



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17253 (13) C2
(51) G A61K35/78, A61K31/01, A61K7/48,
A61P17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ "ФЛАДЕКС" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЗІВ

1

(21) 96093605

(22) 18.09.1996

(24) 16.09.2002

(46) 16.09.2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Васильєва Людмила Миколаївна, Васильченко Євгенія Олексіївна, Георгієвський Віктор Петрович, Кірюхін Юрій Миколайович, Батюк Вадим Сергійович, Левашова Ірина Георгіївна, Колесник Катерина Юр'ївна, Комісаренко Микола Федотович, Ришко Павло Петрович, Заболотний Вадим Олександрович, Супрун Ольга Всеволодівна, Зубченко Тамара Миколаївна

(73) Державний науковий центр лікарських засобів.

(56) Калабухова Н.Ф. "Госсипол" – противовирусное средство для местного применения. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1984, №3, с.21-22.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. М, «Медицина», 1993, часть 11, с.401-403.

(57) 1. Средство для лечения дерматозов, содержащее активное вещество, гидрофобные растворители, консерванты, эмульгатор №1 и воду очищенную, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит пропиленгликоль, в качестве активного вещества используют фладексан, в качестве гидрофобных растворителей - ва-

2

зелин медицинский и стеариновую кислоту, а в качестве консервантов - нипагин и нипазол при следующем соотношении компонентов, мас. %:

фладексан	1,00-2,00;
вазелин медицинский	15,00-20,00;
стеариновая кислота	2,00-5,00;
пропиленгликоль	10,00-18,00;
эмульгатор № 1	5,00-8,00;
нипагин	0,06-0,07;
нипазол	0,03-0,04;
вода очищенная	остальное.

2. Средство по п. 1, отличающееся тем, что фладексан представляет собой сумму биологически активных веществ растительного происхождения, получаемую из надземной части травы десмодиума канадского и содержащую, в основном, С-гликозиды флавоноидов и полифенолов, с преобладанием флавоноидов гомоориентина и сапонаретина, содержание которых в пересчете на сухое вещество составляет не менее 30%.

3. Средство по п. 1, отличающееся тем, что эмульгатор №1 представляет собой сплавленную смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций C₁₅-C₂₀ с натриевой солью сульфозифиров таких же спиртов при соотношении 25:1.

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности, к созданию и производству лекарственных средств, используемых в терапии дерматозов различной этиологии.

Известно противовирусное средство растительного происхождения "Аппизарин" в виде 2% и 5% мази и таблеток, содержащее в качестве основного вещества аллизарин, который получают из травы копеечника альпийского и копеечника желтеющего. Препарат применяется внутрь и наружно при простом герпесе (1).

Известно средство "Хелепин" в виде 1% и 5% мази, обладающее противовирусной активностью, созданное на основе очищенного экстракта из надземной части растения леспедецы копеечко-

вой и содержащее хелепина 1 - 5%, вазелина - до 100% (2).

Наиболее близким к заявляемому является противовирусное средство "Госсипол" в виде 3% линимента, содержащее в качестве активного компонента вещество, получаемое из корней хлопчатника 2,2'-Ди-(1,6,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-альдегидонафтил), а в качестве вспомогательных веществ - масло касторовое, кислоту сорбиновую, эмульгатор № 1 и воду очищенную (3,4).

"Госсипол" обладает противовирусной активностью в отношении дерматотропных штаммов вируса герпеса и применяется при опоясывающем лишае, простом пузырьковом лишае и псориазе.

