

Цей винахід стосується галузі медицини, та, у її межах, дерматології, і, зокрема, композиції, яку було розроблено для стимулювання синтезу меланіну шкіри, та яка, завдяки цьому, є придатною для лікування вітиліго, а також до способу одержання зазначеної композиції.

Вітиліго, або лейкодерма, є найстарішою з хвороб, відомих людству, яка характеризується втратою клітин, які продукують меланін шкіри. Цією хворобою вражено приблизно 1% світового населення без розрізнення віку, статі або раси. Етіологія цієї хвороби невідома, і до цього часу не існує визначених способів лікування. Ця хвороба характеризується поступовою депігментацією шкіри пацієнтів, які наразились на ситуації з граничним нервовим напруженням. Поява зовнішніх симптомів цієї хвороби у вигляді ділянок шкіри білого кольору, оточених гіперпігментованим ореолом, головним чином, на обличчі, тулубі або суглобових ділянках, несприятливо впливає на психіку та соціальну поведінку пацієнтів. З попереднього рівня техніки відомо, що для лікування вітиліго можуть використовуватись певні хімічні речовини рослинного походження або напівсинтетичні продукти, які носять назву псораленів. Ці речовини, у разі введення оральним шляхом або шляхом місцевого нанесення, концентруються на меланоцитах або шкірних клітинах, які продукують пігмент, поглинають енергію, яка надходить з ультрафіолетовим випромінюванням, та стимулюють продукування зазначеного пігменту меланіну (Arnold M.J.Jr. (Арнольд М.Дж. молодший), "Psoralens and Suntan", Hawaii Med. J., 1957-16391); (Becker S.W.Jr. (Бекер С.В. молодший), "Methods of increasing skin pigmentation", J. Sec, Cosmetic Ehem., 1958-9-80); (Fitzpatrick T.B. (Фіцпатрик Т.Б.), "Pigmentary Diseases", Current Therapy, 1958-314); (Becker S.W.Jr. (Бекер С.В. молодший), "Effects of 8-Methoxy Psoralen and ultraviolet light in human skin", Science, 1958-127-878); (Sidi E. (Сайді Е.), Planat P. (Планат П.), "Practical considerations on current treatment of vitiligo", Revue of Medicins, 1968-23 Dec).

Зазначені псоралени, однак, не позбавлені вторинних токсичних ефектів, оскільки, у разі місцевого нанесення, викликають дерматити та некроз шкіри. Крім того, їхній ефект повільний та оборотний у більшості випадків, коли застосування лікарського засобу припиняється.

З іншого боку, у разі застосування цих речовин виникають складнощі, оскільки вони потребують поступового підвищення щоденної експозиції ультрафіолетового опромінювання пацієнта, що, подеколи, викликає тяжкі токсичні реакції, такі як опіки, зумовлені їх місцевим введенням, або печінкова недостатність, розлади шлунково-кишкового тракту, ниркові або нервові розлади при їх введенні пероральним шляхом.

Відомим найближчим технічним рішенням, подібним до цього винаходу, є лосьйон Melagenin Lotion®, патент FR 8220746.

Зазначений лосьйон Melagenin Lotion®, представляє собою 50% спиртовий екстракт людської плаценти, яку одержують від здорових вагітних жінок за асептичних умов після нормальних пологів. До складу цього екстракту входить ліпопротеїн з молекулярною масою від 1500 Дальтон до 4000 Дальтон, який становить активний елемент зазначеного екстракту. Ця речовина стимулює репродукцію меланоцитів та синтез меланінового пігменту, а також прискорює окисдування амінокислоти Е-3,4-діоксифенілаланіну (L-ДОФА) у присутності сонячного світла, яке сприяє її перетворенню на меланін після внутрішніх хімічних процесів.

