



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71605 (13) C2
(51) 7 A61K35/50, A61P17/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ НА ОСНОВІ СПИРТОВОГО ЕКСТРАКТУ ЛЮДСЬКОЇ ПЛАЦЕНТИ

1

2

(21) 2001096494
(22) 22.02.2000
(24) 15.12.2004
(86) PCT/CU00/00001, 22.02.2000
(31) 16/99
(32) 22.02.1999
(33) CU
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.
(72) Мійарес Као Карлос, CU
(73) ЦЕНТРО ДЕ ІСТОТЕРАПІЯ ПЛАСЕНТАРІА, CU
(56) DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; XP002901074&WO 97 48405 A(BELYAV YURY EVGENIEVICH) 24 December 1997 (1997-12-24) DATABASE WPI ection Ch, Week 198433 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-049410 XP002901076&WO 95 34310 A (LENIMS STOCK CO), 21 December 1995 (1995-12-21) DATABASE WPI Section Ch, Week 198433 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1984-206318 XP002901076&SU m1 061 818 A (SKIN

VENEROLOGY RES), 23 December 1983 (1983-12-23)
DATABASE WPI Section Ch, Week 199721 Derwent Publications Ltd., London, Gb; Class B04, AN 1997-227094 XP002901077&CN 1 098 310 A (LI Q), 8 February 1995 (1995-02-08)
(57) 1. Композиція для локального застосування для лікування псоріазу, яка містить спиртовий екстракт людської плаценти як активний інгредієнт та відповідний наповнювач.
2. Композиція за п. 1, в якій згаданий спиртовий екстракт людської плаценти складається, в основному, з ненасичених жирних кислот, таких як пальмітолеїнова та олеїнова кислоти, і поліненасичених жирних кислот, таких як лінолева, арахідонова та ейкозантирієнова кислоти.
3. Композиція за будь-яким з пп. 1 і 2, в якій кожен 100 г композиції містять приблизно 59 мл згаданого спиртового екстракту у водорозчинному наповнювачі.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка являє собою водорозчинний гель.

Цей винахід стосується галузі медицини та дерматології, зокрема, композиції, одержаної із плаценти людини, яка має ефект регулювання регенерації шкіри і тому корисна для лікування псоріазу, а також способу одержання згаданої композиції.

Псоріаз належить до захворювань, відомих із давніх часів. Древні греки класифікували цю хворобу як "проказу"; можливо, це захворювання зустрічалося в Мексиці до завоювання її іспанцями (М. Дауне - M. Daune; P.P. FSCHS La Recherche (1980), 11: 116-1066; International Journal of Dermatology Vol.36, No.4, April 1977). Це захворювання уражає всі раси і на всіх широтах і може існувати в одній родині на протязі кількох поколінь (дивись Int. Journal of Dermatology Vol.36, No.4, April 1977; Лернер та інші - A.B. Lerner et al., Invest. Dermatol. 1975, 20 (2): 299-314, 1953).

Початок захворювання часто пов'язаний із поверхневими пошкодженнями шкіри, наприклад, з

опіками та подряпинами. Розвиток псоріазу може прискорюватися або обтяжуватися під впливом інших чинників, наприклад, низької вологості, інфекцій, стресів або дії лікарських препаратів.

Можливо, що фізичні травми стимулюють певний фактор судинного походження, що призводить до зміни стану судин, виникнення місцевого розвитку епідермісу та хемотаксису нейтрофілів і так званої псоріатичної реакції тканин (Мороні та інші - R. Moroni et al., Derm. Beruf. Umwelt, 36 (5), 163-164, 1988).

Є відомості, що кліматичні чинники, наприклад, холод, можуть впливати на розвиток псоріазу. Згідно з деякими дослідженнями, псоріаз частіше зустрічається в тих районах Африки, де клімат посушливий і вологість низька (Фабер та інші, "Природна епідеміологія. Історія та генезис псоріазу" - R.N. Faber et al., Natural Epidemiology. History and genetic psoriasis, 2nd Ed., p.231, Edit. Marcel Depper, New York, 1991).

(13) C2

(11) 71605

(19) UA

Дуже добре відомо, що стрес може спричинити спалах псоріазу або обтяжити перебіг захворювання; хоч точний механізм такого ефекту невідомий, його пояснення слід шукати в дослідженнях, основаних на психонейроімунології (Мороні та інші - R. Moroni et al., *Derm. Beruf. Umwelt*, 36 (5), 163-164, 1988).