Недостатками "Госсипола" являются выра-

C2
(13)17253
(11)UA
(19)

женные кумулятивные свойства, а также его токсичность сравнение величин LD_{50} обоих препаратов свидетельствует, что фладексан (основное действующее вещество заявляемого средства) в 5 раз менее токсичен, чем госсипол (основное действующее вещество средства-прототипа)

К причинам, препятствующим получению в прототипе и аналогах технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, следует отнести то, что качественный и количественный состав компонентов этих лекарственных средств не позволяет обеспечить более широкий спектр терапевтического действия, позволивший бы использовать их для комплексного лечения дерматозов различной этиологии с одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препаратов

В основу изобретения поставлена задача создания лекарственного средства, обладающего высоким лечебным эффектом за счет присущего ему широкого спектра терапевтического действия с одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препарата

Поставленная задача решается тем, что средство для лечения дерматозов, содержащее активное вещество, гидрофобные растворители, консерванты, эмульгатор № 1 и воду очищенную, в соответствии с изобретением дополнительно содержит пропиленгликоль, в качестве активного вещества используют фладексан, в качестве гидрофобных растворителей - вазелин медицинский и стеариновую кислоту, а в качестве консервантов - нипагин и нипазол при следующем соотношении компонентов, мас %

фладексан (ВФС 42У 7/37-764-98)	1,00 - 2,00,
вазелин медицинский (ГОСТ 3582-84)	15,00 - 20,00,
стеариновая кислота (ГОСТ 9419-78)	2,00 - 5,00,
пропиленгликоль (ВФС 42-1594-86)	10,00 - 18,00,
Эмульгатор № 1 (ВФС 42-2121-92)	5,00 - 8,00,
нипагин (ФС 42-1460-89)	0,06 - 0,07,
нипазол (ТУ 64-1983-91)	0,03 - 0,04,
вода очищенная (ФС 42-2619-89)	остальное

Поставленная задача решается также тем, что фладексан представляет собой сумму биологически активных веществ растительного происхождения, получаемую из надземной части травы десмодиума канадского и содержащую, в основном, С-гликозиды флавоноидов и полифенолов, с преобладанием флавоноидов гомоориентина и сапонаретина, содержание которых в пересчете на сухое вещество составляет не менее 30 %

Поставленная задача решается также тем, что эмульгатор № 1 представляет собой сплавленную смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций $C_{16} - C_{20}$ с натриевой солью сульфозэфиров таких же спиртов при соотношении 25 : 1

Технический результат, получаемый при осу-

ществлении изобретения, выражается в комплексном воздействии на пораженные ткани и в достижении более широкого спектра терапевтического эффекта с одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препарата

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения

Пример 1

Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий следующие компоненты фладексан, вазелин медицинский, стеариновую кислоту, пропиленгликоль, эмульгатор № 1, нипагин, нипазол, воду очищенную. Вначале получают мазевую основу. Для этого в расплавленную жировую часть основы, содержащую вазелин медицинский, стеариновую кислоту, эмульгатор № 1 и нипазол при перемешивании при температуре $(62,0 \pm 2,0)^{\circ}\text{C}$ добавляют водную часть основы пропиленгликоль, воду и нипагин. В полученную эмульсию при температуре $(55,0 \pm 5,0)^{\circ}\text{C}$ порционно добавляют смесь, состоящую из фладексана в пропиленгликоле и воде очищенной. Перемешивают 5-10 мин при этой же температуре, затем охлаждают при перемешивании до температуры $(19,0 \pm 1,0)^{\circ}\text{C}$ и расфасовывают

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас %

фладексан	1,00,
вазелин медицинский	15,00,
стеариновая кислота	2,00,
пропиленгликоль	10,00,
эмульгатор № 1	5,00,
нипагин	0,06,
нипазол	0,03,
вода очищенная	остальное

Пример 2 Заявляемое средство получают аналогично примеру 1 при следующем соотношении компонентов, мас %

фладексан	1,50,
вазелин медицинский	18,00,
стеариновая кислота	4,00,
пропиленгликоль	15,00,
эмульгатор № 1	6,00,
нипагин	0,06,
нипазол	0,03,
вода очищенная	остальное

Пример 3 Заявляемое средство получают аналогично примеру 1 при следующем соотношении компонентов, мас %

фладексан	2,00,
вазелин медицинский	20,00,
стеариновая кислота	5,00,
пропиленгликоль	18,00,
эмульгатор № 1	8,00,
нипагин	0,07,
Нипазол	0,04,
вода очищенная	остальное