Зазначений лосьйон Melagenin Lotion® до цього часу успішно застосовувався для лікування вітиліго. За результатами проведених клінічних випробувань, його застосування виявилось винятково ефективним в усіх пацієнтів, які його одержували (Міярес Као К. (Miyares Cao C.), Табоас М. (Taboas M.) та Лопес Х. (López H.), "Informe preliminar sobre el empleo de extracto placentario humano en la terapéutica del Vitiligo", Revista Cubana de Farmacia 10 (1), 1976; Міярес Као К. (Miyares Cao C.) та співробітники, "Estudio experimental y clinico del efecto pigmentante epidérmico del extracto placentario humano", Revista Cubana de Farmacia, Volumen 20, No. 6, Noviembre-Diciembre 1981; Шарма С.К. (Sharma S.K.), Хайн Р.К. (Jain R.K.) та Шарма А.К. (Sharma A.K.), "Topical human placental extract for the treatment of Vitiligo. A preliminary study"; Міярес К. (Miyares C.) та співробітники: "Estudio experimental y clinico del efecto pigmentante epidérmico del extracto placentario humano", Annals Brasileiros de Dermatologia, 1986, 61:3 (suplementario); Міярес Као К. (Miyares Cao C.), "Melagenina Prodiecto Cubano. Nuevo y Eficaz medicamento para el tratamiento de Vitiligo", Serie de Reseñas Nacionales, Ed. Palacio de las Convenciones. La Habana, Pag. 15, 1986).

Зазначений лосьйон Melagenin Lotion®, незважаючи на відсутність у нього побічних шкідливих ефектів, є продуктом, який повинен застосовуватись впродовж трьох днів з 8-годинними інтервалами поміж введенням, та супроводжуватись сонячною або інфрачервоною експозицією під час одного із застосувань. Усе це ускладнює процес лікування більшості пацієнтів.

З попереднього рівня техніки відомо також, що кальцій приймає активну участь у процесі пігментації шкіри шляхом стимулювання секреторної активності меланоцитів унаслідок концентрації цього іону (Мейєр А. (Meyer A.), 1986. "Influence of calcium on the melanocytes in the inner ear". Abst; 13th International Pigment Cell Conference Oct. 5-6, Tucson, Arizona, USES; та Херіші С. (Negishi S.), 1986. "The role of calcium in light response of onyias melonophores". Abst; 13th International Pigment Cell Conference Oct. 5-6, Tucson, Arizona, USES).

Новизна цього винаходу полягає у новій композиції, до складу якої входить той же самий активний елемент зазначеного лосьйону Melagenin Lotion®, у цьому випадку альфа-ліпопротеїн, який одержують з котиледонів людської плаценти шляхом їх обробки органічними розчинниками з подальшим повторним розчиненням у розчині етанолу та кальцію хлориду, який забезпечує одержання продукту, обидва компоненти якого демонструють синергічний вплив на пігментаційний ефект зазначеного продукту, зі зменшенням кількості разів вживання цього продукту з 1 разу через кожні 8 год. до 1 разу через кожні 24 год., та з виключенням необхідності піддавання зазначеного пацієнту сонячному або інфрачервоному опромінюванню після будь-якого з зазначених вживань.

Зазначений новий одержаний продукт, який у подальшому буде називатись Melagenin Plus, може застосовуватись один раз на день, що є зараз сучасною практикою у світовій терапії.

Цей продукт стимулює синтез меланінового пігменту шкіри та репродукцію меланоцитів, що демонструється результатами здійснених фармакологічних випробувань, та не має жодних тяжких вторинних реакцій, що демонструється результатами токсикологічних, тератологічних та клінічних випробувань, які було здійснено з його використанням.

Одержування та вживання цього продукту є легким, й відновлення пігментації починається швидко (від 15 днів до 20 днів) після започаткування лікування, по суті необоротно після припинення вживання зазначеного продукту. Колір, набутий шкірою на місці застосування зазначеного продукту, є ідентичним кольору ділянок нормальної шкіри пацієнта, які, у свою чергу, пізніше не підсилюють інтенсивність свого забарвлення.

Оскільки речовина, з якої екстрагується активний елемент зазначеного продукту, має людське походження, немає підстав побоювання імунологічних реакцій; застосування цього продукту не має протипоказань, пов'язаних з віком, статтю або расою.

Одержання активного елемента зазначеної композиції Melagenin Plus

Одержання активного елемента за цим винаходом здійснюють за допомогою наведеної далі процедури:

1 кг плацентарних котиледонів використовують після їх виморожування впродовж 7-10 днів, з подальшим подрібненням та мацеруванням за допомогою етанолу від 90° до 96° у рівних частинах у відношенні маси до об'єму. Після цього одержаний мацерований матеріал фільтрують через щільну марлю та відстоюють впродовж 24 год. Після цього визначали пігментаційну активність супернатанту, яка була позитивною після 20-50 днів у разі застосування шляхом місцевого нанесення на вуха мишей лінії Balb/C 57 BL 6.

