ионов кальция.

Известно участие ГАМКергической системы в механизмах формирования алкогольной зависимости и феномене отмены этанола, в частности, за счёт опосредованного ГАМК тока ионов хлора. Злоупотребление этанолом, в частности его систематическое или хроническое употребление, ведёт к разрегулированию проводимости в ГАМКергических нейронах, изменению свойств рецепторов ГАМК и ионных токов. Установлена ответственность системы цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) и ионов магния для поддержания нормального уровня функционирования ГАМКергической системы. Установлена также ответственность явлений разрегулирования системы NMDA-рецепторов и связанных с ней кальциевых каналов в генезе синдрома отмены, повышении нервной возбудимости и других неврологических и психических расстройств.

Известно также неблагоприятное воздействие этанола и других ПАВ на систему нейрогормональной регуляции. Нейрогормоны могут изменять эффективность афферентного притока или способствовать его переключению с одного на другой канал мультисенсорного притока, т.е. модулировать изменения функционального состояния больших популяций клеток мозга. На этой основе происходит регуляция поведенческих процессов, изменяется эффективность подкрепляющих систем, регулируются аффективные состояния, процессы обучения и консолидации памятных следов. Высвобождение ряда нейрогормонов является кальций-зависимым, а также зависимым от состояния биомембраны.

Воздействие многих других ПАВ на мозг осуществляется, в частности, путём взаимодействия ПАВ и/или их метаболитов с рецепторными белками биомембран клеток нервной ткани, а также другими мембранными структурами, играющими роль функциональных пор для транспорта веществ, в том числе ионов, в частности ионов металлов. Некоторые металлы, такие как кальций, магний, играют важную роль в модуляции отклика нейрона на сигнал.

Вицинальные дитиогликоли существенно влияют на обмен кальция, облегчая транспорт ионов кальция через мембраны. Они влияют также на процессы высвобождения и накопления кальция во внутриклеточных депо. За счёт этого действия ВД способны изменять неблагоприятное воздействие этанола и/или других ПАВ на метаболизм кальция, приводящее к воздействиям на процессы возбуждения и торможения в синапсах, а затем к нарушению функций ЦНС, в частности к нарушениям памяти, амнезии и более тяжёлым когнитивно-мнестическим и поведенческим расстройствам. Таким же свойством обладают ВД в отношении ионов магния, что также позволяет снизить уровень фармакологических эффектов введения этанола и/или ПАВ.

Многие фармакологические эффекты введения этанола и/или других ПАВ вызваны воздействием на свойства и строение биологической мембраны клеток. Речь идёт об изменении физических и физико-химических свойств липидного бислоя, в частности повышении его текучести. Нарушение текучести при остром введении этанола и/или ПАВ нарушает нормальное течение нервных процессов. Процесс адаптации мембраны клетки к изменению текучести при систематической интоксикации приводит к уменьшению эффекта текучести, что является одной из составляющих механизмов формирования толерантности и зависимости, лежащих в основе развития алкоголизма и наркомании.

В основе токсического повреждения биомембран при интоксикации алкоголем и/или другими ПАВ лежит механизм свободно-радикального окисления их липидного компонента с одновременным снижением антиоксидантной резистентности организма. Соединения, содержащие SH-группы, вместе с мочевой кислотой, витаминами Е, А, аскорбиновой кислотой, относятся к категории основных эндогенных антиоксидантов, поскольку именно они играют главную роль в защите биомембран при окислительном стрессе. Фармакологические эффекты введения этанола и/или ПАВ снижают активность естественных антиоксидантов, в частности, содержащих SH-группы, токсические метаболиты быстро истощают их запас, окислительный стресс получает развитие. Частые, или эпизодические, но сильные интоксикации приводят к необратимой деструкции биомембраны и гибели клетки, что усиливает процесс разрушения нервной ткани. Миелиновые оболочки аксонов также постепенно разрушаются по механизму свободно-радикального окисления, что ведёт к аксонным невропатиям, эффектам эфпатической передачи возбуждения и нарастанию психопатологических процессов и невропатологий.

Вицинальные дитиогликоли способны прекращать процесс свободнорадикальной деструкции биомембраны, в частности они защищают миелиновые оболочки аксонов от повреждения, защищают гепатоциты, сосуды, структуры мозга. На основе вышеуказанных свойств вицинальных дитиогликолей, их введение позволяет блокировать или снижать уровень повреждающих воздействий на ткань миокарда, поджелудочную железу, сосудистую систему и другие органы и системы организма.

