



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143211** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02439	(72) Винахідник(и): Попова Тетяна Валеріївна (UA), Кухтенко Галина Павлівна (UA), Кухтенко Олександр Сергійович (UA), Гладух Євгеній Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.04.2020	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2020	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2020, Бюл.№ 13	(73) Власник(и): Попова Тетяна Валеріївна, вул. Ювілейна, 8, кв. 56, м. Харків, 61026 (UA), Кухтенко Галина Павлівна, вул. Гвардійців-Широнінців, 40 Д, кв. 78, м. Харків, 61123 (UA), Кухтенко Олександр Сергійович, вул. Гвардійців-Широнінців, 40 Д, кв. 78, м. Харків, 61123 (UA), Гладух Євгеній Володимирович, вул. Архітекторів, 28, кв. 115, м. Харків, 61174 (UA)
	(74) Представник: Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ШКІРИ НА ПОДРАЗНИКИ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники містить активні діючі речовини - диметиндену малеат, декспантенол та допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер, трометамол, пропіленгліколь, феноксіетанол.

UA 143211 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до фармацевтичних композицій у формі гелів, що призначені для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, зокрема шкірний свербіж, наприклад при укусах комах, неширока сонячна еритема, неускладнені невеликі опіки шкіри та алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри.

Зовнішня терапія алергічних захворювань шкіри є невід'ємною частиною лікування і часто займає провідну роль. Гострі алергічні реакції лікують симптоматично. Основними лікарськими засобами є адреналін, кортикостероїди, антигістамінні препарати.

Лікування місцевих реакцій на отруту перетиночастокрилих комах. При алергічній місцевій реакції застосовують холод, зовнішню терапію топічними протисвербіжними препаратами (Феністил гель, Псило-бальзам). Хворому призначають антигістамінний препарат другого покоління (лоратадин, цетиризин та ін.), при сильно вираженій локальній реакції – топічні глюкокортикостероїди (ГКС) нефторованого ряду (метилпреднізолону ацепонат, мометазону фураат та ін.). У найбільш важких випадках місцевої реакції обґрунтовано призначення дво-триденного курсу преднізолону в дозі 30-40 мг/добу.

З кожним роком збільшується кількість випадків прояву гіперчутливості до різних представників комах. Це обумовлює доцільність розробки нових топічних засобів для місцевої терапії проявів алергічних реакцій на укуси або ужалення комах. Особливо гостро стоїть питання терапії наслідків укусів комах у дітей, оскільки постійне розчісування місць укусів є загрозою інфікування ран та затримки їх загоєння.

Одним із шляхів медикаментозного лікування інсектної алергії з урахуванням виразності реакції є застосування антигістамінних лікарських засобів системної і місцевої дії. На фармацевтичному ринку України група антигістамінних лікарських засобів є достатньо численною – понад 60 найменувань препаратів у вигляді таблеток, капсул, шипучих таблеток, сиропів, крапель. Група засобів для місцевої терапії налічує всього 4 препарати: Псилобальзам (Німеччина), Феністил-гель (Швейцарія), Феністил Пенцивир (Німеччина), Дермадрин (Австрія).

З огляду на економічні аспекти вартості імпортованих лікарських засобів, які склалися в даний час в Україні, а також потужний розвиток вітчизняної промислової фармації є актуальним розробка гелю з комбінацією антигістамінної та репаративної речовин. Перевагою гелів, як носіїв лікарських речовин, в даному випадку додатково забезпечує охолоджуючу і заспокійливу дію на уражені ділянки шкіри.

Відома гомеопатична мазь на жировій основі Ірикар (<http://compendium.com.ua/info/6472/irikar>), яка містить матричну настойку винограду та має протизапальну, протисвербіжну, протиалергічну активність.

Недоліком цієї мазі слід вважати неможливість поглинання жировою мазевою основою виділень, якими можуть супроводжуватись алергодерматози.

Відома фармацевтична композиція у формі мазі для лікування алергічних захворювань шкіри (пат. UA № 33380, A61K 9/06, A61K 36/00, 25.06.2008, бюл. № 12) містить активну діючу речовину рослинного походження. Вона виконана на емульсійній основі, а як активну діючу речовину містить комплекс полісахаридів смородини чорної. Емульсійна основа містить масло кукурудзяне, емульгатор №1, поліетиленоксид 400, гліцерин, ніпагін, ніпазол та воду.