До 200мл цього екстракту з зазначеним пігментаційним фактором за допомогою шприцу додавали 10мл насиченого розчину бензойної кислоти у етанолі від 90° до 96°. Зазначений розчин було одержано шляхом розчинення від 2г до 8г бензойної кислоти у 5-12мл етанолу від 90° до 96°.

Одержану суміш перемішували впродовж від 10хв. до 50хв., після чого фільтрували на ватманському фільтрувальному папері №2-5. Одержаний осад промивали від 200мл до 500мл насиченого розчину бензойної кислоти у дистильованій воді. Зазначений розчин було одержано шляхом розчинення від 2г до 10г бензойної кислоти у 300-1000мл дистильованої води.

У подальшому зазначений осад видаляли з фільтрувального паперу та додавали до нього від 100мл до 500мл 30% ацетону. Одержану суміш центрифугували при 1500об./хв. впродовж від 10хв. до 30хв., супернатант видаляли.

Одержаний осад знову промивали від 2 разів до 10 разів за допомогою від 100мл до 500мл ацетону, сушили під вакуумом та при кімнатній температурі. Одержаний продукт повторно розчиняли у спирті від 90° до 96°, до складу якого входило від 0,2мг/мл до 4,0мг/мл кальцію хлориду.

5мл вищезгаданого продукту з біологічною активністю фільтрували через Sephadex G-30 або 100, яким пакували колонку шириною від 1см до 3см та висотою від 18см до 40см, з застосуванням натрію фосфату (від 5×10^{-1} до 5×10^{-6} моль, pH=4-8) як буферу. Об'єм потоку становив від 10крапель/хв. до 30крапель/хв., об'єм кожної зібраної фракції дорівнював від 5мл до 10мл. Було одержано два білкових піки, перший від 100мкг/мл до 300мкг/мл та другий від 20мкг/мл до 150мкг/мл. Другий пік мав позитивну пігментаційну активність, яка проявлялась через 10-20 днів після місцевого застосування зазначеної ліофілізованої суміші на морських свинках.

Ліофілізовані суміші обох білкових піків піддавали електрофорезу на поліакриламідному гелі та на агарозі, з забарвленням першої барвником для білків (амідний чорний) та другої барвником для виявлення ліпідів (судан). Під час електрофорезу білків спостерігали одну забарвлену невелику смугу з іншою смугою без забарвлення, причому обидві з незначною міграцією; на ділянці альбуміну також спостерігали дуже чітку смугу. Під час електрофорезу ліпідів смугу спостерігали на ділянці, до якої мігрують альфа-ліпопротеїни.

Синергічний пігментаційний ефект мелагеніну та кальцію

Меланоцитопоектичну активність одержаного продукту оцінювали шляхом місцевого нанесення зазначеного Melagenin Plus щоденно впродовж 5 днів підряд на епідерміс вух чорних мишей лінії B6 D2. Для проведення зазначеного випробування було використано 60 чорних мишей, які було розподілено на 4 групи (А, В, С та D, по 5 мишей у кожній), кожну з яких піддавали наведеним далі обробкам.

Група	Щоденна місцева обробка
A	70% спирт як носій зазначеного Melagenin® (контроль)
B	70% спиртобий розчин з додаванням кальцію хлориду, концентрація 1мг/мл
C	Лосьйон Melagenin Lotion®
D	Лосьйон Melagenin Lotion® з додаванням кальцію хлориду з концентрацією 1мг/мл (Melagenin Plus)

70% спирт, 70% спиртовий розчин з кальцію хлоридом (1мг/мл), а також зазначені лосьйон Melagenin Lotion® та Melagenin Plus наносили шляхом втирання оператором зазначеного продукту пальцями до вух тварин.

Через 48год. після завершення зазначеної обробки, тварин забивали з метою екстрагування епідермісу вух та піддавання його дослідженню за допомогою гістохімічного методу з застосуванням L-ДОФА оксидази, який забезпечує можливість, шляхом мікроскопічних спостережень, підрахування меланоцитів на 1мм^2 зазначеної гістологічної структури.

Для визначення кількості меланоцитів на 1мм^2 , з щільно заселеної зони кожного вуха вибирали 5 окремих ділянок та за допомогою конкретної програми, яку було розроблено з цією метою (однак у цьому випадку з використанням конкретного розділу для підрахування клітин), на 1мм^2 кожної з зазначених 5 ділянок визначали кількість клітин, завдяки чому на 1мм^2 кожної групи було одержано 150 підрахунків кількості меланоцитів (15 тварин на групу та 10 підрахунків на кожну тварину).