Спеціальними лікувальними заходами можна досягти зникнення уражень, проте майже у всіх випадках виникають рецидиви захворювання, і існує тенденція до поступового зниження ефективності лікувальних заходів та засобів при кожному новому курсі лікування. Дивись роботи Лернер та інших (A.B. Lerner et al., *Invest. Dermatol.* 1953, 20 (2): 299-314, 1953); Пеніг та інших (H.H. Roenigk Jr. Et al., *Arch. Dermatol.* 113 (12): 1667-1670, 1977); Фрапац та інших (A. Frappazz et al., *Env. J. Dermatol.* 1993, 3: 351-354); Модзаніка та інших (N. Mozzanica et al., *Acta Dermatol. Venereol.* 1994, 186: 171-172); Ортона (J.P. Ortonne, *New Dermatol.* 1994, 13: 746-751); Паніцоні (R. Panizonni, *Schweizer. Rundschau flier Mediz. Praxis* 1995, 84: 649-653); Кірсьнер (R.S. Kirsner, *Am. Fam. Phys.* 1995, 52: 237-240).

В медицині відоме використання для лікування псоріазу різноманітних препаратів типу смол у сумішах із вазеліном або у спиртових розчинах.

Починаючи з минулого століття, застосовували антиалін, який мав велике значення у лікуванні цього захворювання, однак його вадою було подразнення шкіри.

В 1925 році було запроваджено у практику ультрафіолетове опромінення, яке застосовують і зараз окремо або в комбінації з медикаментами, але воно спричиняє негативні побічні ефекти.

В минулому використовували також псоралени, незважаючи на їхній виявлений токсичний ефект.

Кортикостероїди, вживані шляхом локального нанесення, взагалі кажучи, корисні у певних випадках, проте їх використання обмежене внаслідок тенденції до поновлення симптомів хвороби після припинення лікування.

Останнім часом почали застосовувати ретиноїди, деякі антиметаболіти, наприклад, метотрексат, тіогуанін та інші, проте майже без успіху.

Ще в III столітті в китайських джерелах з'являлися відомості про використання плаценти як біологічного стимулятора.

Починаючи з 1945 року радянський дослідник Філатов розробив і обґрунтував спосіб виділення речовин із лікувальними властивостями з рослинних та тваринних тканин, які зберігалися на (холоді; цей спосіб він назвав тканинною терапією. Серед таких тканин важливе місце займає плацента (В. Філатов, вид. Медгіз, СРСР, 1945).

В 1963 році Орешкін на основі дослідження 300 осіб, які страждали на ураження шкіри, дійшов висновку, що під впливом тканинної терапії ефект вилікування досягається у 25% випадків, а більш або менш виразне поліпшення має місце у 38,5% хворих (Орешкін, Матеріали наукової конференції, присвяченої 30-й річниці метода тканинної терапії В. Філатова. Київ: 12, 1963).

Механізм лікувального впливу біогенних стимуляторів на псоріаз не розглядався. Макаров і

Романі (Makarov and Romani, *Cotr. Rend. Soc. Biol.* 1951, 1966: 4-626) зазначали, що дія цих препаратів викликає інтенсифікацію виділення кортикоїдів надниркових залоз, і, користуючись експериментальними даними щодо лап пацюків, показали, що вони мають також протизапальний ефект, отже, здатні діяти таким же чином, як ці гормони.

Лікувальні засоби для лікування псоріазу варіюють залежно від локалізації захворювання, його тяжкості, тривалості, попередніх способів лікування та віку пацієнта.

Серед численних способів, які використовуються для лікування псоріазу, плацентарна тканинна терапія є одним із найбільш ефективних і водночас одним із найменш відомих.

Цей винахід стосується екстракту, одержаного з людської плаценти, який введено у водорозчинний гель, що являє собою лікарський засіб, який є ефективним засобом лікування псоріазу.

Хоча перевага віддається вживанню цих стимуляторів парентеральним шляхом, в цьому винаході запропоновано локальне нанесення згаданого водорозчинного гелю, який містить вищезазначений активний інгредієнт.

