



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114982** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 04726	(72) Винахідник(и): Степаненко Віктор Іванович (UA), Шкарапута Леонід Миколайович (UA), Сологуб Лариса Віталіївна (UA), Тищенко Людмила Олександрівна (UA), Шевченко Людмила Анатоліївна (UA), Цехмістер Ярослав Володимирович (UA), Кухар Валерій Павлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.04.2016	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул. Мурманська, 1, м. Київ-94, 02660 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 28.08.2017	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 38941 C, 10.05.2001 UA 60476 A, 25.06.2001 UA 108310 C, 10.04.2015
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2016, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 28.08.2017, Бюл.№ 16	

(54) ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЕКЗЕМИ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, а саме до дерматології, і стосується використання Теобону-дитіомікоциду (N-1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію) для місцевого лікування екземи.

UA 114982 C2

Винахід належить до галузі медицини, а саме до розділу дерматологія, і може бути використаний для місцевого лікування екземи.

За рахунок безпосереднього впливу на мікрофлору ураженої ділянки шкіри місцева терапія займає важливе місце при лікуванні екземи. Її головною метою є зняття гостроти захворювання, запобігання ускладнень та переходу хвороби у більш складні стадії, покращення загального стану хворого. Для багатьох хворих з обмеженими формами екземи, а також хворих, що страждають тяжкими соматичними захворюваннями і розладами, місцева терапія є найбільш адекватним способом лікування.

Відомі способи, що передбачають обробку екзематозних ділянок шкіри розчинами мила (5 %), борної кислоти (2-3 %), натрію гідрокарбонату (5 %), етакридину (0,2 %), танину (2-5 %), нітрату срібла (0,25-0,5 %) [1], місцеве лікування водним екстрактом з рибачого жиру на тлі гіпосенсибілізуючої терапії [2]. Недоліком способів [1] є низька ефективність лікування, "звикання" вражених ділянок до зазначених препаратів - розчини лише зменшують почервоніння уражених ділянок, ексудацію та інтенсивність свербіння. Крім того, лікування такими способами досить тривале і навіть після 5-7 днів зберігається набряк шкіри, мікроевезикуляція, мокнення, можлива поява пустул. Зокрема, застосування розчину борної кислоти або нітрату срібла викликає відчуття печії на ураженій ділянці шкіри, спричиняє розвиток алергічних реакцій. Важко оцінити ефективність способу [2], адже його автори не наводять використаних засобів для гіпосенсибілізуючої терапії. Позитивний результат міг бути пов'язаний з використанням відомих препаратів, в т.ч. глюкокортикостероїдів чи анаболічних стероїдів.

Для блокування більш тяжких стадій екземи необхідне застосування протизапальних гормонів.

Найбільш близькими за призначенням є способи, які передбачають використання топічних кортикостероїдів, що містять мометазону фураат (Елаком, Моме-дерм, Елозон, Молеескін), флютиказону пропіонат (Кутивейт), клобеназолу пропіат (Дермовейт, Делор, Кловейт) та ін. [3].

Використання топічних кортикоїдів препаратів дозволяє суттєво прискорити процес загоювання ушкоджень шкіри, однак лікування ними призводить до серйозних ускладнень: атрофії епідермісу і дерми, еритеми і телеангіоектазії, стріїв, пурпурозно-пігментного дерматозу, гіпертрихозу, вугрових висипів, піодермії, мікотичної інфекції, їх розвиток зумовлений гальмуванням проліферації фібробластів і синтезу колагену, а також пригніченням під впливом кортикостероїдів проліферативної активності кератиноцитів і фібробластів. Шкіра (особливо на обличчі і згинальних поверхнях рук) може відновитися через деякий час після припинення лікування, однак можливий розвиток так званої кортикостероїдної атрофії, схильність до приєднання грибкової та бактеріальної інфекції. Атрофічні смуги і телеангіоектазії носять, як правило, незворотний характер [4]. Оскільки глюкокортикоїди для місцевого застосування знижують опірність шкіри та слизових оболонок і виникає загроза розвитку вторинної суперінфекції, при їх використанні поєднують в одній лікарській формі глюкокортикоїд з антибіотиками, наприклад крем і мазь Дипрогент, Бетадерм (бетаметазон + гентаміцин), Фузідерм Б (бетаметазон + фузидієва кислота), мазь і аерозоль Оксикорт (гідрокортизон + окситетрациклін), Полькортолон Тс (триамцинолон + тетрациклін), або з антибактеріальними і протигрибковими засобами, наприклад Акридерм ГК (бетаметазон + клотримазол + гентаміцин), Лоринден С (флуметазолу півалат + кліохинол), Імакорт (преднізолон + клотримазол + гексамідину діізетіонат), Пімафукорт (гідрокортизон + неоміцин + натаміцин) [3, 4].