Одержані значення підрахунку меланоцитів на 1мм^2 було піддано дисперсійному аналізу класифікації зразків з подальшим аналізом за Краскалом-Уелісом (Kruskal-Wallis) та застосуванням t-критерію Стьюдента, Ньюмена-Кюльса (Student Newman-Keuls (SNK)) з метою визначення суттєвих різниць між цими групами. Результати, які було одержано за допомогою зазначеного експерименту, наведено у Таблиці I та графічно представлено на фіг.

Таблиця I

Аналіз за Краскалом-Уелісом (Kruskal-Wallis)

Кількість меланоцитів/мм ²	
X	N
180,66 a	150
111,29 b	150
66,83 c	150
62,79 d	150 для p<0,001

a=Melagenin Plus

b=лосьйон Melagenin Lotion®

c=70% спирт+кальцій (1мг/мл)

d=70% спирт

У разі $p < 0,001$, у епідермісі вух чорних мишей, яких було піддано обробці лосьйоном Melagenin Lotion® та Melagenin Plus, порівняно до груп, які було оброблено спиртом та без обробки, спостерігалось суттєве підвищення кількості меланоцитів/мм².

Підвищення кількості меланоцитів було більшим у тварин, яких було піддано обробці Melagenin Plus.

Інші зареєстровані різниці мали наведений далі вигляд:

- Існує суттєва різниця результатів, які було одержано з застосуванням Melagenin Plus та з застосуванням лише лосьйону Melagenin Lotion®.
- Існує суттєва розбіжність результатів, які було одержано з застосуванням Melagenin Plus та з застосуванням лише спирту плюс кальцій.
- Існує суттєва розбіжність результатів, які було одержано з застосуванням Melagenin Plus та з застосуванням лише спирту.
- Існує суттєва розбіжність результатів, які було одержано з застосуванням лосьйону Melagenin Lotion® та з застосуванням лише спирту плюс кальцій.
- Існує суттєва розбіжність результатів, які було одержано з застосуванням лосьйону Melagenin Lotion®, та результатів, які було одержано на контрольній групі, яку обробили лише спиртом.
- Не існує суттєвої розбіжності результатів, які було одержано на контрольній групі, та результатів, які було одержано на групі, яку обробили спиртом плюс кальцій.

Додатково було доведено, що у разі, коли зазначений лосьйон Melagenin Lotion® та зазначений Melagenin Plus були застосовані нечітко в біологічних випробуваннях, спостерігали, що у разі застосування Melagenin Plus пігментаційний ефект на сосках морських свинок-самців спостерігався через 13 днів, у той час як у разі застосування зазначеного лосьйону Melagenin Lotion® подібне явище спостерігалось через 18 днів. Подібним же чином, у хвості чорних мишей більшу концентрацію меланіну спостерігали у разі застосування Melagenin Plus, коли одержані зрізи обробляли гістохімічним методом, причому більший приріст меланоцитів спостерігався у базальній ділянці епідермісу.

Дослідження з подразненням шкіри тварин

Зазначений продукт Melagenin Plus наносили групі тварин на площину 42см² у дозі 20мг/см² та тим же самим тваринам наносили розчинник.

Впродовж зазначеного експерименту, тривалість якого становила два тижні, не спостерігали подразнення або ураження шкіри жодного типу. Пошкодження було відсутнім і за результатами гістопатологічних досліджень.

На завершення можна вказати, що зазначений продукт Melagenin Plus не викликає подразнення шкіри.

Клінічні випробування на людях

Для проведення зазначених випробувань довільно було відібрано 30 пацієнтів, які страждали на вітиліго.

Зазначених пацієнтів за альтернативною схемою було розподілено на дві групи, які було позначено індексами I та II, до складу кожної з яких увійшло по 15 пацієнтів. Пацієнтам зазначеної групи I було призначено застосування лосьйону Melagenin Lotion® (50% спиртовий екстракт людської плаценти) шляхом місцевого нанесення втиранням пальцями на ділянках шкіри, депігментованих унаслідок зазначеної хвороби, тричі на день з інтервалами у 8год. (6.00 ранку, 2.00 дня та 10.00 вечора).