Таким чином, цей винахід стосується водорозчинного гелю, який містить як активний інгредієнт суміш ненасичених та поліненасичених жирних кислот, одержаних із людської плаценти, котрі впливають на регулювання швидкості регенерації епідермісу після поглинання їх через шкіру в місці нанесення на останню, що й зумовлює їхній протипсоріатичний ефект.

Для одержання активної речовини, корисної для лікування псоріазу, виконують такі операції:

- із заморожених плацент, попередньо промитих для відділення від амніональних мембран та пупкових канатиків, виділяють котилідони, які повторно промивають значною кількістю води;
- масу котиледонів подрібнюють до одержання частинок розміром приблизно 12мм;
- одержані компактні частинки знов промивають шляхом розмішування у воді, після чого відділяють фільтруванням через сітчастий фільтр і повторно подрібнюють до одержання частинок розміром від 2мм до 6мм;
- одержану таким чином масу перемішують протягом 1-3год зі спиртом, взятим у кількості 1-4 об'ємні частини на одну масову частину матеріалу, після чого пропускають через сітчастий фільтр;
- одержану рідину випаровують на роторному випарнику, розчиняють залишок у суміші хлороформу з метанолом у відношенні 4:2 і залишають для мацерації на 24год;
- одержаний продукт центрифугують при швидкості ротора 2000об/хв, випаровують насухо у роторному випарнику і, нарешті, знов розчиняють у етанолі у відношенні 1:1.

Для виготовлення лікарської форми цієї активної речовини у вигляді водорозчинного гелю розчиняють одержаний вищевказаним способом екстракт людської плаценти в кількості від 25,5г до 55,8г у водорозчинному розріджувачі, який містить від 35г до 50г очищеної води, від 0,10г до 0,30г метилпарабену і від 0,01г до 0,05г пропілпарабену, до якого перед введенням активної речовини додають при перемішуванні від 2г до 5г карбоксиме-

тилцелюлози та від 5г до 20г гліцерину.

При визначенні складу екстракту людської плаценти РЕ-100 було з'ясовано, що він містить, головним чином, ненасичені жирні кислоти, наприклад, пальмітолеїнову та олеїнову, і поліненасичені жирні кислоти, наприклад, лінолеву, арахідонову та ейкозатрієнову.

Ці поліненасичені жирні кислоти мають безпосереднє відношення до лікування псоріазу, оскільки інгібують надлишкове репродукування клітин епідерми. Їхня прийнятність для пацієнтів свідчить про можливість широкого використання композиції для запропонованої мети, оскільки до цього часу немає інформації про будь-який інший продукт, який виліковує псоріаз при такому ступені нешкідливості, який характерний для композиції згідно з цим винаходом.

Згідно з відомостями, одержаними від пацієнтів, композиція не дає жодних негативних побічних ефектів, ні локальних, ні симптоматичних.

Із метою визначення ефективності лікування було виконано відкриті нерандомізовані дослідження по використанню водорозчинного гелю, одержаного з екстракту плаценти, при лікуванні сукупності пацієнтів, які страждали на псоріаз.

Центр плацентарної тканинної терапії (Histotherapy Placental Center) контролював одне з випробувань, в якому загальна кількість спостережуваних пацієнтів становила 400.

На протязі 2 років лікування з використанням досліджуваного препарату задовільна позитивна динаміка мала місце у 78% хворих.

Інше клінічне дослідження було виконано в одній з лікарень на 26 пацієнтах із діагнозом "псоріаз". При оцінюванні ефективності лікування було виявлено повне зникнення уражень у 84,6% пацієнтів, що свідчить про задовільні результати випробування.

У 1990 році на Кубу почали прибувати діти, які постраждали від ядерної аварії в Чорнобилі (колишній СРСР); серед них було немало таких, які страждали на псоріаз. Із числа таких пацієнтів було досліджено 56 осіб, а саме таких, що не піддавалися лікуванню іншими засобами, а також випадків спадкового захворювання, що, як відомо з літератури, взагалі важко піддаються лікуванню. Ці пацієнти одержували лікування випробовуваним препаратом протягом 3 місяців, і наприкінці лікування клінічне поліпшення спостерігалось більш ніж у 90% пацієнтів.

Продукт згідно з цим винаходом був застосований також в іншій клініці для лікування 100 хворих на псоріаз. По закінченні дослідження, яке тривало 6 років, ремісія псоріазу була досягнута в 78% випадків, при цьому не було виявлено жодних вторинних або симптоматичних реакцій, а в 50% вилікуваних хворих не спостерігалися рецидиви.