В основу винаходу покладено задачу розробити спосіб місцевого лікування екземи, який би забезпечував покращення стану хворого на екзему шляхом усунення гостроти захворювання та клінічних проявів хвороби за нетривалий термін без спричинення побічних ефектів.

Ця задача вирішується застосуванням Теобону-дитіомікоциду (N-1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамату калію) у вигляді 3 %-ного водного розчину ех tempore та 5 %-ної мазі на основі вазеліну [5].

Теобон-дитіомікоцид - високоефективний вітчизняний оригінальний препарат з вираженою атимікотичною і антибактеріальною активністю проти грампозитивних та грамнегативних бактерій. Діюча речовина - N-(1Д-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію - відноситься до третього класу токсичності. Алергенної, шкірно-резорбтивної, подразнюючої, сенсibiliзуючої, мутагенної, гонадотоксичної, ембріотоксичної, канцерогенної дії не має, кумулятивні властивості виражені слабо, $K_{\text{кум}} > 5$ [6]. Препарат зареєстровано МОЗ України як лікарський засіб для лікування і профілактики мікозів шкіри (Реєстраційні посвідчення №№ UA/6939/01/01, UA/4171/02/01) і виготовляється у вигляді субстанції та мазі на ДП "Експериментальний завод медичних препаратів ІБОНХ НАН України".

У літературі немає даних про застосування Теобону-дитіомікоциду для місцевого лікування екземи, тому запропонований спосіб відповідає вимогам критерію "новизна".

Суть винаходу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1. Досліджували ефективність Теобону-дитіомікоциду при лікуванні мікробної екземи. В групу були включені 10 хворих, у 4 з яких виявлені паразитарні гриби *Trichophyton rubrum* (3) і *Trichophyton Kaufman-Wolf* (1).

Захворювання супроводжувалось появою вогнищ запалення на ушкоджених ділянках шкіри. У центрі вогнища на фоні еритеми і набряку визначалось помірне мокнення із цяткових ерозій, множинні серозно-гнійні кірки, а по периферії - пустульозні елементи. На нижніх зонах гомілок ураження характеризувалось гіперемією із синюшним відтінком. У разі загострення хронічних форм мікробної екземи навколо основного вогнища й на віддалених ділянках виникали алергіди у вигляді еритемато-сквамозних і папульозних чи папуло-везикулярних елементів. Мікотична екзема, що діагностована у частини хворих, є різновидом мікробної екземи, який розвинувся на тлі тривалого перебігу мікозів ступнів. Вогнища ураження спочатку виникли на шкірі ступень, потім поширились на гомілки, що супроводжувалося різким свербіжем, гіперемією, набряком, везукуляцією, мокненням, болючими тріщинами й ерозіями.

Чотирьом хворим ерозивні мокнучі ділянки ушкодженої шкіри впродовж 5 днів лікували водним 3 %-ного розчином Теобону-дитіомікоциду, приготовленим *ex tempore*, яким просочували марлю і накладали на уражені ділянки 4 рази на добу до повного висихання марлі. Після припинення мокнення трьом хворим змазували ушкоджені ділянки тонким шаром мазі Теобону-дитіомікоциду 3-4 рази на добу. Один хворий, у якого після 4 днів лікування були зняті гострі прояви хвороби, не потребував зміни форми лікарського засобу, його продовжували лікувати водним розчином препарату 2 рази на добу. У шести хворих в клінічній картині захворювання переважали папули, лусочки, екскоріації на тлі гіперкератозу. Для них на протязі всього лікування використовували Теобон-дитіомікоцид в вигляді мазі, яку тонким шаром наносили на ушкоджені ділянки шкіри 2-3 рази на добу. На період застосування Теобону-дитіомікоциду інша терапія була виключена. Результати лікування наведені в таблиці 1.

