



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88640** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61P 29/00
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12108	(72) Винахідник(и): Звягінцева Тетяна Володимирівна (UA), Киричок Людмила Трохимівна (UA), Кальчук Роман Олегович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.10.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2014	(73) Власник(и): Звягінцева Тетяна Володимирівна, вул. Новгородська, 22, кв. 27, м. Харків, 61145 (UA), Киричок Людмила Трохимівна, пр. Леніна, 19-а, кв. 41, м. Харків, 61166 (UA), Кальчук Роман Олегович, вул. Гризодубової, 23-в, м. Харків, 61107 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ТІОЦЕТАМУ ЯК ЗАСОБУ КОРЕКЦІЇ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

(57) Реферат:

Застосування комбінованого препарату тіоцетаму як засобу корекції запальних процесів слизової оболонки порожнини рота.

U
UA 88640

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології, стоматології і може бути використана при лікуванні запалення слизової оболонки порожнини рота у людей та інших ссавців.

Запальна патологія слизової оболонки порожнини рота (СОПР) широко поширена в Україні та світі. Захворювання пародонта залишаються найрозповсюдженішими стоматологічними захворюваннями в світі, складаючи до 60-65 % в різних вікових групах [1].

Стандартними засобами лікування запалення СОПР є нестероїдні протизапальні препарати та антимікробні засоби. Проте стоматологічні захворювання обумовлюються не виключно місцевими чинниками екзогенного характеру, а також загальним станом організму, який, у свою чергу, викликаний порушенням функцій різних органів і систем. Дійсно, до теперішнього часу накопичено переконливі дані, що свідчать про тісний зв'язок стоматологічної патології із загальним станом організму [2]. В свою чергу, хвороба пародонта часто набуває хронічного перебігу, приводячи до серйозних порушень травлення, змін в системі імунітету, обумовлює загальносоматичну патологію або впливає на її перебіг, погіршує якість життя пацієнтів, їх емоційний стан [3].

Окрім стресової обумовленості стоматологічної патології слід мати на увазі також той факт, що процедура санації порожнини рота, через яку проходить практично кожний, сама по собі викликає емоціональне напруження, здатне не тільки негативно впливати на перебіг стоматологічної патології, але й спровокувати небезпечні нестоматологічні ускладнення [4].

З широкої гами медико-біологічних проблем стресу найактуальнішою і найменш розв'язаною є вивчення можливостей його корекції. Одним із способів досягнення цього є застосування фармакологічних засобів [5].

Відомий спосіб фармакотерапевтичної корекції стресових розладів в стоматології [6], проте, окрім узагальнюючої декларації застосування седативних, анальгетичних та антиоксидантних препаратів, він нічого конкретного не вносить у практичну діяльність.

Сьогодні існує невизначеність у аспекті застосування стреспротекторів та метаболічних препаратів як засобів оптимізації лікування запалення слизової оболонки порожнини рота.

Виправданим є застосування метаболічних препаратів [7], хоча антистресовий їх ефект не завжди достатній.

Ноотропні препарати відносять до засобів проти стресової дії через їх властивість зберігати дієздатність організму шляхом підвищення порогу психофізіологічної стійкості, переводу пасивної форми адаптації в активну [8]. Стреспротективну дію ноотропів пов'язують з центральними та периферичними механізмами. Центральні механізми полягають у зміні активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатoadреналової систем і є проявами швидкої (неспецифічної) дії ноотропів, що має анксиолітичний компонент. Периферичні механізми, не менш важливі для реалізації стреспротекторної дії, пов'язані із впливом на активність антиоксидантних ферментів і оптимізацією енергетичного обміну [9]. Ноотропи є однією з найбільш безпечних груп не тільки серед нейротропних препаратів, але й у фармакології в цілому [10].

Класичним представником ноотропних препаратів є пірацетам, який залишається не тільки родоначальником, але й "золотим стандартом" засобів ноотропної дії. Відомо чимало способів застосування пірацетаму у таблетованих формах [11, 12], розчинах для ін'єкцій [13], навіть розчинах для перорального застосування [14]. Проте існують повідомлення, що в умовах клінічного застосування, зокрема при стресогенних станах, пірацетаму не рідко не вистачає структурно-функціональної чи регіональної специфічності дії, зокрема судинного компонента [10]. Це обумовлює доцільність використання комбінацій даного препарату із іншими засобами, які б доповнили його антистресові адаптаційні ефекти [15].