Эти и другие воздействия вицинальных дитиогликолей на процессы, связанные с фармакологическими эффектами введения этанола и/или других ПАВ, обуславливают наличие тех эффектов, которые перечислены выше и которые являются техническими результатами заявляемого решения.

Токсические эффекты введения этанола и многих других психотропных веществ, например опиоидных веществ, каннабиноидов и др., проявляются воздействием на многие органы и системы организма, т.е. ведут к одновременному запуску или активации целого ряда патологических процессов. С учётом вышеизложенных свойств вицинальных дитиогликолей можно утверждать, что они благоприятно воздействуют на целый ряд таких патологических процессов, но это воздействие может проявляться или осуществляться, хотя и одновременно, но с разной степенью выраженности. Степень выраженности воздействия на конкретный патологический процесс зависит, прежде всего, от стадии его протекания. Возникновение одних процессов может быть блокировано профилактическим введением средств по изобретению. При этом другие, уже начавшиеся патологические процессы могут быть ингибированы приёмом этих средств. Выраженность воздействия на конкретный патологический процесс, обусловленный токсическими эффектами введения этанола и/или других ПАВ, зависит также от дозы средства по изобретению, соматических и других особенностей индивида, тактики приёма средства, токсической нагрузки и других факторов.

Авторами изобретения обнаружено, что указанные выше физиологически благоприятные воздействия проявляются, причём особенно сильно проявляются при пероральном применении. Хороший эффект имеется также при местном введении через слизистую рта, назальном и ингаляционном введении. По-видимому, это связано с высокой скоростью попадания активного вещества в печень и особенностями взаимодействия вещества с ферментами печени.

Указанные выше эффекты значительно расширяют известные ранее свойства вицинальных дитиогликолей. Их известная детоксикационная активность использовалась для купирования острых абстинентных состояний, т.е. для лечения людей, поражённых алкоголизмом. Лечение Унитиолом при алкогольном делирии проводится в отношении больных, страдающих алкоголизмом в терминальной стадии заболевания, для которой характерно наличие тяжёлого психического расстройства. Известная антиоксидантная активность также хорошо дополняет новые возможности вицинальных дитиогликолей. Авторами была ранее выявлена способность вицинальных дитиогликолей облегчать тяжесть похмельного состояния бытового уровня, под которым понимались неблагоприятные последствия употребления этанола, наступающие в первые сутки после его употребления. Этот эффект обусловлен активностью вещества в отношении карбонильных соединений (патент RU № 2157647 C1, 2000 г.). В настоящее время на основании вновь обнаруженных в экспериментах эффектов, их теоретического осмысления можно утверждать, что эффекты вицинальных дитиогликолей как активного вещества проявляются при их введении, происходящем в отрыве от факта употребления этанола, например при профилактическом введении за несколько недель (курсовой приём), или дней, или часов до употребления этанола, а также спустя сутки или более после приёма этанола. Это же относится и к другим агентам, обладающим аддиктивным потенциалом. Важно отметить, что нами установлено действие вицинальных дитиогликолей на общие звенья патогенеза зависимостей различной этиологии, не связанных с введением именно этанола, а толь-

ко лишь психоактивного вещества разнородного происхождения.

Таким образом, есть все основания для вывода о синергизме известных свойств вицинальных дитиогликолей с их вышеуказанными свойствами, позволяющими рекомендовать их применение по новому назначению.

Фармацевтическая форма предлагаемых средств может включать формы, пригодные для орального, назального, местного (включая трансбуккальный и сублингвальный) введения через слизистую рта или для введения путём ингаляции. Фармацевтические формы могут представлять собой композиции и быть представлены в виде удобных дискретных дозированных единиц и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Все эти фармацевтические способы включают стадию соединения активного вещества с жидкими носителями или мелко размельчёнными твёрдыми носителями или с обоими при необходимости, а затем, если нужно, формование продукта в желаемой форме.