Таким образом, были приготовлены 5 составов, которые отличались друг от друга количественным содержанием ингредиентов (минимальный, оптимальный, максимальный и два запределных значения)

Таблица 1

Составы лекарственного средства

Компоненты	Содержание компонентов (мас. %), в составах (№№)				
	№1	№2	№3	№4	№5
Фладексан	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50
Вазелин медицинский	13,00	15,00	18,00	20,00	21,00
Стеариновая кислота	1,00	2,00	4,00	5,00	6,00
Пропилен-гликоль	9,00	10,00	15,00	18,00	19,00
Эмульгатор № 1	4,00	5,00	6,00	8,00	9,00
Нипагин	0,04	0,06	0,06	0,07	0,08
Нипазол	0,02	0,03	0,03	0,04	0,05
Вода очищенная	остальное	остальное	остальное	остальное	Остальное

При приготовлении лекарственного средства с содержанием компонентов меньше минимально заявляемого количества (состав № 1) наблюдается образование нестабильной эмульсии, которая расслаивается через 30 мин. При приготовлении лекарственного средства с содержанием ингредиентов больше максимально заявляемого количества (состав № 5) образуется очень вязкая масса.

Следовательно, запредельные количества компонентов, представленные в составах № 1 и № 5, приводят к получению лекарственной формы такой консистенции, которая не соответствует требуемым структурно-механическим и реологическим характеристикам.

Качественный и количественный состав заявляемого средства полностью решает поставленную в изобретении задачу по созданию эффективного лекарственного средства для применения в дерматологии в качестве противовоспалительного, обезболивающего и улучшающего репаративные процессы.

Активным компонентом заявляемого лекарственного средства является фладексан (ВФС 42У-7/3 7-464-98), который представляет собой сумму биологически активных веществ растительного происхождения, получаемую из надземной части травы десмодиума канадского. В его состав входят, в основном, С-гликозиды флавоноидов и полифенолов, где преобладают флавоноиды гомоориентин и сапонаретин, содержание которых в пересчете на сухое вещество составляет не менее 30 %.

Вазелин медицинский (ГОСТ 3582-84) и стеариновая кислота (ГОСТ 9419-78) являются компонентами мазевой основы заявляемого средства, используются в качестве гидрофобных растворителей, характеризующихся высокой стабильностью и химической инертностью. Используются в смеси с эмульгатором, пропиленгликолем (ВФС 42-1594-86), водой и другими соединениями, что способствует как улучшению технологических свойств лекарственной формы, так и повышению биодоступности активных веществ заявляемого средства.

Эмульгатор № 1 (ВФС 42-2121-92) является поверхностно-активным веществом и представляет собой сплавленную смесь спиртов синтетических первичных высших жирных фракций C₁₆ – C₃₀

с натриевой солью сульфозированных таких же спиртов при соотношении 25 : 1. Эмульгатор №1 обеспечивает мазеподобную консистенцию и стабильность лекарственной формы.

Нипагин (ФС 42-1460-89) и нипазол (ТУ 64-1983-91) выполняют функции консервантов, и их количественное содержание в лекарственной форме регламентируется фармакопейными требованиями.

Клиника дерматозов любой этиологии характеризуется наличием раневого повреждения той или иной фазы воспалительной реакции, зудом, болевым синдромом, а для герпесвирусных заболеваний отягощается вирусной инвазией. Известно, что синтетические препараты, составляющие большинство средств для комплексного лечения дерматопических больных, вызывают ряд нежелательных побочных эффектов. На этом фоне выгодно отличаются препараты растительного происхождения, как менее токсичные для организма, что наряду с наличием у растений таких свойств, как противовоспалительное, ранозаживляющее, противозудное, обезболивающее и др., которые очень важны для лечения практически всех дерматозов, обосновывает целесообразность разработки фито-препаратов для дерматологии.

Заявляемое средство было испытано в лабораторных и клинических условиях.