Приклади

Приклад 1: Опис процесу виготовлення екстракту РЕ-100

Розморожені плаценти очищали шляхом видалення пупкових канатиків та амніональних мембран, залишаючи лише котиледони, які промивали великою кількістю води. Масу котиледонів подрібнювали у відповідному пристрої до одержання частинок розміром від 8мм до 12мм.

Масу транспортували в реакторне відділення за допомогою пересувного контейнера і завантажували в реактор місткістю 1600л, куди додавали 2-4 об'єми неочищеної води, перемішували протягом від 2хв до 8хв і розділяли фільтруванням через сітчастий фільтр, після чого піддавали подальшому подрібненню до розміру частинок від 2мм до 6мм. Після цього відважену масу завантажували в реактор місткістю 1600л і додавали спирт (1-4 об'єми спирту на кілограм маси котиледонів). Перемішували суміш протягом 1-3год і фільтрували через сітчастий фільтр. Відділену рідину випаровували в роторному випарнику, знов розчиняли залишок у суміші хлороформу з метанолом (співвідношення 4:2) і залишали для мацерації на 24год. Після цього центрифугували масу при швидкості ротора 2000об/хв, надосадову рідину випаровували насуху в роторному випарнику і розчиняли залишок в етанолі у співвідношенні 1:1, одержуючи таким чином активну речовину, якій було дано назву "Екстракт плаценти-100" ("РЕ-100").

Після лабораторного хімічного, біологічного та мікробіологічного контролю РЕ-100 використовували для виготовлення водорозчинного гелю.

Приклад 2: Виготовлення водорозчинного гелю, який містить екстракт людської плаценти

В реактор типу "Ольза" (Olsa) завантажували за допомогою вакууму (1бар) очищену воду, призначену для виготовлення продукту.

Нагрівали метилпарабен і пропілпарабен при перемішуванні до розчинення. Перед початком процесу перемішували карбоксиметилцелюлозу із гліцерином протягом від 1год до 3год для одержання рівномірної суспензії. Після охолодження розчину до температури від 30°C до 60°C додавали карбоксиметилцелюлозу із гліцерином при безперервному перемішуванні, а потім додавали РЕ-100 при обережному перемішуванні до одержання однорідного на вигляд гелю. На протязі технологічного процесу відбирали проби для контролю процесу. Після визначення технологічних показників відбирали кілька проб для хімічного, біологічного та мікробіологічного контролю і таким чином встановлювали якість партії продукту.

Приклад 3: Використання гелю людської плаценти шляхом локального нанесення для лікування псоріазу

Водорозчинний гель, виготовлений згідно із Прикладом 2, використовували шляхом локального нанесення для лікування 100 пацієнтів дерматологічного відділення госпіталю "Каліксто Гарсія" (General Hospital "Calixto Garcia"), Гавана.

Зазначений гель пальцями наносили локально на псоріатичні ураження, розподіляючи його тонким шаром, не втираючи в шкіру.

Нанесення виконували з інтервалом 8год, і один із цих сеансів нанесення супроводжувався попереднім та подальшим опроміненням інфрачервоним світлом протягом 30хв.

Після закінчення випробування, яке тривало 2 роки, ремісія захворювання була встановлена в 78% випадків, локальні або системні вторинні реакції не спостерігалися, в 50% випадків не мали місця рецидиви.

Приклад результатів, досягнутих при лікуванні

хворих композицією згідно з цим винаходом, показано на Фіг. .

Приклад 4: Дослідження подразнення шкіри

Випробування полягало у щоденному нанесенні протипсоріатичного гелю протягом 90 днів на шкіру пацюків лінії "Спраг-Доулі" (Sprague Dawley, SPF) із метою оцінки ризику та/або переваг лікування цією композицією.

По закінченні випробування, з урахуванням отриманих патологічних наслідків, зокрема, результатів порівняння маси тіла та маси органів і їх співвідношення з абсолютною масою, а також морфологічних змін (на макроскопічному та мікроскопічному рівні), зроблено висновок, що ураження не є безпосередніми наслідками впливу випробовуваної речовини у складі використаної композиції і що повторне нанесення згаданої композиції на оголену шкіру є нешкідливим.