Відома мазь синаflan (Компендиум 2000/2001 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова.- К.: МОРИОН, 2000.- С.429,428,413,831,295), яка містить флуоцинолону ацетонід 0,025 г та допоміжні речовини – пропіленгліколь, вазелін медичний, ланолін безводний, церезин. Препарат проявляє протизапальну, протиалергічну, протисвербіжну дію.

Проте зазначений засіб має побічну дію, зумовлену наявністю у його складі стероїдного гормону. При тривалому використанні можливі дегенеративні зміни шкіри (витончення епітелію, вакуолізація цитоплазми клітин, розпад їх ядер, передчасне ороговіння клітин, паракератоз рогового шару). Крім того, можливі місцеві інфекційні ускладнення. Жирова мазева основа сприяє утворенню "парникового ефекту" та виникненню відчуття сальності шкіри.

Відоме використання для лікування алергодерматозів гормональних мазей, таких як мазь преднізолонова, Фторокорт, Елоком (<http://www.likar.info/lekarstva>). Дані препарати мають схожу протиалергічну дію, яка зумовлена наявністю кортикостероїдів. Недоліки, притаманні зазначеним засобам, спільні для всіх гормональних засобів.

Існує "Псилобальзам" (СТАДА Арцнайміттель АГ, D-61118 Бад Фільбель, Стадаштрассе, 2-18, Німеччина), що містить дифенгідрамін гідрохлорид та допоміжні речовини: цетилпіридинію хлорид, поліетиленгліколю гліцерилкаприлокапрат, карбомери, трометамін, вода очищена.

Відомий антигістамінний гель "Феністил" (ГСК Консьюмер Хелскер С.А., Швейцарія), що містить диметиндену малеат та допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат, карбомер 974Р, натрію гідроксид, пропіленгліколь, вода очищена.

Наведені засоби мають виражену протиалергічну дію, проте їх застосування обмежене для пацієнтів дитячого віку. Після нанесення Феністилу можливе виникнення сухості у місці нанесення та відчуття печії.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення фармацевтичної композиції для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники шляхом використання комплексу активних речовин, щоб отримати засіб, ефективний при лікуванні алергічних проявів шкіри на подразники, який практично не має побічних ефектів, нетоксичний, придатний для тривалого використання.

Поставлена задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, що містить активні діючі речовини диметиндену малеат та декспантенол, та допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер, трометамол, пропіленгліколь, феноксієнол, при наступному співвідношенні компонентів, мас %:

диметиндену малеат	0,05-0,15
декспантенол	1,0-5,0
динатрію едетат	0,01-0,2
карбомер	0,5-1,5
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	10-20
феноксіетанол	0,75-1,0
вода очищена	решта.

Експериментальним шляхом було встановлено кількісне співвідношення решти компонентів основи, оптимальне для заявленої композиції.

Діюча та допоміжні речовини, які входять до складу заявленого гелю, відомі у фармації, проте їх кількісне та якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації.

Диметиндену малеат - похідне феніндену. Є антагоністом гістаміну на рівні H1-рецепторів. Чинить протиалергічну і протисвербіжну дію. Завдяки активній речовині - диметиндену малеату, що входить до складу Феністил гелю, при нанесенні препарату на шкіру зменшується свербіж і подразнення, що супроводжують шкірні алергічні реакції. Препарат має також місцевоанестезуючі властивості та охолоджує шкіру при нанесенні.

При місцевому застосуванні гелю завдяки його спеціально розробленій основі активна речовина швидко проникає у шкіру та починає діяти вже через кілька хвилин. Максимальний ефект досягається через 1-4 години. Системна біодоступність активної речовини становить 10 %.

Декспантенол - похідне пантотенової кислоти. Пантотенова кислота - водорозчинний вітамін групи В - є складовою частиною коферменту А. Стимулює регенерацію шкіри, нормалізує клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон. Підвищення потреби в пантотеновій кислоті спостерігається при пошкодженні шкірного покриву або тканин, а її недолік можна заповнити місцевим застосуванням декспантенолу. Оптимальна молекулярна маса, гідрофільність і низька полярність уможливають його проникнення в усі шари шкіри. Надає регенеруючу, слабку протизапальну дію.