В основу доклинического изучения фармакологической активности заявляемого средства и прототипа положены этиологические (вирусная инвазия, аллергия, воспаление) и патогенетические (воспалительные процессы, раневое повреждение, боль) принципы развития дерматозов. С учетом указанного сравнение фармакотерапевтической активности заявляемого состава и "Госси-пола" проведено на моделях герпесвирусного кератита, как интегральной модели вирусных поражений слизистых оболочек и кожи, аллергического контактного дерматита, воспалительного дерматита, обусловленного УФ-облучением, а также по местному противовоспалительному эффекту на модели кротонного воспаления ушной раковины у крыс, влиянию на репаративные процессы на модели линейных кожных ран у крыс; болеутоляющему действию на модели скипидарного воспаления конечностей у мышей по тесту

"горячей пластинки".

Поскольку одним из практически постоянно необходимых фармакотерапевтических свойств фитопрепаратов для лечения различных дерматозов является наличие ранозаживляющего действия, обоснование рациональной концентрации фладексана в заявляемой мази проводили по выраженности ранозаживляющего действия этой лекарственной формы, содержащей 1%, 2% и 5% действующего компонента. Полученные данные приведены в таблице 2 и свидетельствуют, что при однократном местном нанесении мази, содержащей 1% и 2% фладексана, наблюдается выраженное и статистически достоверное ранозаживляющее действие. Мазь, содержащая 5% фладексана, не оказывает ранозаживляющего действия: по отношению к контролю разница в крепости рубца недостоверна. При этом раноза-

живляющее действие лекарственной формы, содержащей 1% и 2% фладексана, практически одинаково.

Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют также, что в условиях обработки ран животных 2 раза в день выраженность ранозаживляющего действия мази, содержащей 1% фладексана, практически не отличается от наблюдаемой у животных, обрабатываемых этой же лекарственной формой 1 раз в день ($t = 0,30$, $p > 0,5$). В то же время при двукратной обработке ран отмечено значительное усиление ранозаживляющего действия мази, содержащей 2% фладексана по сравнению с ее эффектом в условиях однократной обработки: крепость рубца увеличивается в среднем на $71,0 \text{ г/см}$ ($t = 3,87$, $P < 0,01$). 5% мазь и в данной постановке опытов оказывает наименее выраженный ранозаживляющий эффект.

Таблица 2

Зависимость ранозаживляющего действия мази от концентрации в ней фладексана

Группа опытов	Условия опытов	Прочность рубца г/см	Увеличение прочности, % к контр.	Достоверность по отношению к контр., P
1	Интактный контроль	$237 \pm 20,6$	-	-
2	1% мазь			
3	обработка 1 раз	$325 \pm 34,57$	32,9	$= 0,05$
3	обработка 2 раза	$314 \pm 13,2$	32,0	$= 0,05$
4	2% мазь			
4	обработка 1 раз	$341 \pm 16,9$	43,8	$< 0,01$
5	обработка 2 раза	$412 \pm 7,0$	73,8	$< 0,001$
6	5% мазь			
6	обработка 1 раз	$276 \pm 8,65$	16,4	$= 0,1$
7	обработка 2 раза	$300 \pm 20,2$	22,3	$< 0,5$

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что лекарственная форма, содержащая 2% фладексана, в условиях применения, приближающихся к клиническим (обработка 2 раза в день) оказывает более выраженное ранозаживляющее действие по сравнению с лекарственной формой, содержащей 1% фладексана.

Увеличение концентрации фладексана в лекарственной форме до 5% не приводит к достоверному увеличению уровня его специфической активности.

Сравнительное изучение специфического

противовирусного действия заявляемого средства и прототипа проводили на модели герпетического кератита, для воспроизведения которого использовали вирус герпеса простого.

Изучаемые препараты применяли ежедневно 3-5 раз в день.

Терапевтическую эффективность препаратов оценивали по среднему индексу тяжести клинического течения кератита и таким характерным показателям проявлений заболевания, как отек и гиперемия век, слезотечение и наличие отделяемого из конъюнктивального мешка.