Приклад 5: Дослідження гістологічних змін у псоріатичних бляшках, оброблюваних водорозчинним гелем екстракту людської плаценти

Із метою спостереження за гістологічними змінами у хворих були взяті проби тканин (біопсії) з різних частин тіла, уражених псоріазом, перед щоденним локальним нанесенням гелю екстракту людської плаценти і через три місяці після такого нанесення.

За показники ремісії було взято значення (в мікрометрах) висоти міжпапілярних виступів епідермісу і товщини ороговілого шару по всій величині проби епідермісу.

Фрагменти тканин було оброблено не тільки класичним способом подвійного фарбування гематоксиліном-еозином, але також азуром.

Отримані числові дані були піддані порівняльному статистичному аналізу з використанням t-критерію за Ст'юдентом за допомогою комп'ютерної програми.

Отримані результати показали значуще зменшення відповідних середніх значень не тільки для ороговілого шару, але й для виступів у восьми з досліджуваних випадків, що статистично підтверджує ефективність лікування.

Лише у двох пацієнтів не виявлено поліпшення, при цьому спостерігалася узгодженість між гістологічними показниками та оцінкою клінічного стану.

Приклад 6: Фармакологічна оцінка різних протипсоріатичних лікарських засобів із використанням експериментальної моделі

Протипсоріатичну активність випробовуваних речовин визначали з використанням експериментальної моделі, описаної Сперманом і Жарре в роботі "Фармакологічне випробування протипсоріатичних лікарських засобів" (Spraetman, Jarret, Br. J. Dermatology 92: 581, 1975), яка передбачає локальне нанесення випробовуваних препаратів на шкіру мишей.

Якщо ці речовини мають такий ефект, то вони мають викликати значуще зменшення епідермісу в анатомічній структурі тварин.

Для дослідження було використано 35 самців білих мишей з масою тіла 20-25г, яких було розподілено на 7 груп по 5 тварин у кожній; групам були дані літерні позначення A, B, C, D, E, F і G.

Групу A не обробляли жодною з випробовува-

них речовин із метою використання її як контрольної та забезпечення можливості зіставлення з кожною з випробовуваних речовин.

Інші групи були оброблені такими засобами:

Група B: мазь "Дезонід" (Desonide).

Група C: мазь "Терпін" (Tegrin).

Група D: гель екстракту людської плаценти.

Група E: мазь "Бетаметазон" (Betametasone).

Група F: вітамін A в олії.

Група G: мазь смоляна.

Усі препарати наносили локально на хвост мишей, відступивши на 1см від кореня, на ділянку довжиною 2,5см по всьому обводу хвоста з використанням гумового наконечника, надітого на палець оператора.

Тривалість локального нанесення становила 21 день для всіх груп, за винятком контрольної, яку не піддавали ніяким операціям.

По збіганні цього часу тварин умертвляли і видаляли у них ділянку шкіри із хвоста довжиною 3см для виконання відповідного гістологічного дослідження, для чого шкіру розрізали вздовж і одразу розпрямляли.

Зразки тканини фіксували в 70%-ному етанолі і заливали в блоки парафіну для виготовлення зрізів товщиною 7мкм, які потім фарбували, використовуючи звичайний гематоксилін-еозиновий спосіб.

Товщину епідермісу проб вимірювали з допомогою окулярного мікрометра. Виконували 10 вимірювань у 10 різних місцях, вибраних випадково для кожної проби; отже, для кожного типу випробовуваного препарату і для контрольної групи одержано по 50 результатів вимірювання.

Згідно з результатами, одержаними шляхом цих випробувань, можна стверджувати, що чотири препарати, які звичайно використовують для лікування псоріазу (B, C, E та G), викликають значуще зменшення товщини епідермісу хвостів мишей у порівнянні з контрольною групою, яку не піддавали дії жодного із препаратів.

Виявлено, що, навпаки, вітамін A, який також використовують при лікуванні псоріазу, може спричинити шкідливий ефект із цієї точки зору, оскільки викликає статистично значуще збільшення товщини епідермісу.

Крім того, одержані результати свідчать, що гель екстракту плаценти, який є предметом цього винаходу, аналогічно вищезгаданим речовинам, викликає значуще зменшення товщини епідермісу хвостів мишей, що сприяє включенню цієї композиції до арсеналу лікарських засобів, призначених для лікування псоріазу.

Результати вищезазначеного випробування представлені на Фіг.2.