Приклад 2. Досліджували ефективність Теобону-дитіомікоциду при лікуванні хронічної форми екземи (суха екзема). В групу були включені 8 хворих, у яких осередками ураження переважно були шкіра гомілок та ступнів, кисті рук.

Клінічна картина захворювання характеризувалась надмірною сухістю шкіри, її лущенням, екзематозними папулами, екскоріаціями, в результаті чого шкіра була покрита мережею дрібних, але досить глибоких тріщин, нерідко покритих кров'яною скоринкою. Найчастішим суб'єктивним відчуттям хворих був свербіж шкіри, який посилювався ввечері, коли хворий залишаються наодинці із хворобою.

Лікування проводили маззю Теобону-дитіомікоциду, яку тонким шаром наносили на ушкоджені ділянки шкіри 3-4 рази на добу. На період застосування Теобону-дитіомікоциду інша терапія була виключена.

Результати лікування наведені в табл. 2.

За результатами дослідження (табл. 1, 2) у всіх хворих настало покращення стану, у більшості відзначено суттєве покращення: ерозії загоїлись, папули підсохли, мокнення припинилось, тріщини зарубцювались. Гострі прояви хвороби (запальні реакції, свербіж, екскоріації) у переважної більшості (94 %) пацієнтів зникли на 4-5 добу лікування. При мікробній екземі, підтвердженій мікробіологічним дослідженням ушкодженого матеріалу, паразитарні гриби не були виявлені після лікування. Після лікування значно зменшилось або повністю зникло лущення, перестав турбувати свербіж, значно зменшився або повністю зник гіперкератоз. Лікування забезпечило покращення стану хворих на екзему шляхом усунення гостроти захворювання та клінічних проявів хвороби за нетривалий термін без спричинення побічних ефектів.

Скарг на переносність Теобону-дитіомікоциду не було. Більш того, препарат одержав схвальні відгуки всіх хворих, що були залучені в дане випробування.

За даними табл. 3 зовнішня терапія при лікуванні екземи Теобон-дитіомікоцидом не призвела до патологічних змін лабораторних показників крові, що добре узгоджується з результатами токсикологічного дослідження препарату [6], дає підставу стверджувати про відсутність негативного впливу препарату на організм пацієнтів. На фоні відомих [4] ускладнень при застосуванні топічних глюкокортикостероїдів одержані результати (табл. 1-3) свідчать про високу ефективність запропонованого способу лікування екземи.

Виявлений позитивний ефект застосування вітчизняного антимікотика Теобону-дитіомікоциду, що реалізується за рахунок ще невідомих властивостей N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-

дитіокарбамат калію, слід кваліфікувати як непередбачуваний. Так, відомий антимікотик Клотримазол самостійно при мікотичній екземі зовсім не ефективний.

- Хворі на екзему, що були включені в дослідження, вже лікувалися як місцевими, так і системними лікарськими засобами. Було відзначено, що в разі мікотичної екземи Теобон-дитіомікоцид значно ефективніший за Флуконазол, яким лікувалися раніше 3 пацієнта: у 1 хворого при дозі 50 мг на добу тривалість мікологічного видужання становила 18 днів, у двох - місцеве лікування (мазь Фуцис) тривало в середньому 21 день, у 1 з них відзначено подразнення шкіри. Екскоріації і свербіж, які були усунуті після 4-5 діб застосування Теобону-дитіомікоциду, значно покращили психо-емоційний стан хворих. Ефект підсушування Теобон-дитіомікоцидом наступав швидше у порівнянні з розчинами анілінових барвників (метиленовий синій, фулорцин), 2 % розчином борної кислоти, 2 % розчином резорцину, 2 % розчином риванолу - на 2-3 добу.