Фармацевтические формы, подходящие для орального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, капсулы, крахмальные облатки, причём каждая содержит предвзвешенно заданное количество активного ингредиента; или в виде порошков или гранул; или в виде раствора, суспензии или эмульсии. Активный ингредиент может также быть представлен в виде болуса или пасты или быть в чистом виде, т.е. без носителя. Таблетки и капсулы для орального приёма, кроме дополнительных физиологически активных компонентов, могут содержать также общепринятые добавки, такие как связующие вещества, наполнители, смазывающие вещества, разрыхлители, увлажняющие вещества. Таблетки могут быть изготовлены путём прессования или отливки в форме, по выбору, с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены путём прессования в подходящих машинах активного ингредиента в свободно текущей форме, такой как порошок или гранулы, по выбору смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавляющим, смазывающим, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Литые таблетки могут быть приготовлены путём разлива по формам в подходящей машине смеси порошкообразных соединений, смоченной инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в данной области производства. Жидкие оральные препараты могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены: в виде сухих продуктов для смешивания с водой или другим подходящим растворителем перед использованием. Такие жидкие препараты, кроме дополнительно введённых физиологически активных компонентов, также могут содержать общепринятые добавки, такие как суспендирующие агенты, неводные растворители (которые могут включать пищевые масла), вкусовые, ароматические, красящие агенты или консерванты. Перечисленные формы могут по выбору быть изготовлены так, чтобы обеспечить медленное или регулируемое выделение содержащегося в них активного вещества.

Формы для местного введения через слизистую рта, например трансбуккально или сублингвально, включают лепёшки, содержащие активный ингредиент в корригентной основе, такой как углевод, например сахароза, акация или трагакант, и пастилки, содержащие активное вещество в такой основе, как желатин, глицерин, углевод, акация и т.п. Для интраназального введения вышеуказанных активных веществ могут использоваться такие формы, как аэрозоль, или распыляемый порошок, или капли. Капли могут быть составлены на водной или неводной основе, содержащей также один или более диспергирующий агент, солюбилизующие агенты или суспендирующие агенты. Жидкие аэрозоли удобно получать из упаковок под давлением. Для введения путём ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно получать из инсuffляторов, ингаляторных упаковок под давлением или других удобных средств получения аэрозольных спреев. Упаковки, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, двуокись углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением дозировочная единица может быть определена путём обеспечения клапаном для подачи измеренного количества.

Альтернативно, для введения путём ингаляции или инсuffляции веществ по изобретению могут применять форму сухих порошкообразных прописей, например порошкообразная смесь активного вещества и подходящей порошкообразной основы, такой, например, как лактоза, крахмал, тальк. Порошкообразная композиция может быть представлена в форме разовой дозы, например в капсулах, картриджах, желатиновых или пластырных упаковках, из которых порошок может вводиться при помощи ингалятора или инсuffлятора.

Если необходимо, могут быть использованы вышеописанные формы, адаптированные для обеспечения непрерывного выделения активного ингредиента.

Фармацевтические средства по настоящему изобретению могут также содержать один или несколько других активных ингредиентов, добавление которых, как правило, служит усилению действия вещества по изобретению, а также может служить для достижения синергизма действия добавляемых ингредиентов и соединений по настоящему изобретению. Добавляемыми активными ингредиентами могут быть ингредиенты, выбранные из группы, включающей витамин, предшественник витамина, производное витамина, органическую кислоту, производную органической кислоты, липид, физиологически активный пептид, аминокислоту, производное аминокислоты, фермент, производное фермента, предшест-

венник фермента, кофермент, производное кофермента, предшественник кофермента, углеводов, белок и их смесей. Например, благоприятным может быть добавление аминокислот, являющихся нейромедиаторами, таких как глицин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Благоприятно добавление источников ионов металлов, поскольку введение этанола и ряда других ПАВ нарушает водно-электролитный баланс. При этом благоприятно также добавление источников ионов двухвалентных металлов, поскольку некоторые из них, такие как магний, кальций, марганец, играют важную роль в ферментативном катализе и входят в состав коферментов. Дефицит кальция, являющегося модулятором ряда процессов, как указано выше, а также токсическое угнетение его метаболизма ускоряет развитие многих патологических процессов. Благоприятными добавлениями в составе средств по изобретению могут быть также источники липидов, в частности фосфолипидов, например лецитин, гликолипидов, другие гепатопротекторы, в частности витамины, например α -токоферол, их предшественники, их производные, физиологически активные пептиды, например, нейропептиды, а также многие другие известные физиологически активные вещества.

Следует понимать, что кроме ингредиентов, частично перечисленных выше, средства по настоящему изобретению могут включать другие ингредиенты, агенты, обычные для данной области применения и применяемые для той формы средства, о которой конкретно идёт речь. Например, средства для орального введения могут содержать вкусовые или структурообразующие агенты.

Предпочтительными формами с дробными дозировками являются формы, содержащие эффективную дозу активного вещества по изобретению, как изложено далее, или подходящую долю указанной дозы.