Під час одного з зазначених нанесень оброблені ділянки повинні були піддаватись експонуванню лампами інфрачервоного випромінювання, які було розміщено на відстані 40см, потужністю 250Вт впродовж 15хв. Впродовж зазначеного часового інтервалу нанесення лікарського засобу повинно було повторюватись кожні 5хв.

У свою чергу, члени зазначеної групи II повинні були застосовувати Melagenin Plus (50% спиртовий екстракт людської плаценти, до складу якого вводив кальцію хлорид) з нанесенням подібним же шляхом, але один раз на день, без піддавання інфрачервоному випромінюванню та з інтервалами у 24год. Учасники зазначеного випробуванням перед його початком не повинні піддаватись жодній специфічній обробці.

Стан пацієнтів, які приймали участь у зазначеному дослідженні, оцінювали щомісяця впродовж 6 місяців, постійно порівнюючи в обох групах ступінь повторної пігментації, яку було одержано завдяки кожному з зазначених продуктів, а також розвиток вторинних реакцій.

У 5 довільно відібраних з кожної групи пацієнтів практикували біопсії ділянок депігментованої шкіри перед та після завершення зазначеного дослідження.

Для ідентифікації меланоцитів у зазначених зразках вдавались до гістологічного методу з застосуванням L-ДОФА оксидази (Herishi C (Negishi S.), 1986. "The role calcium in light response of onyziat melanophores". Abst; 13th International Pigment cell Conference, Oct. 5-6, Tucson, Arizona, USES).

Сукупно, різницю визначали за витраченими флаконами лікарського засобу у кожній групі.

Для процедури статистичного аналізу відсотку зменшення де пігментованої площі тіла у кожній групі, а також для визначення відповідного показника у пацієнта, було використано програму, розроблену з цією метою (Коюла Р. (Coyula R.), "Automatización de la Creadon de Historia Clínica de los enfermos de Vitiligo", Ira Conferencia Latinoamericana de Aplicaciones de la Matemática y la Computación a la Biología. CENIC, 31 Oct. - 30 Nov. 1991, La Habana, Cuba).

Результати, які було одержано завдяки проведенню зазначеного клінічного випробування, узагальнено у Таблицях II, III, IV та V, до яких включено номер історії хвороби пацієнта для його ідентифікації, вік, стать, расу та тривалість страждання на зазначену хворобу у роках. До параметрів, які оцінювались, входив процент депігментації на початку та у кінці обробки, процент досягнутої пігментації та кількість флаконів лікарського засобу, яку було витрачено до завершення зазначеної обробки. Подібним же чином, у таблиці, яка відноситься до обробки кожного типу, наведено аналізовану площу, яка відповідає кожному з пацієнтів, який піддавався зазначеній обробці (обличчя, шия, тулуб, кінцівки або геніталії).

ТАБЛИЦЯ II

Результати, які було одержано за допомогою лосьйону Melagenin Lotion®

Номер історії хвороби пацієнта	Вік (роки)	Стать	Раса	Тривалість хвороби у роках	% депігментації		% пігментації	Флакони
					на початку	у кінці		
255	13	M	N	12	26	16	10	18
268	14	F	B	3	8	3	5	6
277	12	F	B	2	5	2	3	6
286	5	F	B	2,6	6	0	6	6
292	10	F	B	3	24	21	3	18
293	56	F	B	12	11	9	2	12
381	34	F	B	10	23	16	7	18
591	21	F	M	11	59	39	20	98
674	5	M	M	3	58	30	28	48
771	4	M	B	0,2	8	5	3	6
849	44	F	N	10	13	8	7	12
838	5	F	B	0,6	8	2	6	6
852	5	M	N	3,5	43	32	11	48
1021	12	F	M	3	8	4	4	6
1044	27	M	B	5	9	3	6	6

Стать: M - чоловік, F - жінка.

Раса: N - негр, B - білий, M - мулат.