Склад гелевої основи був підібраний експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, бо сприяє максимальному вивільненню діючої речовини, є хімічно індиферентною, змивається водою, сприяє зволоженню шкіри, здатна поглинати ексудат та зручна в технологічному плані при приготуванні гелю.

Динатрію едетат та її солі використовують у фармацевтичних препаратах, косметичних засобах та харчових продуктах як стабілізатори, антиоксиданти, антимікробні консерванти та пом'якшувачі води.

Карбомер використовують як основу для м'яких лікарських форм

Трометамол - нейтралізуючий агент карбомеру.

Пропіленгліколь - розчинник, виявляє стабілізуювальні та осмотичні властивості; має антиокислювальну, консервуювальну дію, запобігає плісняві.

Феноксіетанол використовують у фармації та косметичній як антимікробний консервант.

Заявлена фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних захворювань шкіри може бути одержана за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином.

Підготовка сировини. Диметиндену малеат розчиняють у пропіленгліколі при температурі $(45 \pm 3)^{\circ}\text{C}$. Декспантенол окремо змішують із водою очищеною у співвідношенні 1:1. Феноксіетанол окремо змішують з водою очищеною у співвідношенні 1:1. Динатрію едетат окремо розчиняють в воді у співвідношенні 1:10-1:20. Трометамол окремо розчиняють у воді

очищений.

Приготування гелевої основи. Карбомер диспергують із залишковою кількістю води упродовж 30 хв. До дисперсії карбомеру додають розчин трометамолу до отримання рН дисперсної системи рН 6-7. Потім додають розчин динатрію едетату, перемішують.

До гелевої основи по черзі завантажують розчин диметиндену малеату, розчин декспантенолу, розчин феноксіетанолу із інтервалом у 10-15 хв. при постійному перемішуванні. Однорідний безбарвний гель, прозорий або злегка опалесцентний

Даний склад гелю є оптимальним з точки зору фармакологічної дії та технології одержання.

Приклад 1. Всі процедури з тваринами в експерименті були розглянуті та затверджені Комісією з біоетики НФаУ на предмет відповідності нормативним вимогам (Протокол № 3 від 20.03.2019 р.).

Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію протягом 7 діб у кімнаті для випробувань. Протягом періоду акліматизації проводили щоденний огляд кожної тварини (оцінювали поведінку та загальний фізіологічний стан).

В експериментальні групи були відібрані здорові тварини, які відповідали критерію включення у дослідження. Групи були сформовані методом рандомізації випадкового відбору з використанням маси тіла як головної ознаки розподілу (відхилення за вихідною масою між групами не перевищувало 10 %).

Тварин утримували в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +20-24 °С, вологість 45-65 %, світловий режим "12 годин день/ніч". Щурів утримували у пластикових клітках по 3 голови у кожній, мурчаків – по три голови в пластиковій клітці. Провітрювання кімнати та стерилізацію повітря за допомогою кварцової лампи здійснювали щоденно. Тварини мали вільний доступ до води. Для пиття використовували відстояну водопровідну воду з поїлок. Для годування тварин використовували гранульовані збалансовані комбікорми (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами проводили відповідно до стандартних операційних процедур ЦНДЛ НФАУ.

Для дослідження були надані три тест-зразки (ТЗ) гелю, склад тест-зразків гелю з протиалергічною дією (склад на 100 г) наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Речовини	Тест-зразок №1	Тест-зразок №2	Тест-зразок №3
Диметиндену малеат		0,1 г	
Декпантенол	2 г	3 г	5 г
Динатрію едетат		0,1 г	
Карбомер		1 г	
Трометамол		1 г	
Пропіленгліколь		10 г	
Феноксіетанол		1 г	
Вода очищена	близько 84,8 г	близько 83,8 г	близько 81,9 г

Приклад 2. Визначення оптимального складу гелю на моделі термічного опіку лапи у мишей.

Для визначення оптимального складу гелю застосовували зручну та легко відтворювальну модель гострого термічного пошкодження лапи у мишей. Досліди проведені на мишах самцях, масою 18-22 г. Гостре термічне запалення викликали зануренням лапи тварини у гарячу воду (температура 64 °С) на 4 сек.