Для достижения рекомендованных целей по изобретению вышеуказанное средство, содержащее активный ингредиент в эффективном количестве, может вводиться орально или другим удобным путём в дозе от 0,1 до 250 мг/кг (на один килограмм массы принимающего) в день. Уровень дозы для нормального взрослого человека обычно лежит в пределах от примерно 5 мг до примерно 10 г в день, как правило, ещё в более узких пределах от примерно 50 мг до примерно 2 г в день, наиболее предпочтительно от 100 до 1000 мг в день. Таблетки или другие формы изготовления средства, представленные в виде дискретных единиц, могут для удобства содержать количество, которое является эффективным при такой дозировке, или кратное количество, например единицы, содержащие от 50 до 300 мг, обычно около 100-250 мг.

Средство по изобретению предпочтительно вводится орально, при этом точное количество средства, соответственно дозы вещества, следует принимать в соответствии с инструкцией по применению или рекомендациями специалиста. Однако фактически используемая доза будет зависеть от многих факторов, включая пол, возраст, массу тела, факторы риска, сопутствующие условиям приёма алкоголя и/или ПАВ, соматические и психоневрологические особенности индивида, и пр. Факторы этого же плана должны приниматься во внимание при определении времени введения и продолжительности (частоты) введения средства. Средство может быть рекомендовано к введению в виде курса, оно может назначаться перед употреблением алкогольного напитка и/или ПАВ, или через определённый промежуток времени после употребления, или до и после употребления, или в других сочетаниях с употреблением этанола или ПАВ. При этом как перечисленные, так и другие возможные варианты, регламентирующие связь во времени между моментом (или моментами) введения средства и моментом (моментами) употребления этанола и/или ПАВ, могут частично сочетаться между собой.

Приводимые ниже примеры иллюстрируют суть изобретения, но не ограничивают объем формулы изобретения.

Пример 1. Таблетки Унитиола.

Смешивают 25 г Унитиола (субстанции в порошке), 5 г лактозы, 10 г аэросила, 30 г крахмала, 5 г натрия гликолята крахмала, 5 г магния стеариновокислого, 1 г пантотената кальция, 7 г фолиевой кислоты, 7 г аскорбиновой кислоты, смесь увлажняют, тщательно перемешивают, гомогенизируют и таблетуют, получая таблетки по 0,5 г.

Состав таблеток	мас.%	мг
Унитиол	30	150
Лактоза	5	25
Аэросил	10	50
Крахмал кукурузный	30	150

Натрия гликолят крахмал	5	25
Стеарат магния	5	25
Пантотенат кальция	1	5
Фолиевая кислота	7	35
Аскорбиновая кислота	7	35
Увлажняющий агент	остальное	

Пример 2.

Быстрорастворимые капсулы, заполненные гранулами, содержащими:

Дикалтол	50 мг
Сукцимер	50 мг
Унитиол	100 мг
Янтарная кислота	100 мг
Кальция цитрат	100 мг
Лецитин	50 мг
Окись магния	50 мг
Пиридоксина гидрохлорид	20 мг

Гранулы получены по известной в фармации технологии.

Возможность использования по вышеуказанным назначениям была испытана на лабораторных животных и в клинической практике на добровольцах. Исследование профилактических и протекторных свойств вицинальных дитиогликолей (на примере Унитиола) было проведено по инициативе авторов совместно с Национальным научным центром наркологии Минздрава РФ и Московским научно-профилактическим центром профилактики наркоманий Комитета здравоохранения города Москвы.

Пример 3.

Экспериментальная часть работы выполнена на крысах-самцах линии Wistar-100 с исходной массой 150-250 г. Животных содержали в условиях искусственного освещения (12 ч в сутки) и постоянного доступа к стандартному комбинированному корму и воде. Каждая группа животных состояла из 10 особей.

Для моделирования острой интоксикации наркотическими анальгетиками крысам однократно интраперитонеально вводили морфина гидрохлорид в дозе 25 мг/кг массы тела.

Хроническую интоксикацию наркотиками моделировали введением животным интраперитонеально морфина гидрохлорида в течение 7 дней в равномерно возрастающих дозах от 10 до 70 мг/кг массы животного. Контрольным группам (КГ) животных вводили физиологический раствор в тех же объемах.

Через 20 мин после введения животным наркотиков как в условиях острого эксперимента, так и при хроническом опыте, животные первой опытной группы (ОГ-1) получали Унитиол перорально в желатиновой капсуле (15 мг/кг массы тела). Декапитировали животных через 2,5 ч после острого введения или - в условиях хронического эксперимента - после последнего введения морфина (7-й день хронического эксперимента).

Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали путем предоставления животным свободного доступа к 12% раствору этанола (единственному источнику жидкости) в течение 30 дней. Часть животных (первая опытная группа - ОГ-1), наряду с раствором этанола получила однократно в конце эксперимента Унитиол в количестве 25 мг/кг массы животного, вторая часть животных (вторая опытная группа - ОГ-2) получила вместо Унитиола пустую капсулу. Контрольная группа в качестве источника жидкости имела в свободном доступе питьевую воду.

Результаты эксперимента на животных показали, что концентрация конечных продуктов перекисного окисления липидов - ТБК-положительных (по тесту с тиобарбитуровой кислотой) соединений в плазме крови как хронически морфинизированных, так и хронически алкоголизированных, принимает значения, достоверно отличающиеся от аналогичной группы без применения Унитиола в сторону снижения. Содержание основных эндогенных антиоксидантов - витаминов Е, А, SH-групп при этом, т.е. при оральной введении Унитиола, сохранялось на уровне, близком к значениям в контрольной группе.

На фиг. 1 представлены данные в виде столбцов, характеризующие уровни перекисей липидов в каждой экспериментальной группе животных при острой интоксикации морфином.

На фиг. 2 представлены данные об измерениях уровней витаминов Е и А в плазме крови крыс каждой группы в опыте по хронической интоксикации морфином. Сравнение уровней для всех трёх групп животных показывает, что резкое снижение уровня витаминов А и Е произошло у животных, получавших только морфин и пустую капсулу. Животные, получавшие Унитиол наряду с морфином, сохранили среднее значение витамина Е и А на уровне значений в контрольной группе. Такая же картина наблюдалась в изменениях других эндогенных антиоксидантов.

Активность ферментов, характеризующих повреждения мембран гепатоцитов (АЛТ - Аланинами-

нотрансфераза, АСТ - Аспаратаминотрансфераза), также оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе (без применения Унитиола). Измерения активности Аланинаминотрансферазы в гомогенатах печени крыс в эксперименте при хронической интоксикации морфином показали, что активность АЛТ крыс, получавших Унитиол параллельно с морфином, вдвое ниже, чем у животных, получавших морфин и пустую капсулу.

В другом фрагменте эксперимента по хроническому введению этанола изучалось различие между путями введения Унитиола. Одна группа хронически алкоголизованных крыс получила однократно Унитиол в капсуле *per os*, а другая получила однократно такую же дозу Унитиола (25 мг/кг массы) инъекционно. Декапитировали животных через 2,5 ч после введения Унитиола. По гомогенатам ткани печени проводили сравнительное изучение содержания перекисей липидов (ТБК-положительных продуктов), триглицеридов, активностей ферментов-аминотрансфераз АЛТ, АСТ. Для унификации сравнения по каждому показателю за 100% принимали уровень показателя для группы животных, получивших Унитиол *per os*.

На фиг. 3 представлены графические данные сравнения этих показателей. Данные показывают, что оральное введение Унитиола даёт существенно лучшие значения биохимических параметров, характеризующих степень токсического воздействия этанола на ткань печени, чем инъекционное введение. Эти различия статистически значимы.

Вторым фрагментом исследования профилактических, протекторных и антитоксических свойств Унитиола явилось изучение его влияния при приеме *per os* на состояние добровольцев после приема слабоалкогольного напитка (пива).

Пример 4.

Для эксперимента на добровольцах были созданы 3 группы: одна контрольная и две опытные. В эксперименте участвовали взрослые добровольцы обоего пола, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний и не злоупотребляющие алкогольными напитками. Эксперимент продолжался две недели. Алкогольная интоксикация создавалась регулярным (в течение 2 недель) ежедневным приёмом 1 л низкосортного пива, имеющего большое количество альдегидов, дополнительный приём испытуемыми алкогольных напитков не ограничивался. В течение первой недели первая опытная группа (ОГ-1) получала вечером алкогольную нагрузку, утром - Унитиол в количестве 250 мг перорально в виде водного раствора. В течение второй недели вместо раствора Унитиола первая опытная группа получала утром 250 мл питьевой воды, вечерняя алкогольная нагрузка сохранялась. Вторая опытная группа (ОГ-2), наоборот, при аналогичной вечерней алкогольной нагрузке получала утром 250 мл воды в первую неделю эксперимента, а раствор Унитиола утром в течение второй недели. Такой план эксперимента позволял выявить профилактические возможности Унитиола при достаточно высоком уровне токсической алкогольной нагрузки. Испытуемые находились под ежедневным медицинским контролем. Также проводились биохимические исследования биологических жидкостей испытуемых для оценки скорости перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния системы эндогенной антиоксидантной резистентности организма. Измерялись концентрации продуктов ПОЛ (ТБК-тест) - малонового диальдегида (МДА), уровень витаминов Е и А, SH-групп, урата, а также активность ферментов-маркеров патологии печени (АЛТ, АСТ) и триглицеридов.