Так, запропоновано комбінацію пірацетаму з бурштиною кислотою [16]. Бурштинова кислота обумовлює додатковий метаболічний ефект, проте він недостатньо виразний в умовах запального процесу у слизовій оболонці порожнини рота.

Запропоновано комбінацію пірацетаму із вазотропним препаратом вінпоцетином [17]. Через переважно системний характер дії такий лікарський засіб не є оптимальним для застосування щодо стоматологічної патології.

Існує досвід комбінування пірацетаму з церебропротейнами [18], вітамінами [19] тощо.

Відомі також екзотичні пропозиції комбінувати в стоматологічній практиці застосування пірацетаму з гіпербаричною оксигенацією й антипаркінсонічними засобами [20], опромінення електромагнітними хвилями терагерцового діапазону [21] тощо. Їх ефективність остаточно не доведено, що й стримує практичне застосування.

Виходячи з того, що спільною патогенетичною ланкою захворювань запального й емоційно-стресового генезу є так званий оксидативний стрес, що виникає внаслідок порушення рівноваги

між про- та антиоксидацією в бік переважання процесів перекисного окиснення ліпідів, перспективними антистресовими засобами вважають антиоксиданти та антигіпоксанти [22].

Особливий інтерес представляють препарати з полікомпонентною фармакологічною дією, зокрема тіотриазолін, в якому антиоксидантний ефект поєднується з протиішемичним, кардіопротекторним, протиаритмічним, антиамнестичним, гепатозахисним, протизапальним, протиалергічним, ранозагоювальним, антиліпідемічним, антигіпертензивним, антигіпоксичним і нарешті стреспротекторним ефектами [23]. Усі вищенаведені відомості дозволяють характеризувати тіотриазолін як перспективний препарат для застосування при стресогенних станах, особливо в умовах запального процесу в стоматології.

Одним з найперспективніших є застосування комбінованих препаратів на основі речовин ноотропної та метаболічної дії [24, 25]. Важливим є пропорційне відношення препаратів [26]. Вдало поєднує їх властивості препарат тіоцетам, що містить тіотриазолін та пірацетам у пропорції 1:4. Фармакологічний ефект тіоцетаму обумовлений взаємопотенціювальною дією інгредієнтів.

Способом лікування запалення СОПР, найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, і вибраним за прототип, є місцеве застосування тіотриазоліну [27]. В цьому способі виправдано використовується тіотриазолін як потужний метаболотропний препарат, проте відсутні дані про вплив на загальну ланку патогенезу запалення СОПР.

Задача корисної моделі є розширення арсеналу засобів та підвищення ефективності лікування запалення СОПР.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування комбінованого препарату загальної антистресової дії тіоцетаму в комплексному лікуванні запальних захворювань СОПР.

Тіоцетам застосовують у середніх терапевтичних дозах перорально (пірацетаму 0,2-0,4 г, тіотриазоліну 0,05-0,1 г три рази на добу за 30 хвилин до прийняття їжі) чи парентерально (пірацетаму 100 мг/мл, тіотриазоліну 25 мг/мл внутрішньом'язово чи внутрішньовенно крапельно один раз на добу), курс лікування - 2-3 тижні.

Технічний ефект корисної моделі, а саме - підвищення ефективності лікування запальних захворювань СОПР забезпечується шляхом вдалої комбінації ноотропного та метаболотропного препаратів. Це дозволяє одночасно нівелювати стресогенний вплив і скоригувати місцеві метаболічні розлади, притаманні запаленню.

Спосіб виконують наступним чином.

Особі із запаленням слизової оболонки порожнини рота у комплексній терапії застосовують комбінований препарат тіоцетам у середній терапевтичній дозі перорально (250 мг/кг у шлунок раз на добу), курс лікування - до ліквідації запалення під контролем загального психоемоційного статусу та стану слизової оболонки порожнини рота.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад. З метою експериментальної оцінки ефективності застосування антистресових лікарських препаратів нейрометаболічної дії при штучно індукованому запальному процесі у СОПР на фоні іммобілізаційного стресу проведено дослід на п'яти співставляваних за вихідними показниками групах безпородних шурів-самців віком 3 місяці з масою тіла 150-250 г. Антистресову активність вивчали на моделі запалення СОПР, яке викликали 5-хвилинним втиранням під тіопенталовим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) 4 % розчину їдкого натру в щелепно-альвеолярну складку у шурів на рівні різців і порівнювали з показниками нейрогормональної, метаболічної, центральної нервової та серцево-судинної систем при гострому іммобілізаційному стресі, який відтворювався в клітках-пеналах протягом 20 годин.