Приклад 7: Оцінка протипсоріатичної дії гелю людської плаценти

Водорозчинний гель на основі карбоксиметилцелюлози, пропіленгліколю і дистильованої води з добавкою спиртового екстракту людської плаценти з метою оцінки його протипсоріатичної ефективності використовували шляхом локального нанесення при лікуванні 26 хворих на псоріаз. Після завершення випробування, яке тривало 2 роки, ремісія уражень шкіри спостерігалася у 22 пацієнтів (84,6%), значне поліпшення - у 3 пацієнтів (11,5%) і

стан ураження не змінився в одного пацієнта (3,8%).

З іншого боку, жодних негативних реакцій на використовуваний лікарський засіб не було виявлено.

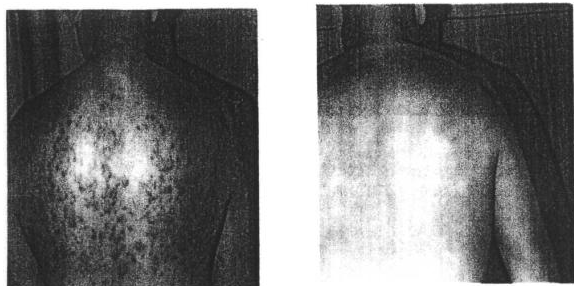
Приклад 8: Клінічні та гістологічні дослідження групи дітей з Чорнобиля, яких лікували протипсоріатичним гелем

Композицію згідно з цим винаходом із метою оцінки протипсоріатичної ефективності згаданого гелю використовували шляхом локального нанесення при лікуванні 56 хворих на псоріаз, які захворіли на цю хворобу після Чорнобильської ядерної аварії.

Результати лікування оцінювали шляхом спостереження за хворими на псоріаз протягом 3 місяців. При цьому було зроблено висновок про ефективність лікування протипсоріатичним гелем, оскільки клінічні та гістологічні дані вказали на поліпшення стану понад 90% пацієнтів, жодного випадку небажаних побічних ефектів не зафіксовано.

Приклад 9: Оцінка використання композиції згідно з цим винаходом у клініці Центра плацентарної тканинної терапії

Водорозчинний гель на основі карбоксиметилцелюлози, пропіленгліколю і дистильованої води з добавкою спиртового екстракту людської плаценти, що має властивості біостимулятора, з метою оцінки його протипсоріатичної ефективності використовували шляхом локального нанесення при лікуванні 400 хворих на псоріаз, які надходили в дерматологічне відділення клініки, яка належала Центру плацентарної тканинної терапії.



ФІГ. 1

Загальною метою було визначення терапевтичної ефективності цього гелю, виготовленого з людської плаценти, при вживанні шляхом локального нанесення при лікуванні пацієнтів, які страждали на псоріаз. Конкретною метою було визначення клінічної динаміки стану пацієнтів і виявлення присутності чи відсутності можливих негативних реакцій на вживання цього продукту.

Після завершення випробування, яке тривало два роки, було досягнуто ремісії уражень шкіри у 78% пацієнтів і виявлено, що негативні реакції на використання цієї композиції не мали місця.

Фіг.1 представляє еволюцію стану пацієнта зі значним ураженням шкіри псоріатичними бляшками перед локальним застосуванням для лікування гелю з екстрактом плаценти (А) і після трьохмісячного курсу лікування (В).

На Фіг.2 показано результати визначення протипсоріатичної дії випробовуваних речовин згідно зі схемою експерименту за Сперманом і Жарре.

Речовини випробовували на 7 групах тварин, позначених літерами А, В, С, D, E, F і G відповідно до речовин, якими їх обробляли.

Групу А не обробляли жодним препаратом (плацебо), а інші групи обробляли такими препаратами:

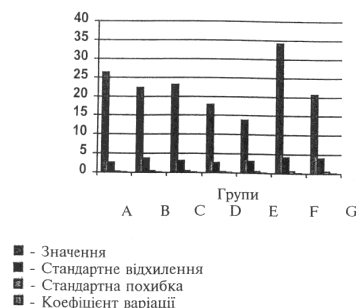
Група В: мазь "Дезонід" (Desonide).

Група С: мазь "Тегрін" (Tegrin).

Група D: гель екстракту людської плаценти.

Група E: мазь "Бетаметазон" (Betametasone).

Група F: вітамін А в олії. Група G: мазь смоляна.



ФІГ. 2