В испытаниях обнаружено, что пероральное употребление унитиола на фоне абстиненции снимает субъективное ощущение абстиненции через 8-10 мин после приёма препарата. Приём питьевой воды состояние не облегчал. Объективные биохимические показатели также свидетельствуют о воздействии препарата на испытуемых. Статистически значимые различия между одними и теми же показателями на фоне алкогольной интоксикации без приёма препарата и при его употреблении отмечены для всех участников испытаний. Для статистической обработки данных применялись непараметрические статистические методы.

Все биохимические показатели, измеряемые в испытаниях, для участников опытных групп статистически значимо ухудшались при приёме алкоголя без Унитиола. В первой опытной группе приём на первой неделе унитиола на фоне вечернего употребления алкоголя не приводил к ухудшению биохимических показателей, зато на второй неделе, когда приём препарата заменялся приёмом воды, показатели статистически значимо ухудшались. Недельный приём алкоголя с последующим недельным приёмом алкоголя и Унитиола (ОГ-2) приводил к восстановлению первоначального (базового) уровня биохимических показателей испытуемых.

На фиг. 4 приведены данные по МДА для обеих групп испытуемых. Измерения проводились по моче каждые 2 дня в течение двух недель эксперимента.

На фиг. 5 представлены данные по уровням активности измерявшихся аминотрансфераз (на примере АСТ) для обеих групп испытуемых. Измерения проведены трижды: в начале испытаний, через неделю, через 2 недели после начала опыта.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о системном профилактическом воздействии Унитиола, проявляющемся в блокировании развития синдрома отмены, ингибировании и даже блокировании токсического воздействия на паренхиму печени, блокировании перекисных процессов окисления и, следовательно, предупреждении развития процессов токсического воздействия этанола.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение по меньшей мере одного вицинального дитиогликоля общей формулы



в которой под R_1 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-SO₃H);

под R_2 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-OH), или (-CH₂-COOH), или (-CH₂-SO₃H), или (-CH₂-O-CH₂-SO₃H), или соли их производных, содержащие солеобразующие группы (-OH), или (-COOH), или (-SO₃H), в форме, пригодной для перорального или назального введения, для предупреждения возникновения и/или предупреждения развития и/или снижения скорости развития патологических процессов, вызываемых употреблением алкогольсодержащих напитков и/или веществ, обладающих аддитивным потенциалом.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что веществом, обладающим аддитивным потенциалом, является наркотическое средство.

3. Применение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что по меньшей мере один вицинальный дитиогликоль общей формулы (1) применяется для достижения хотя бы одного эффекта, выбранного из группы, включающей

- уменьшение скорости формирования зависимости;
- уменьшение скорости формирования синдрома отмены;
- блокирование или ингибирование соматовегетативных симптомов абстинентного синдрома;
- блокирование или ингибирование психоневрологических симптомов абстинентного синдрома;
- блокирование или ингибирование формирования патологического влечения к алкоголю и/или ПАВ;
- блокирование или ингибирование формирования симптома утраты количественного контроля;
- торможение развития толерантности;
- торможение развития органических патологий на фоне высокой толерантности;
- торможение развития соматоневрологических расстройств на фоне высокой толерантности;
- торможение развития вегетативно-сосудистых, вегетативно-астенических расстройств на фоне высокой толерантности;
- торможение развития психопатоподобных или психических расстройств на фоне высокой толерантности;
- снижение подкрепляющих свойств этанола и/или других употребляемых ПАВ;
- снижение скорости развития органических патологий, в частности патологий мозга, печени, миокарда;
- снижение скорости развития соматоневрологических нарушений;
- торможение развития психопатоподобных или психических расстройств;
- уменьшение скорости снижения когнитивно-мнестических функций, в частности предупреждение появления алкогольной амнезии.

4. Применение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что в применяемой форме, пригодной для перорального или назального введения, вместе с указанным вицинальным дитиогликолем общей формулы (1) содержится также фармацевтически приемлемый носитель.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанный носитель включает вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из связывающего агента, наполнителя, смазывающего вещества, дезинтегранта, смачивающего агента, инертного растворителя, поверхностно-активного агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, эмульгирующего агента, пищевого масла, вкусового, ароматического вещества, пищевого красителя или их смесей.