Таблиця 1

Результати застосування Теобону-дитіомікоциду при лікуванні мікробної екземи

Пацієнт №	Стать	Вік	Основний діагноз, (супутнє захворювання)	Локалізація осередку ураження	Клінічна картина захворювання		Лікарська форма препарату	Побічні ефекти
					До лікування	Після лікування		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	ж	66	Мікробна екзема. (Вузловий зоб, мікоз ступнів, оніхомікоз, трофічна виразка лівої гомілки)	Шкіра гомілок та ступнів	На фоні еритеми ерозії з серозними виділеннями, лусочки, кірочки, папули, екскоріації. У матеріалі з осередку ураження виявлено трихофітон рубрум	На 4-5 добу зникли гострі прояви (запальна реакція, свербіж, екскоріації). На 7 добу значне покращення: ерозії загоїлись, папули підсохли. На фоні слабкої еритеми залишилось незначне лущення, одинокі кірочки. Патологічна мікрофлора не виявлена	Водний розчин, мазь	Відсутні
2	ж	50	Мікробна екзема. Мікоз ступнів	Ліва гомілка, підшви	Еритема з вертикалами, мокнення, лущення на підшвах. У матеріалі з осередку ураження виявлено трихофітон рубрум	Значне покращення: еритема, мокнення, вертикали відсутні. Мокнення припинилось на 3 добу, почалась епітелізація ушкоджених ділянок. Залишилось незначне лущення на фоні вторинної пігментації. Патологічна мікрофлора не виявлена	Водний розчин, мазь	Відсутні
3	ж	32	Мікробна екзема	Права гомілка	Вертикали, мілкі папули, ерозії, еритема, екскоріації, кірочки	На 4-5 добу зникли гострі прояви (запальна реакція, свербіж, екскоріації). На 14 добу значне покращення: відсутні ерозія, еритема, замість папул - вторинна пігментація	Водний розчин	Відсутні

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	ж	78	Мікробна екзема. Мікоз ступнів	Нижня зона лівої гомілки, підшви ступнів	Вертикали та ерозії з мокненням на шкірі гомілки. Лущення та гіперкератоз підшов. У матеріалі з осередку ураження виявлено трихофітон рубрум	На 3-4 добу повністю припинилось мокнення, з 5 доби відзначається суттєве покращення: лущення відсутні, гіперкератоз значно зменшився, кірочки на шкірі гомілки відсутні. Патологічна мікрофлора не виявлена	Водний розчин, мазь	Відсутні

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	ж	37	Мікотична екзема. Демодекоз	Гомілки	Вертикули, міліарні папули, ерозії, еритеми, екскоріації, кірочки	Вертикули значно зменшились. Ерозії, еритеми, екскоріації почали зникати з 4-5 доби, після лікування відсутні повністю. На фоні вторинної пігментації залишилось незначне лущення	Мазь	Відсутні
6	ж	54	Мікробна екзема. Холестит	Шкіра гомілок в н/з	На фоні слабкої еритеми міліарні папули, лущення, кірочки екскоріації	Після 3 доби відсутні еритеми, папули. Екскоріації загоїлись після 5 доби, активно йшла епітелізація ушкоджених ділянок. Залишилось незначне лущення, поодинокі кірочки	Мазь	Відсутні
7	ч	63	Мікотична екзема	Нижня зона гомілки та ступні	На гомілках кірочки, папули, лусочки, свербіж, на підшвах значне лущення та тріщини. У матеріалі з осередку ураження виявлено епідермофіти Кауфман-Вольфа	Гострі прояви минули на 5 добу, свербіж став незначним. Кірочки, папули відсутні, вторинна пігментація, незначне лущення. Епідермофіти не виявлено	Мазь	Відсутні

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	ж	94	Мікотична екзема. Мікоз стоп. Дисциркуляторна енцефалопатія, ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз	Ступні та нижня зона гомілок	На фоні гіперпігментації лущення, поверхневі тріщини, екскоріації, гіперкератоз, лущення муковидне підшох	Покращення на 5 добу: лущення, тріщини, екскоріації відсутні, Гіперкератоз підшох значно зменшився	Мазь	Відсутні
9	ж	72	Мікотична екзема. Мікоз стоп. Дисциркуляторна атеросклеротична гіпертопічна енцефалопатія ІІ ст.	Ступні, нижня зона гомілок	На фоні гіперпігментації лущення, поверхневі тріщини, екскоріації, гіперкератоз, на підшвах муковидне лущення	Значне покращення на 3-4 добу: лущення, тріщини, екскоріації відсутні. Гіперкератоз підшох значно зменшився і практично не діагностувався через 10 діб	Мазь	Відсутні
10	ч	44	Мікотична екзема. Мікоз стоп.	Ступні, гомілки	На ериматозному фоні значне лущення, кірочки, екскоріації, стіпні гіперкератоз, значне лущення	Суттєве покращення: еритема значно зменшилась, екскоріації зникли на 5 добу, лущення і кірочки значно зменшились, гіперкератоз практично не діагностується	Мазь	Відсутні