Враховуючи, що досліджуваний ТЗ містить декспантенол та диметиндену малеат як стандартні препарати порівняння (ПП) застосовували крем "Бепантен", виробництва ГП Грензах, Продуктіонс ГмбХ, Німеччина, який містить декспантенолу 50 мг/г та гель "Феністил" (Новартис Консьюмер Хелс С.А., Швейцарія), діючою речовиною якого є диметиндену малеат, 1 мг/г.

Досліджувані ТЗ наносили на пошкоджену лапу одразу після опіку у кількості, достатньої для покриття всієї пошкодженої поверхні лапи. Необхідну кількість ТЗ – 0,2 г/тварину, підбирали емпіричним шляхом. Через 3 години нанесення ТЗ повторювали. На другу добу тварин виводили з експерименту передозуванням інгаляційного наркозу. На рівні гомілковостопного суглоба відрізали обидві лапи, зважували їх на електронних вагах. Для кожної тварини окремо підраховували різницю між масами пошкодженої і непошкодженої лап (D).

Таблиця 2

Дизайн дослідження протизапальної дії ТЗ

Групи тварин	Кількість ТЗ та режим нанесення	Кількість тварин у групі
Позитивний контроль		7
ТЗ №1		7
ТЗ №2	По 0,2 г/тварину Одразу після моделювання запалення та через 3 години поспіль	7
ТЗ №3		7
Крем "Бепантен»		7
Гель "Феністил»		7

Приклад 2. Вивчення антиалергічної дії нового гелю на моделі алергічного контактного дерматиту у мурчаків.

Протизапальну активність досліджуваних засобів розраховували за формулою (1):

де

D_d – різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у дослідній групі;

D_k – різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у контрольній групі.

На підставі отриманих результатів для подальшого дослідження було вибрано найбільш ефективний за протизапальною дією ТЗ №2 (табл. 2).

Серед відомих експериментальних алергічних уражень шкіри, модель контактного алергічного дерматиту, індукованого 2,4-динітрохлорбензолом, є однією з тяжких, але добре відтворюваних. Динітрохлорбензол (2,4-ДНХБ) є сильним алергеном, має високу проникаючу здатність при нанесенні на шкіру і провокує розвиток вираженої запальної реакції алергічної природи. За клінічними ознаками дана модель є найбільш адекватною основним проявам алергодерматиту у людини.

У зв'язку з зазначеним дослідження протиалергічних властивостей гелю № 2 було проведено на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-ДНХБ.

Досліди проводили на 24 мурчаків масою 400-700 г. На ретельно вистрижену ділянку шкіри правого боку розміром 2 × 2 см наносили по 3 краплі 5 % спирто-ацетонового розчину ДНХБ протягом 6 днів підряд.

На 14-у добу після початку сенсibiliзації мурчаків на ідентичні інтактні ділянки лівої половини тулуба наносили розв'язувальну аплікацію 3 краплями 5 % розчину ДНХБ. Через 24 години у місці шкірної проби розвивалася виражена запальна реакція. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи. Дизайн дослідження антиалергічної дії представлений у таблиці 3.

Таблиця 3

Групи тварин	Кількість ТЗ та режим нанесення	Кількість тварин у групі
Інтактний контроль	–	5
Позитивний контроль	–	5
ТЗ №2	По 0,5 г/тварину	5
Крем "Бепантен»		5
Гель "Феністил»		5

Препарат порівняння гель "Феністил", 0,1 % був вибраний з урахуванням його фармакологічної дії. Так, гель "Феністил", 0,1 %, належить до антигістамінних засобів та містить у своєму складі диметиндену малеат – похідний продукт феніндену, антагоніст гістаміну на рівні H1-рецепторів. Препарат чинить протиалергічну, протисвербіжну та протизапальну дію і застосовується при лікуванні дерматитів алергічного генезу.

Крем "Бепантен", 5 %, засіб, який містить активну речовину декспантенол, що виявляє протизапальну та ранозагоювальну дію.