Таблица 3

Основные показатели лечебного действия заявляемого средства и прототипа ("Госсиопола") в условиях герпетического кератита у кроликов

Изучаемый препарат	Показатели лечебного действия, сут						Полное выздоровление (сут)
	Исчезновение различных симптомов кератита		На 2-3-и сутки	На 9-10-е сутки	На 12-14-е сутки	На 16-18-е сутки	
	Отек, гиперемия (сут)	Слезотечение, отделяемое (сут)	Средний индекс тяжести кератита (баллы)				
Контроль (естественная регрессия)	14-16	18-20	2,4	2,1	1,6	0,9	27-30

Продолжение таблицы 3

Основа заявляемого средства	15-16	17-19	2,4	2,0	1,5	1,0	25-27
Заявляемое средство	8-9	8-9	2,4	0,8	0,2	0	12-13
Прототип	10-11	10-12	2,4	0,9	0,4-0,2	0,1-0	15-16

Результаты, полученные при сравнительном изучении противовирусной активности заявляемого средства и прототипа в условиях экспериментального вирусного кератита, приведены в табл 3 и свидетельствуют, что лечебное действие заявляемого средства примерно соответствует эффекту прототипа. Однако, несмотря на большее содержание действующих веществ в "Госсиполе" (в 1,5 раза), наблюдается некоторая тенденция более благоприятного действия заявляемого средства. Это выражается в более ранних сроках исчезновения основных симптомов кератита, в меньшей выраженности тяжести его клинического течения, средний индекс, начиная с 5 суток лечения заявляемым средством заметно ниже в более ранних (среднем 2-3 сут) сроках полного излечения кератита.

Изучение фармакологической активности заявляемого средства проводили на модели аллергического контактного дерматита (КД) в опытах на морских свинках светлой масти обоего пола массой 300-400 г. В качестве аллергена использовали динитрохлорбензол - ДНХБ.

Влияние заявляемого состава и прототипа оценивали по толщине кожной складки, электропроницаемости кожного слоя (ЭПРС), визуальную, используя по срокам полного выздоровления пятибалльную систему, а также по клинической картине крови. Указанные выше показатели развития КД определяли на высоте сенсибилизации (перед кожной пробой), через 24 ч после кожной пробы (на высоте КД), в середине течения дерматита (4-5 сут после кожной пробы), а также в период регрессии (8-9 сут). Заявляемое средство и прототип ("Госсипол") применяли ежедневно 1-2 раза в день.

Результаты, полученные при сравнительном изучении фармакотерапевтической активности заявляемого средства и прототипа ("Госсипола") в условиях аллергического КД, приведены в табл 4, из которой видно, что развитие воспаления сопровождалось утолщением кожи животных. При этом выраженное утолщение кожи наблюдалось у животных контрольной группы и у животных, кожу которых обрабатывали мазевой основой заявляемого средства. Максимальное утолщение кожи у морских свинок этих групп отмечалось на высоте дерматита - через 24 ч после кожной пробы, затем

эффект уменьшился, но и к концу опыта толщина кожной складки не соответствовала исходным величинам. У животных, которым применяли заявляемое средство, во все сроки определения толщина кожной складки изменялась незначительно и нормализовалась к середине лечения. Толщина кожной складки у животных, которым применяли прототип, незначительно отличалась от таковой у животных с применением мазевой основы заявляемого средства.

Приведенные в табл 4 данные свидетельствуют также, что пятидневная сенсибилизация морских свинок ДНХБ вызвала у животных контрольной группы и получавших мазевую основу заявляемого средства некоторое снижение ЭПРС кожи. ЭПРС кожи животных, обрабатываемых прототипом, практически соответствовала таковой у животных контрольных групп, тогда как этот показатель состояния кожного покрова у морских свинок с применением заявляемого средства практически не изменился. Заявляемое средство до конца исследования поддерживало ЭПРС у морских свинок на достаточно высоком уровне, что свидетельствует о его лечебном эффекте, тогда как под влиянием прототипа восстановление этого показателя к концу опыта не произошло.