Таблиця 2

Результати застосування Теобону-дитіомікоциду при лікуванні хронічної форми екземи

Пацієнт №	Стать	Вік	Основний діагноз, супутнє захворювання	Локалізація осередку ураження	Клінічна картина захворювання		Лікарська форма препарату	Побічні ефекти
					До лікування	Після лікування		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	ч	59	Екзема кистів	Кисті рук	На шкірі долонь лущення, поверхневі тріщини, свербіж	Значне покращення на 4-5 добу: тріщини відсутні, незначне лущення, свербіж не турбує	Мазь	Відсутні
2	ч	56	Суша екзема гомілок	Шкіра гомілок	На шкірі гомілок рясне лущення, тріщини, свербіж, кірочки, екскоріації	Значне покращення на 4-5 добу: тріщини, кірочки, екскоріації відсутні, свербіж не турбує. Гострі прояви зникли через 5 днів лікування, після 14 доби - незначне лущення на фоні вторинної пігментації	Мазь	Відсутні
3	ч	40	Екзема кистів та підшов	Шкіра кистів обох рук та підшов обох ніг	На шкірі кистів підшов рясне лущення, тріщини, значний свербіж	Тріщини зарубцювались, лущення і свербіж значно зменшились через 4 доби. На кінець лікування всі симптоми хвороби відсутні	Мазь	Відсутні
4	ч	64	Екзема кистів суха	Кисті рук	Шкіра долонь суха, вкрита кірочками, значне лущення, значний свербіж	Суттєве покращення через 3-4 доби: свербіж не турбує, залишкове незначне лущення через 8 днів	Мазь	Відсутні

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	8	9	10	13
5	ч	57	Екзема кистів	Кисті обох рук	На фоні еритеми папули, кірочки, екскоріації, обмежені ділянки гіперкератозу долонь	Гострі прояви хвороби зникли на 4-5 добу. Значне покращення: папули, кірочки, екскоріації відсутні, еритема та лущення значно зменшились, гіперкератоз практично не діагностується, свербіж не турбує	Мазь	Відсутні
6	ж	41	Екзема кистів. Вегето-судинна дистонія	Кисті обох рук та н/з передпліч	На ериматозній основі попульозні елементи, кірочки та екскоріації	Значне покращення на 3-4 добу: еритема та лущення значно зменшились, кірочки та лусочки відсутні, свербіж не турбує	Мазь	Відсутні
7	ж	25	Екзема кистів. Хр. холецистит	Шкіра долонь	На ериматозному фоні міліарні папули, кірочки та екскоріації	Суттєве покращення на 5 добу: еритема та кількість папул зменшились; кірочки, екскоріації відсутні, свербіж не турбує	Мазь	Відсутні
8	ж	35	Екзема долонь та підшов	Шкіра долонь та підшов	На ериматозному фоні міліарні папули, кірочки та екскоріації	Суттєве покращення на 4 добу: еритема та кількість папул зменшились; кірочки, екскоріації відсутні, свербіж не турбує	Мазь	Відсутні