Лікування досліджуваними засобами продовжували щодня протягом 11 днів. Інтенсивність запалення оцінювали візуально за виразністю запальної реакції шкіри за 5-бальною системою. Виразність запальної реакції шкіри наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Бали	Виразність запальної реакції
0 балів	відсутність видимої реакції
0,5 бали	поява ізольованих червоних плям
1 бал	дифузійна помірна гіперемія
2 бали	чітка гіперемія і помірна набряклість
3 бали	різке почервоніння і значний набряк
4 бали	утворення великих ерозій
5 балів	утворення геморагічної кірки і великих виразок

Товщину шкірної згортки як показник виразності запалення, інфільтраційних змін тканин шкіри (внаслідок кон'югації антигену з білками шкіри та активації клітин ефektorів, лейкоцитів, фагоцитів) визначали до нанесення розв'язувальної аплікації ДНХБ, на 3, 5, 8 та 11 добу лікування (після нанесення розв'язувальної аплікації ДНХБ). Кількість лейкоцитів у периферичній крові визначали на 0 день (вихідні дані), після нанесення розв'язувальної аплікації алергену (1 доба лікування) та на 11 добу лікування). Імунологічний статус тварин оцінювали на максимумі розвитку алергічної реакції – 5 доба, за вмістом імуноглобулінів у крові. Вміст сироваткових імуноглобулінів Ig, M, G визначали з використанням тест-систем виробництва "НВЛ Гранум" (Україна) за принципом конкурентного імуноферментного аналізу. Вміст загального Ig E визначали сандвіч-методом (двосайтовий імуноферментний аналіз) теж з використанням тест-систем виробництва "НВЛ Гранум" (Україна).

Статистична обробка даних. Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики (середнє значення, його стандартна помилка (M), максимальне (max) та мінімальне (min) значення вибірки) з використанням непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса, тест Манна-Уїтні). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм Statistica (версія 6,0).

Приклад 3. Вивчення фармакологічної активності гелю з протиалергічною дією.

Визначення найбільш ефективного зразка гелю з протиалергічною дією за протизапальною активністю на моделі гострого термічного запалення у мишей.

Проведене дослідження показало, що з трьох зразків гелю, тільки зразок №2 статистично значуще знижував виразність запалення, про що свідчило статистично значуще зниження різниці між пошкодженою та непошкодженою лапами (табл. 1). Відповідно до отриманих даних, протизапальна активність ТЗ №1 склала 17 %, ТЗ №2 – 23 %, ТЗ №3 – 6 % і ПП "Бепантен" та "Феністил" – 12 % і 13 % відповідно (табл. 5).

Отже, поєднання у гелі двох діючих активних речовин підвищує активність засобу у двічі у порівнянні з окремими складовими (табл.5).

Таким чином, на моделі термічного опіку лапи мишей визначено найбільш оптимальний склад нового гелю з антиалергічними властивостями – ТЗ №2 із вмістом декспантенолу 3 г та диментиндену малеату 0,1 г на 100 г гелю. Тест-зразок №2 був вибраний для подальшого дослідження антиалергічної дії.

Таблиця 5

Ефективність ТЗ гелю з антиалергічною дією за умови гострого термічного запалення у мишей, $n=7$ (M (min; max))

Група тварин	Різниця між лапами, мг	ПЗА, %
Позитивний контроль	87 (67; 122)	–
ТЗ №1	72 (52; 93)	17
ТЗ №2	67 (50; 85)*	23
ТЗ №3	82 (34; 117)	6
Крем "Бепантен"	77 (56; 123)	12
Гель "Феністил"	76 (66; 90)	13

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо показників групи позитивного контролю (критерій Манна-Уїтні);

2. n – кількість тварин у кожній групі.

Вивчення фармакологічної активності гелю з протиалергічною дією (гель №2) на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом

5 Згідно з отриманими даними клінічні прояви алергічного контактного дерматиту розвивалися поступово, досягаючи максимальної інтенсивності на 5-у добу. Алергічне запалення шкіри характеризувалося набряком тканин та вираженою інфільтрацією (збільшення шкірної згортки на 5 добу у 2 рази (табл. 6), гіперемією з явищами геморагій, наявністю геморагічних кірок з виразками (виразність ураження була оцінена у 3,7 балів за медіаною, табл. 6).