ТАБЛИЦЯ III

Ділянки, які було аналізовано у пацієнтів, які піддавались обробці за допомогою лосьйону Melagenin Lotion®

ДІЛЯНКИ, УРАЖЕНІ ВІТИЛІГО							
номер історії хвороби пацієнта	обличчя	шия	тулуб		КІНЦІВКИ		геніталії
			передня частина	задня частина	верхні	нижні	
255	X		X		X	X	X
268	X					X	
277	X		X		X		
286			X	X			
292	X				X	X	
293	X				X	X	
381	X		X		X	X	X
591		X	X		X	X	
674				X	X	X	
771			X	X		X	
849						X	
838	X		X	X		X	
852	X		X		X	X	
1021	X					X	
1044					X	X	

ТАБЛИЦЯ IV

Результати, які було одержано за допомогою Melagenin Plus

Номер історії хвороби пацієнта	Вік (роки)	Стать	Раса	Тривалість хвороби у роках	% депігментації		% пігментації	Флакони
					на початку	у кінці		

2	20	M	M	1	2	0,5	1,5	1
31	1	F	B	5	6	2	4	2
126	5	F	N	0,2	1	0,5	0,5	1
154	9	F	B	0,5	39	7	22	8
219	3	F	B	8	40	7	13	8
231	8	F	B	9	11	3	8	4
341	3	M	B	1	4	2	2	2
486	5	F	N	2	4	1	3	2
491	5	F	M	4	24	1	3	6
733	5	F	B	3	13	0	3	4
779	3	F	N	0,6	4	2	2	2
781	3	M	B	23	6	3	3	2
888	7	M	B	0,2	12	6	6	4
1096	6	F	B	4	14	0	4	4
1116	4	M	B	1	22	2	10	6

Стать: M - чоловік, F - жінка.

Раса: N - негр, B - білий, M - мулат.

ТАБЛИЦЯ V

Ділянки, які було аналізовано у пацієнтів, які піддавались обробці за допомогою Melagenin Plus

ДІЛЯНКИ, УРАЖЕНІ ВІТИЛІГО							
номер історії хвороби пацієнта	обличчя	шия	тулуб		кінцівки		геніталії
			передня частина	задня частина	верхні	нижні	
2	X						
31					X	X	
126							X
154	X		X		X	X	X
219	X		X	X	X	X	
231	X				X	X	X
341						X	
486					X		
491	X		X		X	X	
733			X			X	
779				X	X		
781						X	X
888	X			X			
1096	X	X			X		X
1116					X		X

За результатами аналізу попередніх таблиць можна відмітити, що після завершення 6-місячної обробки у групі, яка піддавалась обробці лосьйоном Melagenin Lotion®, спостерігалось середнє 59,11% зменшення поверхні тіла, яку було депігментовано зазначеним захворюванням, порівняно до 50,79% у групі, яку було піддано обробці за допомогою Melagenin Plus, без будь-якої суттєвої різниці між обома результатами при значенні $p < 0,05$.

У пацієнтів зі зазначених груп, яких було піддано зазначеному випробуванню, не спостерігалось місцевих або системних вторинних реакцій.

Біопсії, які практикували у 5 пацієнтів з кожної групи, продемонстрували поновну появу меланоцитів на ділянках, уражених вітиліго, які було відібрано для гістологічних досліджень перед та після обробки.

І, нарешті, більше витрачання флаконів з лікарським засобом спостерігалось у групі, яку піддавали обробці лосьйоном Melagenin Lotion®. Впродовж випробування, яке тривало 6 місяців, було витрачено, взагалі, 264 флакони лікарського засобу, тобто у середньому 17,6 флакони на пацієнта, порівняно до групи, яку було піддано обробці Melagenin Plus, у якій було використано лише 56 флаконів, тобто у середньому 3,7 флакони на пацієнта за той же час. Проведені гістологічні дослідження продемонстрували, що ефект поновної пігментації, який було викликано обома продуктами на ділянках, уражених вітиліго, обумовлено тим, що вони знову індукують репродукцію меланоцитів у цих місцях. Відсутність вторинних місцевих системних реакцій поновно підтверджує безпечність обох продуктів.

Синергічна дія кальцію та мелагеніну полегшує лікування пацієнтів, хворих на вітиліго, зменшує кількість щоденних застосувань зазначеного продукту та, як наслідок, витрачання флаконів під час кожної обробки. Крім того, нова лікарська форма ліквідує необхідність піддавання пацієнта сонячному або інфрачервоному опромінюванню після її нанесення.

На фіг. показано меланоцитопоетичний ефект, який було одержано під час випробування на вухах чорних мишей у 4 групах (A, B, C та D), які було піддано наведеним далі обробкам:

Група	Щоденна місцева обробка
A	70% спирт як носій зазначеного Melagenin® (контроль)
B	70% спиртовий розчин з додаванням кальцію хлориду, концентрація 1мг/мл
C	Лосьйон Melagenin Lotion®

ФІГ.