В першій групі після моделювання запалення на фоні стресу з лікувальною метою застосовували пірацетам 200 мг/кг, в другій - тіотриазолін 50 мг/кг, в третій - тіоцетам 250 мг/кг, четверта група являла собою моделювання іммобілізаційного стресу, п'ята група - інтактний контроль без лікування.

За даними спостереження з'ясовано, що введення тіоцетаму зменшує виразність візуальних та об'єктивних ознак запалення СОПР (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив тіоцетаму на стан СОПР у щурів при запаленні порівняно з іммобілізацією

Показники	Інтактний контроль	Іммобілізація	Запалення	Тіоцетам
Місцеві ознаки, бали	0	3,0±0*	1,7±0,21*	1,0±0***
Температура місцева, °C	36,7±0,1	37,0±0,15	37,4±0,06*	36,7±0,09*
Температура тіла, °C	36,6±0,08	37,3±0,08*	37,2±0,07*	37,0±0,08*
Лейкоцити крові, $\times 10^6$ /л	3,9±0,21	3,93±0,13	4,78±0,36*	4,02±0,21

Примітка: В цій та наступних таблицях * - $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем; ** - $p < 0,05$ порівняно із запаленням

- 5 Хімічне подразнення СОПР супроводжується виникненням в ній метаболічних порушень щодо процесів ПОЛ і АОЗ, притаманних також й іммобілізаційному стресу. В цих умовах тіоцетам відновлює окиснювальну рівновагу в тканині СОПР, не впливає на активність α -амілази та зберігає запаси глікогену (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив тіоцетаму на функціональний стан СОПР щурів при запаленні порівняно з іммобілізацією

Показники	Інтактний контроль	Іммобілізація	Запалення	Тіоцетам
ДК, ммоль/г	13,5±0,7	14,3±1,16	22,8±1,15*	15,1±0,73*
МДА, мкмоль/г	7,58±0,18	9,68±0,92*	12,35±0,78*	5,74±0,15***
СОД, у.о.	5,06±0,15	4,10±0,25*	3,68±0,21*	4,99±0,14**
КЛ, у.о.	3,65±0,18	2,34±0,3	2,15±0,14*	3,71±0,13**
NO (сум.), мкмоль/г	20,6±1,39	40,8±1,16*	52,5±1,51*	30,2±1,99***
SH-гр., мкмоль/г	5,68±0,22	4,21±0,18*	3,34±0,23*	6,07±0,17**
α -амілаза крові, О/л	71,8±2,51	103,6±3,93*	72,3±2,51	71,70±1,38
Глікоген, мг/г	29,9±2,20	20,3±1,04*	34,4±0,58	35,4±1,62*

- 10 Антистресова дія тіоцетаму відбивається не тільки на стані СОПР, але й на регулюючих (нейрогормональній та метаболічній) й виконавчих (ЦНС, ССС) систем, найбільш чутливих до стресу.

- 15 З боку гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (табл. 3) тіоцетам запобігає зменшенню клітинних форм у лімфоїдних органах, завдяки чому вагові коефіцієнти (ВК) тимусу і селезінки зберігаються на рівні інтактного контролю. Гіпертрофія наднирників залишається, але супроводжується нормалізацією рівня аскорбінової кислоти (АК). Кортикостерон в крові та трофіка слизової оболонки шлунка (СОШ) не відновлюються.

Таблиця 3

Вплив тіоцетаму на показники нейрогормональної регуляції у щурів при запаленні порівняно з іммобілізацією

Показники	Інтактний контроль	Іммобілізація	Запалення	Тіоцетам
ВК тимусу, %	0,146±0,009	0,119±0,003*	0,123±0,01	0,140±0,01**
ВК прав. наднирн., %	0,019±0,001	0,027±0,002*	0,021±0,001	0,023±0,002*
ВК лів. наднирн., %	0,020±0,001	0,025±0,002*	0,021±0,001	0,024±0,003
ВК селезінки, %	0,539±0,013	0,303±0,020*	0,535±0,017	0,498±0,016
АК надн., мг %	410,0±13,1	305,2±13,02*	303,8±13,0*	390,0±6,59**
Кортикостерон крові, нмоль/л	44,5±0,76	85,5±0,30*	56,2±0,94*	60,8±1,27***
Еозинофіли, $\times 10^6$ /л	218,2±6,82	61,8±2,55*	182,2±4,92*	154,2±2,64***
Стан СОШ, бали	0	1,5±0,34*	0,7±0,42	1,0±0,63*

Під впливом тіоцетаму практично відновлюється в організмі щурів про- та антиоксидантна рівновага, порушена на тлі як запалення, так і іммобілізації.

