



УДК: 615.26:615.015.35
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93456

В. Л. Карбовський¹, І. А. Шевчук¹, О. В. Куркіна¹, Т. Є. Маковська²

Дослідження гострої токсичності препарату Дермабін

¹ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»», м. Біла Церква, Україна,

²Головний військовий медичний госпіталь, м. Київ, Україна

Проблема вдосконалення терапії хворих на псоріаз і псоріатичний артрит залишається однією з найактуальніших у сучасній дерматології, незважаючи на чималу кількість доступних і на появу нових засобів лікування.

Мета роботи – з'ясувати безпечність застосування препарату Дермабін в експериментах на тваринах.

Матеріали та методи. Гостру токсичність препарату Дермабін визначали на 40 статевозрілих лабораторних мишах і 40 статевозрілих лабораторних щурах обох статей за умов одноразового нашкірного нанесення в дозі 3300 мг/кг (у перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 1,65 мг/кг, салицилової кислоти – 100 мг/кг) або одноразового внутрішньошлункового введення в дозі 20000 мг/кг (у перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 10 мг/кг, салицилової кислоти – 600 мг/кг). Оцінювання дії препарату, що досліджували, здійснили за такими показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня), включаючи оцінювання зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, набряку); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані на 4, 7 і 14 добу після нанесення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба).

Результати. Встановили, що при одноразовому нашкірному нанесенні або внутрішньошлунковому введенні мазь Дермабін не призводить до загибелі щурів і мишей, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану лабораторних тварин, а також відносну масу внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значущої токсичної дії цього лікарського засобу.

Висновки. Результати досліджень вказують, що ЛД₅₀ для препарату Дермабін при нашкірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам перебуває за межами 15000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин, препарат Дермабін належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Ключові слова: псоріаз, дерматоз, Дермабін, гостра токсичність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 116–120

Исследование острой токсичности препарата Дермабин

В. Л. Карбовский, И. А. Шевчук, О. В. Куркина, Т. Е. Маковская

Проблема совершенствования терапии больных псориазом и псориатическим артритом остаётся одной из наиболее актуальных в современной дерматологии, несмотря на значительное количество доступных и появление новых средств лечения.

Цель работы – выяснить безопасность применения препарата Дермабин в экспериментах на животных.

Материалы и методы. Острую токсичность препарата Дермабин определяли на 40 половозрелых лабораторных мышах и 40 половозрелых лабораторных крысах обоего пола при однократном накожном нанесении в дозе 3300 мг/кг (в пересчёте на действующие вещества: бетаметазона – 1,65 мг/кг, салициловой кислоты – 100 мг/кг) или одноразовом внутривентральном введении в дозе 20000 мг/кг (в пересчёте на действующие вещества: бетаметазона – 10 мг/кг, салициловой кислоты – 600 мг/кг). Оценку воздействия исследуемого препарата проводили по следующим показателям: а) летальность (сроки гибели животных в каждой группе, ежедневно); б) оценка проявлений токсичности (ежедневно), включая оценку внешнего вида области нанесения (наличие раздражения, гиперемии, отёка); в) динамика изменения массы тела (в исходном состоянии, на 4, 7 и 14 сутки после нанесения); г) макроскопия внутренних органов, массовые коэффициенты внутренних органов у крыс (14 сутки).

Результаты. Установлено, что при однократном наружном нанесении или внутривентральном введении мазь Дермабин не приводит к гибели крыс и мышей, не влияет на прирост массы тела, интегративные показатели функционального состояния лабораторных животных, а также относительную массу внутренних органов, что свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия этого лекарственного средства.

Выводы. Результаты проведённых исследований указывают на то, что ЛД₅₀ для препарата Дермабин при наружном нанесении и внутривентральном введении крысам и мышам находится за пределами 15000 мг/кг. Согласно токсикологической классификации веществ препарат Дермабин относится к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества.

Ключевые слова: псориаз, дерматоз, Дермабин, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 116–120

Acute toxicity study of Dermabin

V. L. Karbovskyy, I. A. Shevchuk, O. V. Kurkina, T. Ye. Makovska

The problem of improving the therapy of patients with psoriasis and psoriatic arthritis still remains to be one of the most pressing in the up-to-date dermatology, despite a considerable number of the available and newly appeared medications.