Визуальная оценка развития КД у морских свинок показала, что заявляемое средство обладает определенным лечебно-профилактическим действием в условиях развившегося воспаления. Регрессия патологического процесса у животных, леченных заявляемым средством, происходила в среднем на 2-3 сут быстрее по сравнению с контролем, а у животных с применением прототипа была на уровне контрольной.

Следовательно, заявляемое средство, в отличие от прототипа, обладает антиаллергическим действием в условиях КД, вызванного ДНХБ. Так, полное выздоровление животных с применением заявляемого средства наступает на 8-9 сут, тогда как сроки полного выздоровления с применением прототипа находятся на уровне контрольных (13-14 сут).

Результаты, полученные при анализе периферической крови морских свинок в условиях КД, свидетельствуют, что у животных контрольных групп наблюдался незначительный лейкоцитоз, который нормализовался к концу исследования.

Таблица № 4

Влияние заявляемого средства и прототипа ("Госсипола")
на некоторые показатели развития аллергического КД ($\bar{X} \pm Sx$)

Условия опытов	Исходные данные	В процессе развития КД:				Срок полного выздоровления (сут)
		перед кожной пробой	Через 24 ч	середина лечения (4-5 сут.)	регрессия (8-9 сут)	
Толщина кожной складки, мм						
Продолжение таблицы № 4						
Контроль (нелеченные животные)	2,2 ± 0,02	2,3 ± 0,17	4,4 ± 0,22	4,2 ± 0,18	3,0 ± 0,25	13 - 14
Мазевая основа	2,5 ± 0,12	2,5 ± 0,18	4,8 ± 0,27	3,9 ± 0,22	2,9 ± 0,19	13-14
Заявл. средство	2,3 ± 0,14	2,3 ± 0,15	3,0 ± 0,23	2,5 ± 0,10	2,3 ± 0,17	8-9
Прототип	2,4 ± 0,05	2,4 ± 0,10	4,3 ± 0,17	4,0 ± 0,20	3,0 ± 0,21	13-14
ЭПРС, мкА						
Контроль(нелеченные животные)	23,9 ± 1,01	20,0 ± 2,30	16,3 ± 1,40	16,0 ± 1,75	15,7 ± 0,98	13-14
Мазевая основа	24,3 ± 0,85	20,6 ± 1,23	17,0 ± 1,50	17,4 ± 1,87	15,9 ± 1,59	13-14
Заявл. средство	23,8 ± 0,79	26,2 ± 1,32	29,4 ± 2,84	30,4 ± 2,87	24,0 ± 1,30	8-9
Прототип	24,2 ± 0,70	20,2 ± 1,00	16,8 ± 1,52	17,1 ± 1,52	16,2 ± 0,90	13-14
Визуальная оценка, бал						
Контроль(нелеченные животные)	0	0	9	8	5	13-14
Мазевая основа	0	0	8	7	5	13-14
Заявл. средство	0	0	3	2	1	8-9
Прототип	0	0	7	6	4	13-14

Таблица 5

Влияние заявляемого средства и прототипа ("Госсипола") на некоторые показатели состояния кожи в условиях воспалительного дерматита при УФ облучении ($\bar{X} \pm Sx$)