6. Применение по п.4, отличающееся тем, что применяемая форма выполнена в форме, пригодной для местного введения через слизистую полости рта, при этом вышеуказанный носитель включает ингредиент, выбранный из группы, состоящей из вкусового агента, углевода, акации, трагаканта, желатина, глицерина и их смесей.

7. Применение по п.4, отличающееся тем, что применяемая форма выполнена в форме, пригодной для назального введения, при этом вышеуказанный носитель включает ингредиент, выбранный из группы, состоящей из диспергирующего агента, солюбилизующего агента, суспендирующего агента или их смесей.

8. Применение по п.4, отличающееся тем, что применяемая форма выполнена в форме, пригодной для введения путём ингаляции, при этом вышеуказанный носитель включает пропеллент.

9. Применение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что в применяемой форме количество вицинального дитиогликоля общей формулы (1) составляет примерно от 5 мг до примерно 10 г в день.

10. Применение по п.9, отличающееся тем, что указанное количество составляет примерно от 50 мг до примерно 2 г в день.

11. Применение по п.10, отличающееся тем, что указанное количество составляет примерно от 100 до примерно 1000 мг в день.

12. Применение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что применяемая форма дополнительно содержит по меньшей мере один источник ионов металла.

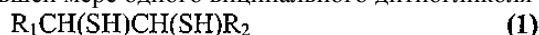
13. Применение по п.12, отличающееся тем, что указанный источник ионов металла включён для поддержания водно-электролитного баланса и/или нормального уровня ферментативной активности и/или систем нейрорегуляции и передачи возбуждения или торможения.

14. Применение по п.12, отличающееся тем, что указанным металлом является двухвалентный металл, такой как кальций, магний, марганец и др.

15. Применение по любому из пп.1-14, отличающееся тем, что применяемая форма дополнительно содержит по меньшей мере один ингредиент, выбранный из группы, состоящей из витамина, предшественника витамина, производного витамина, органической кислоты, производного органической кислоты, липида, физиологически активного пептида, аминокислоты, производного аминокислоты, фермента, производного фермента, предшественника фермента, кофермента, производного кофермента, предшественника кофермента, углевода, белка и их смесей.

16. Применение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что применяемая форма предназначена для профилактических или лечебно-профилактических целей при состоянии, при котором возможно возникновение или развитие алкоголизма и/или зависимости от психоактивных веществ.

17. Применение по меньшей мере одного вицинального дитиогликоля общей формулы



в которой под R_1 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-SO₃H);

под R_2 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-OH), или (-CH₂-COOH), или (-CH₂-SO₃H), или (-CH₂-O-CH₂-SO₃H), или соли их производных, содержащие солеобразующие группы (-OH), или (-COOH), или (-SO₃H), для приготовления лекарственных средств, пригодных для перорального или назального введения, предназначенных для блокирования, и/или предупреждения развития, и/или снижения скорости развития патологических процессов, вызываемых употреблением алкогольсодержащих напитков и/или веществ, обладающих аддитивным потенциалом.

18. Применение указанных соединений по п.17, отличающееся тем, что они применяются для достижения по меньшей мере одного эффекта, выбранного из группы, включающей

уменьшение скорости формирования зависимости;

уменьшение скорости формирования синдрома отмены;

блокирование или ингибирование соматовегетативных симптомов абстинентного синдрома;

блокирование или ингибирование психоневрологических симптомов абстинентного синдрома;

блокирование или ингибирование формирования патологического влечения к алкоголю и/или ПАВ;

блокирование или ингибирование формирования симптома утраты количественного контроля;

торможение развития толерантности;

торможение развития органических патологий на фоне высокой толерантности;

торможение развития соматоневрологических расстройств на фоне высокой толерантности;

торможение развития вегетативно-сосудистых, вегетативно-астенических расстройств на фоне высокой толерантности;

торможение развития психопатоподобных или психических расстройств на фоне высокой толерантности;

снижение подкрепляющих свойств этанола и/или других употребляемых ПАВ;

снижение скорости развития органических патологий, в частности патологий мозга, печени, миокарда;

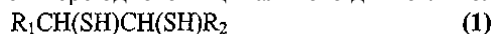
снижение скорости развития соматоневрологических нарушений;

торможение развития психопатоподобных или психических расстройств;

уменьшение скорости снижения когнитивно-мнестических функций, в частности предупреждение появления алкогольной амнезии.