10 Спостереження за тваринами показало, що розвиток алергічної реакції супроводжувався погіршенням загального стану тварин: погіршенням апетиту, порушенням активності, пілоерекцією.

На тлі алергічного запалення спостерігали виразний лейкоцитоз – підвищення вмісту лейкоцитів у крові у відповідь на розв'язувальну аплікацію алергену у 1,3-1,5 разу щодо вихідних даних (табл. 7).

15

Таблиця 6

Антиалергічна дія гелю №2 на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-ДНХБ

Строки дослідження	Виразність алергічної реакції							
	Товщина шкірної згортки, мм				Інтенсивність ураження, бали			
	Контрольна патологія	Гель "Феністил"	Гель "Бепантен"	Гель № 2	Контрольна патологія	Гель "Феністил"	Гель "Бепантен"	Гель № 2
Вихідні дані	2,6 (2,4; 2,9)	2,67 (2,4; 2,8)	2,6 (2,2; 2,9)	2,5 (2,2; 2,7)	–	–	–	–
1-й день	3,5 (2,5; 4,6)	3,1 (2,7; 3,5)	3,2 (3; 3,5)	2,9 (2,8; 3,1)6	2,0 (1; 3)	2,3 (2; 3)	2,3 (1; 3)	2,2 (2; 3)
3-й день	4,5 (4,0; 5,5)	4,0 (3,4; 4,5)	4,0 (3,4; 4,5)	3,8 (3,0; 4,5)*	3,2 (3; 4)	2,5 (2; 3)*	2,3 (2; 3)*	2,3 (2; 3)*
5-й день	5,1 (4,1; 5,9)	4,9 (3,5; 5,5)	5,0 (4,1; 5,3)	4,4 (4,0; 5,0)	3,7 (3; 4)	3,5 (2; 4)	3,3 (2; 4)	2,5 (1; 4)*
8-й день	4,3 (3,6; 5,0)	3,4 (2,9; 4,2)*	3,4 (3,1; 3,8)*	3,0 (2,8; 3,5)*	3,2 (2; 4)	2,2 (1; 3)	2,2 (1; 3)	0,8 (0; 2)*/ф/б
11-й день	4,5 (3,2; 3,9)	3,3 (2,7; 3,9)	3,1 (2,7; 3,5)	2,9 (2,5; 3,9)*	2,3 (1; 3)	1,2 (0; 2)*	1,0 (0; 2)*	0,7 (0; 2)*

Примітка. * – відхилення статистично значуще щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$.

У наступні дні в контрольній групі тварин відзначали повільне загасання запального процесу, але товщина шкірної згортки та рівень лейкоцитів зберігалися практично на тому ж рівні (табл. 6, 7).

20

Таблиця 7

Вплив гелю № 2 на вміст лейкоцитів у крові мурчаків з алергічним контактним дерматитом, викликаним 2,4-ДНХБ (n=6) $\bar{X} \pm S_x$

Умови досліджу	Дні спостереження		
	вихідні дані	1 день (після сенсibiлізації)	11 день
Контрольна патологія	11,88±0,95	15,71±0,57	14,08±0,91
гель "Феністил"	11,29±0,97	16,71±0,75	10,87±0,61*
Гель "Бепантен"	12,08±0,81	16,25±0,76	11,33±0,90*
Гель № 2	11,29±0,91	15,54±1,06	10,17±0,96*

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо показників групи позитивного контролю (критерій Манна-Уїтні);

2. n – кількість тварин у кожній групі.

На фоні лікування гелем № 2 у дослідних тварин, починаючи з 8-го дня, спостерігали виражений терапевтичний ефект, підтверджений статистично значущим зменшенням товщини шкірної згортки та клінічних ознак у порівнянні з аналогічними показниками тварин з контрольної групи. Відзначено зникнення геморагій, набрякості, гіперемії та нормалізацію вмісту лейкоцитів (табл. 6-7).

Ефективність препаратів порівняння – гелів "Феністил" та "Бепантен", також проявлялася на 8 день експерименту, але за виразністю протиалергічна дія цих засобів була дещо нижчою, ніж у гелі № 2 (табл. 6-7).

У всіх тварин на ділянці алергічного ураження виникала стійка алопеція, яка залишалася протягом 2-х тижнів після завершення лікування.