Тіоцетам проявляє стреспротекторні властивості також і по відношенню до виконавчих систем: зберігається підвищеною збудливість ЦНС, за даними СПП, та рухова й емоційна (грумінг) активність щурів у "відкритому полі". На рівні інтактного контролю функціонує й серцево-судинна система. Збільшений в умовах запалення та стресу зубець Т на ЕКГ при введенні тіоцетаму залишається на вихідному рівні ($p > 0,05$).

Таким чином, доведено, що при застосуванні заявленого засобу досягнуто більш ефективного, ніж у препараті порівняння, нівелювання проявів запальної реакції слизової оболонки порожнини рота.

Джерела інформації:

1. Орехова Л.Ю. Воспалительные заболевания пародонта и качество жизни / Л.Ю. Орехова, М.Я. Левин, М.М. Плужникова. - СПб.: Эскулап, 2004. - 160 с.

2. Горбачева И.А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Стоматология. - 2001. - № 1. - С. 26-34.

3. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т.Г. Вознесенская // Здоров'я України. - 2006. - № 23/1. - С. 50-51.

4. Амосова В.С. Сучасний стан проблеми етіопатогенезу захворювань тканин пародонта пацієнтів, працюючих в екстремальних умовах / В.С. Амосова // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2010. - № 4. - С. 195-197.

5. Киричек Л.Т. Перспективы клинического применения стресспротекторов // Л.Т. Киричек, Е.Г. Дубенко, А.В. Перепелица [и др.] // Международный медицинский журнал. - 2009. - № 3. - С. 116-119.

6. Пат. 18960, UA, МПК А61С 19/08. Спосіб зниження стресових реакцій у стоматологічній практиці / Рекова Л.П. (UA). № u200607208; заявл. 29.06.2006; опубл. 15.11.2006, Бюл. № 11.

7. Пат. 92959, UA, МПК А61Р 39/00. Антиоксидант для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних із окислювальним стресом, що містить комплекс катіона металу з рутином та аскорбіновою кислотою / Гітлін І.Г. (RU). № a200901707; заявл. 27.07.2007; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

8. Воронина Т.А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2007. - Т. 70, № 4. - С. 44-58.

9. Современные ноотропные препараты: классификация, механизм действия, перспективы применения / И.Ф. Беленичев, Д.А. Середа, Ю.К. Дейниченко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. - 2010. - № 5. - С. 122-126.

10. Бурчинский С.Г. Побочные эффекты ноотропных средств и проблема безопасности в нейротоксикологии / С.Г. Бурчинский // Семейная медицина. - 2009. - № 1. - С. 56-59.

11. Пат. 2205631, RU, МПК А61К9/20, А61К31/4015, А61Р25/28. Ноотропное средство "ноотобрил" в форме таблеток / Жаров О.В., Новиков С.В., Устинова Т.А. (RU); Закрытое акционерное общество "Брынцалов-А" (RU). № 2002116241/14; заявл. 19.06.2002; опубл. 10.06.2003.

12. Пат. 102018683, CN, МПК А61К9/46. Effervescent tablet containing piracetam / Gu X. (CN); Zhangjiagang City Hualing Chemical Machinery Co., Ltd. (CN). № 201010593178; заявл. 17.12.2010; опубл. 20.04.2011.

13. Пат. 2224514, RU, МПК А61К31/4015, А61К9/08, А61Р25/00. Ноотропное средство "ноотобрил" в форме раствора для инъекций / Жаров О.В., Новиков С.В., Устинова Т.А. (RU); Закрытое акционерное общество "Брынцалов - А" (RU). № 2002111826/15; заявл. 20.11.2003; опубл. 27.02.2004.

14. Пат. 102008430, CN, МПК А61К9/00, А61К31/40, А23L1/29, А61Р9/10, А61Р25/00. Piracetam-containing oral liquid / Gu X. (CN); Zhangjiagang City Hualing Chemical Machinery Co., Ltd. (CN). № 201010593150; заявл. 17.12.2010; опубл. 13.04.2011.

15. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции // Экспериментальная и клиническая фармакология / Р.У. Островская - 2003. - № 2. - С. 32-37.