Условия опытов	Экспозиция облучения, мин.	Исходные данные	После облучения через . ч			Время полного выздоровления, ч
			2	4	24	
Толщина кожной складки, мм						
Контроль (нелеченные животные)	0,5	1,2 ± 0,10	1,5 ± 0,18	1,7 ± 0,14	2,6 ± 0,18	49
	1,0	1,4 ± 0,18	1,6 ± 0,19	2,0 ± 0,14	2,7 ± 0,19	64
	1,5	1,1 ± 0,09	1,5 ± 0,16	2,1 ± 0,18	3,1 ± 0,14	72
Мазевая основа	0,5	1,3 ± 0,10	1,5 ± 0,18	1,7 ± 0,10	2,1 ± 0,09	47
	1,0	1,1 ± 0,08	1,4 ± 0,10	1,8 ± 0,07	2,2 ± 0,17	60
	1,5	1,2 ± 0,12	1,5 ± 0,13	2,0 ± 0,12	2,9 ± 0,12	69
Заявляемое средство	0,5	1,3 ± 0,07	1,3 ± 0,05	1,3 ± 0,12	1,6 ± 0,10	24
	1,0	1,4 ± 0,08	1,4 ± 0,05	1,7 ± 0,15	2,1 ± 0,12	30
	1,5	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,03	1,7 ± 0,10	2,4 ± 0,18	36
Прототип	0,5	1,4 ± 0,14	1,6 ± 0,15	1,8 ± 0,09	2,2 ± 0,14	48
	1,0	1,4 ± 0,11	1,7 ± 0,14	1,9 ± 0,18	2,5 ± 0,17	62
	1,5	1,2 ± 0,10	1,5 ± 0,18	1,7 ± 0,14	2,8 ± 0,18	70
Температура кожи, С						
Контроль (нелеченные животные)	0,5	36,3 ± 0,10	36,6 ± 0,09	36,8 ± 0,09	37,1 ± 0,05	49
	1,0	36,1 ± 0,12	36,3 ± 0,14	36,7 ± 0,07	37,0 ± 0,07	64
	1,5	36,3 ± 0,14	36,6 ± 0,12	37,0 ± 0,10	37,4 ± 0,12	72
Мазевая основа	0,5	36,2 ± 0,09	36,4 ± 0,11	36,7 ± 0,10	37,0 ± 0,07	47
	1,0	36,3 ± 0,11	36,4 ± 0,07	36,8 ± 0,05	37,1 ± 0,05	60
	1,5	36,1 ± 0,13	36,4 ± 0,10	36,8 ± 0,08	37,2 ± 0,11	69
Заявляемое средство	0,5	36,1 ± 0,12	36,1 ± 0,03	36,2 ± 0,16	36,2 ± 0,16	24
	1,0	36,0 ± 0,05	36,0 ± 0,05	36,2 ± 0,04	36,2 ± 0,04	30
	1,5	36,0 ± 0,18	36,1 ± 0,14	36,1 ± 0,27	36,3 ± 0,25	36

Продолжение таблицы 5

Прототип	0,5	36,1 ± 0,11	36,1 ± 0,07	36,3 ± 0,14	36,7 ± 0,10	48
	1,0	36,0 ± 0,09	36,1 ± 0,05	36,4 ± 0,09	36,9 ± 0,07	62
	1,5	36,2 ± 0,07	36,4 ± 0,11	36,5 ± 0,10	37,3 ± 0,05	70

У животных, леченных заявляемым средством и прототипом, изменений в количестве лейкоцитов ни в один из сроков определений не наблюдалось.

Таким образом, заявляемое средство обладает значительным лечебно-профилактическим действием в условиях аллергического КД, что выражается в уменьшении визуальных признаков воспаления, в ускорении регрессии патологического процесса, т.е. в сокращении сроков лечения, а также в поддержании практически на нормальном уровне некоторых показателей функционального состояния кожи в отличие от прототипа ("Госсиопола"), который не проявил лечебного действия в указанных условиях.

Данные, полученные при сравнительном изучении заявляемого средства и прототипа в условиях УФ-облучения, приведены в табл. 5, из которой видно, что толщина кожной складки в контрольных эритемных участках всех степеней экспозиции уже через 2 ч заметно увеличивалась в сравнении с исходными данными, продолжала увеличиваться в дальнейшем и весьма значительно возросла через 24 ч после облучения. В этот срок на участках со слабой и умеренной эритемой кожная складка утолщилась в среднем соответственно на 1,4 и 1,3 мм, а на участке с максимальной эритемой - в среднем на 2 мм. Заявляемое средство практически предотвращало увеличение толщины кожной складки на участке со слабой эритемой. В участке с умеренной эритемой складка кожи по сравнению с исходной была утолщена в среднем на 0,7 мм, но все же была меньшей, чем в этом участке в контрольном ряду, в среднем на 54%. На участке с максимальной экспозицией облучения толщина кожной складки была выше исходной в среднем на 1,1 мм, но ниже контрольной в среднем на 48%. Картина изменений толщины складки во все сроки измерения с применением прототипа практически не отличалась от таковой в контроле.