Підтвердженням розвитку алергічної реакції у відповідь на сенсibiliзацію алергену є підвищення вмісту загального IgE у 1,7 разу у порівнянні з показником у інтактних тварин (табл. 8). Визначення спектра імуноглобулінів у сироватці крові мурчаків показало, що на тлі алергічного контактного дерматиту виникає гіперімуноглобулінемія – вміст Ig M та Ig G у групах тварин з експериментальним дерматитом підвищувався у 1,3 та 1,1 разу у порівнянні з інтактними значеннями (табл. 8). Отримана динаміка досліджених показників підтверджує дані літератури щодо механізму розвитку алергічного запалення. Показано, що в патогенезі алергічного дерматиту ключову роль відіграє дисбаланс клітинних і гуморальних реакцій – гіперактивність Т-хелперів другого типу (гуморальні реакції) та пригнічення активності Т-хелперів першого типу (клітинна ланка імунітету). Активація Т-хелперів другого типу призводять до – гіперпродукції IgE-антитіл, що й підтверджується у нашому дослідженні (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив гелю № 2 на імуноглобуліновий профіль мурчаків за умови алергічного контактного дерматиту, викликаного 2,4-динітрохлорбензолом, (n=6) $M \pm m$

Умови досліджу	Показники			
	IgE	Ig A	Ig M	Ig G
Інтактний контроль	82,93±0,39	0,36±0,001	0,43±0,01	7,23±0,13
Контрольна патологія	141,69±9,68*	0,35±0,002	0,56±0,01*	8,11±0,12*
гель "Феністил"	81,14±1,04**	0,36±0,01	0,46±0,004*/**	7,96±0,10*
Гель "Бепантен"	90,82±2,31**	0,35±0,01	0,44±0,01**	7,89±0,05*
Гель № 2	82,22±1,82**	0,39±0,03 */**/Ф/Б	0,47±0,01*/**/Б	7,13±0,11**БФ

Примітки:

* – відхилення статистично значуще щодо інтактного контролю, $p \leq 0,05$;

** – відхилення статистично значуще щодо контрольної патології, $p \leq 0,05$;

Ф – відхилення статистично значуще щодо препарату порівняння, гелю "Феністил", $p \leq 0,05$;

Б – відхилення статистично значуще щодо препарату порівняння, гелю "Бепантен", $p \leq 0,05$.

За застосування досліджуваних засобів вміст імуноглобуліну Е знижувався до фізіологічних значень. Динаміка цього показника в усіх групах тварин, яким вводили гель № 2 та препарати порівняння була однаковою та однаковою за виразністю (табл. 8). Вміст Ig M і G також знижувався в усіх дослідних групах. Проте найвиразніше нормалізація показників спостерігалася за застосування гелю № 2. На відміну від ПП гелів "Бепантен" та "Феністил" у групі тварин, яким наносили гель № 2, вміст Ig M і G дорівнював значенням інтактних тварин (табл. 8). За застосування ПП вміст Ig G залишався на рівні контрольної патології. Аналізуючи отримані дані можна припустити, що поєднання двох активних речовин у гелі № 2 приводить до посилення антиалергічної дії досліджуваного засобу.

Таким чином проведене дослідження фармакологічної активності трьох зразків гелю з протиалергічною дією дозволило вибрати оптимальне співвідношення активних діючих речовин. За результатами визначення протизапальної дії найбільшу ефективність виявив гель № 2 до

складу якого входять диметиндену малеат – 0,1 г та декспантенол – 3 г.

- 5 На моделі контактного алергічного запалення гель № 2 виявив ефективність, яка за рядом показників переважає таку ефективність препаратів порівняння гелів "Бепантен" та Феністил". Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що поєднання двох активних речовин у гелі № 2 приводить до посилення антиалергічної дії досліджуваного засобу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, що містить активні діючі речовини - диметиндену малеат, декспантенол та допоміжні речовини: динатрію едетат, карбомер, трометамол, пропіленгліколь, феноксіетанол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

диметиндену малеат	0,05-0,15
декспантенол	1,0-5,0
динатрію едетат	0,01-0,2
карбомер	0,5-1,5
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	10-20
феноксіетанол	0,75-1,0
вода очищена	решта.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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