16. Пат. 38933, UA, МПК А61К9/20, А61К31/185, А61К31/045. Медикаментозний засіб на основі пірацетаму ("сукцетам") / Лелека М.В., Дем'яненко В.В., Фретова М.О. Кліщ І.М. (UA); Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського (UA). № u200810432; заявл. 15.08.2008; опубл. 26.01.2009, Бюл. № 2.

17. Пат. 2359669, RU, МПК А61К31/4015, А61К31/4375, А61К9/08, А61Р9/08. Фармацевтическая композиция в форме раствора для инъекций, обладающая церебровасодилатирующей и ноотропной активностью, и способ ее получения / Кокеладзе М.Р.

(RU); Закрытое акционерное общество "Канонфарма продакшн" (RU). № 2007138661/15; заявл. 17.10.2007; опубл. 27.06.2009.

18. Пат. 1634551, CN, МПК A61K38/01. Compound piracetam and cerebroprotein hydrolysate medicine preparation and method for preparing the same / Cui X. (CN). № 200410087650; заявл. 24.11.2004; опубл. 06.07.2005.; Пат. 1846783, CN, МПК A61K38/01. Compound piracetam-cerebral protein hydrolysate capsule and its prepn / He Y. (CN). № 200510046181; заявл. 05.04.2005; опубл. 18.10.2006.

19. Пат. 1663563, CN, МПК A61K31/352. Compound troxerutin and piracetam formulation and application thereof/ EY., Cai J. (CN); Beijing Fu Kang Ren Bio-pharm Tech Co., Ltd. (CN) № 200510005379; заявл. 04.02.2005; опубл. 07.09.2005.

20. Заяв. 2008114998/14, RU, МПК A61K31/4453. Способ лечения пародонтита-способ иорданишвили / Иорданишвили А.К., Васильева Л.В. (RU); Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (RU); заявл. 16.04.2008; опубл. 27.10.2009.

21. Пат. 2396993, RU, МПК A61N5/02. Способ снижения концентрации катехоламинов в крови в условиях стресса / Иванов А.Н., Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. (RU). № 2008144850/14; заявл. 13.11.2008; опубл. 20.08.2010.

22. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.]. - Запорожье, 2007. - 309 с.

23. Заяв. 2010100876/15, RU, МПК A61K 31/616, A61K 31/41. Комбинированное антиагрегантное и антиоксидантное лекарственное средство / Левых А.Э., Мамчур В.И., Мазур И.А., Кучеренко Л.И., Георгиевский Г.В., Тригубчак О.В. (UA); Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственное объединение "Фарматрон" (НПО "Фарматрон") (UA); заявл. 12.01.2010; опубл. 20.07.2011.

24. Пат. 2248203, RU, МПК A61K31/4015. Церебропротекторное и ноотропное лекарственное средство "ноотрил" в таблетках, покрытых оболочкой / Мазур И.А., Стец В.Р., Волошин Н.А., Беленичев И.Ф., Моряк З.Б., Грошевой Т.А., Кучеренко Л.И., Сидорова И.В. (UA); НПО "Фарматрон" (UA). № 2003104538/15; заявл. 27.08.2004; опубл. 20.03.2005.

25. Пат. 2268711, RU, МПК A61K9/08. Церебропротекторное и стресспротекторное лекарственное средство "ноотрил" в растворе для инъекций / Мазур И.А., Волошин Н.А., Беленичев И.Ф., Стец В.Р., Коваленко С.И., Авраменко Н.А., Сидорова И.В., Стец Р.В. (UA); НПО "Фарматрон" (UA). № 2003133067/15; заявл. 20.04.2005; опубл. 27.01.2006.

26. Пат. 2293320, RU, МПК G01N33/15. Способ количественного определения тиотриазолина и пирасетама в комплексных лекарственных препаратах / Дячок В.В., Кожарская И.М., Мазур И.А., Зименковский Б.С. (UA); АО "Галычфарм", НПО "Фарматрон" (UA). № 2003109764/15; заявл. 07.04.2005; опубл. 27.02.2008.

27. Пат. 41463 Україна, МПК A61K6/00. Засіб із тіотриазоліном для лікування патології пародонта і слизової оболонки порожнини рота у вигляді полімерної плівки / Кучеренко Л.І., Калинюк Т.Г., Гриновець І.С. [та ін.]; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (UA). - № u200814276; заявл. 11.12.2008; опубл. 25.05.2009, Бюл. № 10.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування комбінованого препарату тіоцетаму як засобу корекції запальних процесів слизової оболонки порожнини рота.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601