19. Применение по п.17 или 18, при котором вицинальный дитиогликоль представляет собой Унитиол.

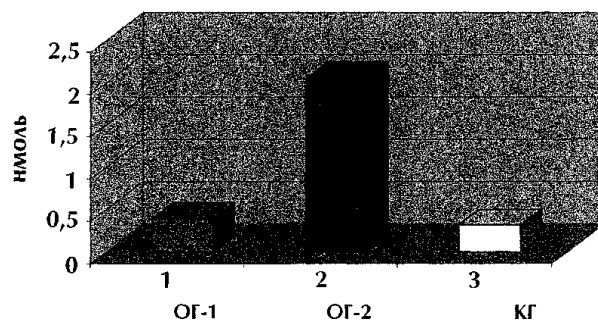
20. Применение по меньшей мере одного вицинального дитиогликоля общей формулы



в которой под R_1 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-SO₃H);

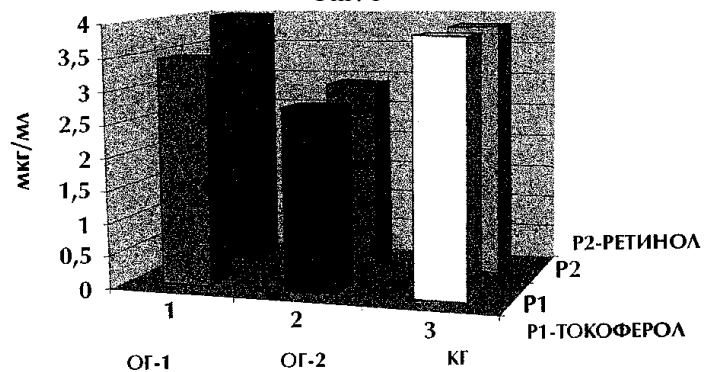
под R_2 могут быть обозначены радикалы (-H), или (-COOH), или (-OH), или (-CH₂-COOH), или (-CH₂-SO₃H), или (-CH₂-O-CH₂-SO₃H), или соли их производных, содержащие солеобразующие группы (-OH), или (-COOH), или (-SO₃H), в качестве агента, предупреждающего возникновение или развитие алкоголизма и/или зависимости от приёма веществ, обладающих аддитивным потенциалом.

21. Применение по п.20, при котором вицинальный дитиогликоль представляет собой Унитиол.



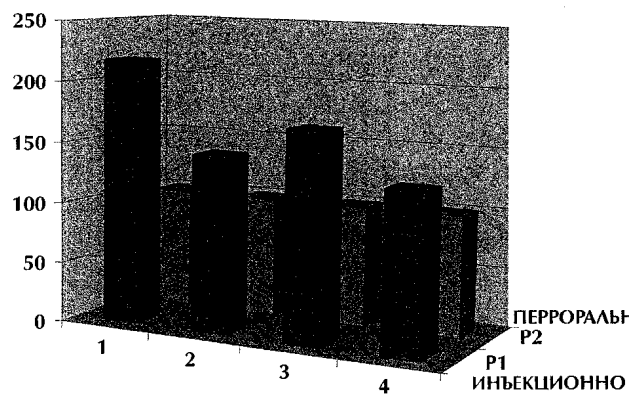
НОМЕРА ГРУПП

Фиг. 1



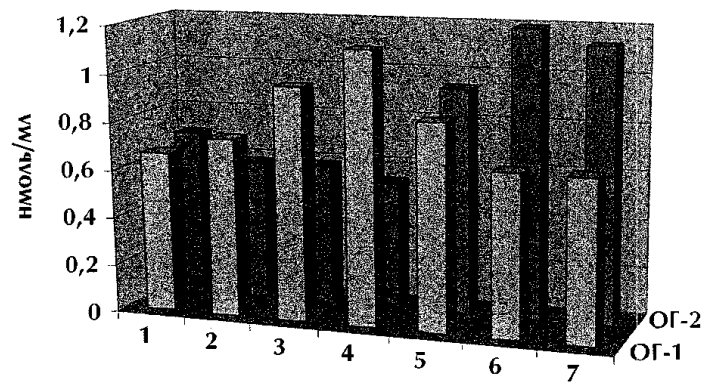
НОМЕРА ГРУПП

Фиг. 2



- 1 - ТБК-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ
 2 - ТРИГЛИЦЕРИДЫ
 3 - АКТИВНОСТЬ АСТ
 4 - АКТИВНОСТЬ АЛТ

Фиг. 3



НОМЕРА ИЗМЕРЕНИЙ

Фиг. 4