Таблиця 3

Результати аналізу крові хворих на екзему

№ пацієнта		Еритроцити $\times 10^{12}/л$	Лейкоцити $\times 10^9/л$	НЬ, г/л	ШОЕ, мм/год.	Еозинофіли, %	Лімфоцити, %	Цукор, ммоль/л
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-м*	до лікування	4,32	9,94	134	39	0,42	25	4,0
	після лікування	4,20	6,8	130	31	0,3	26	5,2
2-м	до лікування	4,38	4,7	133	2	4	44	4,0
	після лікування	4,22	4,8	131	2	2	46	4,1
3-м	до лікування	4,3	5,8	130	4	2	47	3,9
	після лікування	4,0	5,2	131	4	2	44	3,8
4-м	до лікування	4,0	4,8	129	20	4	49	5,2
	після лікування	4,1	4,9	131	18	2	42	5,0
5-м	до лікування	3,8	5,8	126	4	3	45	4,5
	після лікування	3,9	6,4	130	4	0	47	4,3
6-м	до лікування	4,2	7,1	133	17	4	47	4,8
	після лікування	4,33	6,2	134	12	3	44	5,0
7-ь	до лікування	4,6	4,7	135	7	4	51	4,4
	після лікування	4,4	4,7	140	7	2	47	4,3
8-м	до лікування	4,26	5,34	136	15	3	46	5,5
	після лікування	4,35	6,8	132	15	2	44	5,4
9-м	до лікування	4,0	4,9	130	10	3	49	5,2
	після лікування	4,2	5,8	130	11	2	45	5,2
10-м	до лікування	4,5	6,6	139	6	3	40	4,2
	після лікування	4,2	5,9	140	6	2	44	4,3

Продовження таблиці 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-е*	до лікування	4,0	5,6	129	12	5	50	5,0
	після лікування	4,1	6,7	131	10	2	46	4,7
2-е	до лікування	4,1	5,5	132	10	4	52	5,1
	після лікування	4,3	5,9	130	8	3	49	5,3
3-е	до лікування	4,9	6,5	145	10	5	48	4,6
	після лікування	4,3	6,4	142	11	4	46	4,5
4-е	до лікування	4,0	5,1	132	5	3	47	3,9
	після лікування	4,2	5,5	131	4	3	51	5,2
5-е	до лікування	4,4	5,9	130	5	4	46	5,0
	після лікування	4,4	5,1	130	5	3	47	4,7
6-е	до лікування	5,9	5,0	128	4	2	45	-
	після лікування	3,9	4,9	129	5	2	41	-
7-е	до лікування	3,9	5,2	129		5	45	4,0
	після лікування	3,9	5,0	129	4	4	45	4,0
8-е	до лікування	4,1	5,9	130	5	4	45	4,0
	після лікування	4,1	6,2	132	5	2	43	4,1

Примітки: м - хворі на мікробну екзему, результати лікування яких наведено в табл. 1;
с - хворі на суху екзему, результати лікування яких наведено в табл. 2

Із наведених прикладів можна зробити висновок, що Теобон-дитіомікоцид є ефективним засобом для місцевого лікування екзем. При добрій переносності і відсутності побічних ефектів Теобон-дитіомікоцид дозволяє скоротити термін підсушування ерозій і мокнення (2-3 доби), позбутися екскоріації і свербіжу на 4-5 добу, суттєво покращити стан хворих без загрози виникнення побічних ефектів, які зазвичай супроводжують лікування топічними кортикостероїдними засобами.

Джерела інформації:

1. А.А. Студницин, Б.Г. Стоянов. Кожные и венерические болезни. -М.: Медицина, 1984. - 272 с.
2. Патент Российской Федерации RU2185194. Способ лечения микробной экземы. Сингур Л.Г., Юцковский А.Д., Лаженцева Л.Ю., Каменская О.Г., Стефанович Я.А.
- 5 3. Дерматологія, венерологія. Підручник/ За редакцією В.І. Степаненка. -К.: КІМ, 2012. – 848 с.
4. Тонические кортикостероиды в дерматологической практике/ Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А., Суколина О.Г.// Медицинская панорама, № 5, май 2006.
- 10 5. Медведь О.В., Шкарапута Л.М., В.Г. Коляденко та ін. Антимікотичні властивості похідної карбамінової кислоти, Український журнал дерматології, венерології, косметології, № 3 (42), Київ, 2011, 83-86.
6. Токсикологическая характеристика нового отечественного антимикотика Теобона-дитиомикоцида/ Л.М. Сасинович, Ю.С. Каган, Е.А. Баглей, Н.Н. Недопитанская, Н.А. Корнута, В.Г. Коляденко, В.И. Степаненко, Л.Н. Шкарапута, В.В. Даниленко, Л.А. Тищенко, В.М. Мячин//
- 15 Современные проблемы токсикологии. - Киев, 2001. - № 2. - С. 68-73.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 Застосування Теобону-дитіомікоциду (N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)-дитіокарбамат калію) як засобу для місцевого лікування екземи.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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