Данные табл. 5 свидетельствуют также, что температура кожи на контрольных участках при

всех экспозициях облучения постепенно повышалась, достигая максимума через 24 ч. В этот срок на участках со слабой и умеренной эритемой температура повысилась в среднем на 0,8°C, а на участке с максимальным временем облучения - в среднем на 1,1°C. Нанесение заявляемого средства практически предотвращало развитие гипертермической местной реакции на участках с экспозицией облучения в 0,5 и 1,0 мин. На участке с максимальной эритемой кожная температура повысилась в среднем на 0,6°C по сравнению с исходной, но при этом была ниже контрольной в среднем на 1,2°C (90%). Кожная температура в эритемных участках с применением прототипа при всех экспозициях облучения была аналогична контрольным величинам.

Таким образом, данные табл. 5 свидетельствуют о том, что заявляемое средство в отличие от прототипа проявляет выраженное противовоспалительное действие на модели воспалительного дерматита, вызванного УФ-облучением. Так, время полного выздоровления животных при использовании заявляемого средства в 2 раза меньше, чем с применением прототипа.

Проведено исследование местного противовоспалительного (кратковременное воспаление) эффекта заявляемого средства в сравнении с прототипом.

Изучено сравнительное влияние заявляемого средства и прототипа на репаративные (линейные кожные раны) процессы с использованием общепринятого метода.

Исследование болеутоляющего действия заявляемого средства в сравнении с прототипом проведено на модели скипидарного воспаления по тесту "горячей пластины".

Результаты, полученные при сравнительном изучении противовоспалительного, ранозаживляющего и обезболивающего действия заявляемого средства и прототипа, приведены в таблице 6.

Таблица 6

Сравнение противовоспалительного, ранозаживляющего и болеутоляющего действия заявляемого средства и прототипа

Вид действия	Контроль (нелеченные животные)	Заявляемое средство	Прототип
Противовоспалительное (мг отека)	32,4 ± 3,5	4,6 ± 1,1	30,0 ± 3,5
Ранозаживляющее (прочность раневого рубца, г/см)	231,0 ± 5,9	354,0 ± 20,8	250,0 ± 22,7
Болеутоляющее (порог болевой чувствительности, с)	2,0 ± 0	12,0 ± 1,0	3,0 ± 0,1

Из приведенных в таблице 6 данных видно, что заявляемое средство в значительно выраженной степени обладает всеми видами изученной фармакологической активности, тогда как лини-

мент "Госсиопола", в отличие от заявляемого средства, не обладает ни одним из указанных видов действия: выраженность воспаления, прочность раневого рубца и время наступления болевой ре-

акции у животных, которых обрабатывали линиментом "Госсилола" не отличаются от контрольных величин (P во всех случаях $0,05$).

Исследование микробной обсемененности заявляемого средства показало, что ее уровень соответствует фармакопейным требованиям.

Заявляемый лекарственный препарат прошел клинические испытания в 10 клиниках Украины и России на большом числе больных (около 1000) с различными кожными заболеваниями. По результатам клинического испытания препарат в 1990 г (протокол № 12 от 12.06.90г.) разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску как эффективное средство для лечения различных дерматозов: всех форм и стадий псориаза, атопического, аллергического, периорального и

себорейного дерматитов, нейродермита, фото-дерматозов, токсикодермии, а также при простом пузырьковом лишае различной локализации (губной, щечный, носовой, ушной, генитальной и др.) и опоясывающем герпесе.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, - 1993, - ч. 2, С. 401.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, - 1993, - ч. 2, С. 402.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Медицина, - 1993, - ч. 2, С. 403.
4. Калабухова Н.Ф. "Госсипол" - противовирусное средство для местного применения. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. 1984, № 3, С.21-22 (прототип).

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71