The aim of research. The purpose of our study was to explore the safety of Dermabin use in experiments on animals.

Materials and methods. The studies of drug Dermabin acute toxicity under the conditions of its single epicutaneous application at a dose of 3300 mg/kg (betamethasone – 1.65 mg/kg, salicylic acid – 100 mg/kg) or single intragastric administration at a dose of 20000 mg/kg

(betamethasone – 10 mg/kg, salicylic acid – 600 mg/kg) were carried out on 40 sexually mature rats of both sexes and 40 sexually mature mice of both sexes. The effect of drug Dermabin was evaluated by the following indicators: a) lethality (term animal deaths in each groups, daily); b) toxicity (daily), including irritation, edema and hyperemia in the area of application; c) body weight changes (days 0, 4, 7 and 14); d) macroscopic examination of innards and calculation of their mass coefficients (14 days).

Results. The study results showed that both during the epicutaneous application and intragastric administration of drug Dermabin, signs of intoxication in rats and mice were not revealed. The application of drug Dermabin has no effect on body weight dynamics, integrative indicators of functional status of the animals and a relative mass of their innards.

Conclusions. The study shows that LD_{50} for Dermabin drug while epicutaneously application and intragastrically administration to rats and mice is beyond the limits of 15000 mg/kg. According to toxicological classification of substances, drug Dermabin belongs to V class of toxicity – practically nontoxic substances.

Key words: psoriasis, dermatosis, Dermabin, acute toxicity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 116–120

Натепер проблема лікування хронічних дерматозів набуває особливого науково-практичного та соціального значення в зв'язку зі збільшенням кількості хворих, їхньою соціальною дезадаптацією, резистентністю окремих клінічних форм до терапії. Псоріаз – одне з найпоширеніших захворювань шкіри: на нього страждають від 2 до 7% населення земної кулі, при цьому поширеність захворювання змінюється залежно від етногенезу та географічного положення популяції [1]. Незважаючи на численні дослідження вітчизняних і закордонних учених, багато аспектів етіології та патогенезу псоріазу досі залишаються нез'ясованими.

В одній із сучасних концепцій патогенезу псоріазу центральне місце належить прозапальним цитокинам і хемокинам, а також взаємодії цих білків із молекулами адгезії на тканинно-специфічних лімфоцитах [2]. Як і при інших запальних захворюваннях, залучення лейкоцитів в епідерміс відбувається в кілька послідовних етапів при взаємодії цитокинів, хемокинів і рецепторів адгезії [3]. Прозапальні цитокини запускають виділення молекул адгезії ендотеліальними клітинами і кератиноцитами, що призводить до їхньої взаємодії з лейкоцитами, котрі виходять із судинного русла в області запалення з подальшою міграцією в епідерміс [4]. Крім того, в каскаді запальних реакцій, що зумовлені прозапальними цитокинами, багатьма дослідженнями доведена важлива роль фактора некрозу пухлин α . Ключова роль цього фактора також підтверджується ефективністю лікарських препаратів, що блокують його виділення [5]. Крім медіаторів, що беруть участь в залученні та активації лейкоцитів, при псоріазі залучені інші субстанції, зокрема субстанція Р та фактор росту нервів [6].

Метою терапевтичного втручання під час псоріазу є зниження вираженості запального процесу шляхом зменшення числа активованих лімфоцитів у дермі та епідермісі, відновлення нормальних параметрів проліферації та диференціювання кератиноцитів, усунення причин, чинників, що сприяють персистенції системних метаболічних і запальних ендотоксикаційних проявів. Цим вимогам найкраще відповідають глюкокортикостероїдні гормони, котрі гальмують накопичення лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів у вогнищі запалення, пригнічують фагоцитоз, зменшують судинно-тканинну проникність, запобігають утворенню

запального набряку [7].

Під час захворювань із вираженими порушеннями кератинізації (різні форми псоріазу, екземи, себорейного дерматиту) значно підвищується ефективність терапії топічними стероїдами в комбінації з кератолітичними засобами, зокрема саліциловою кислотою. Комбіновані препарати кортикостероїдів і саліцилової кислоти надають більш виражену терапевтичну дію при псоріазі, ніж кожен препарат окремо. Саліцилова кислота виявляє кератолітичну дію на рівні рогового шару епідермісу, а кортикостероїд проникає у глибші шари шкіри, пригнічує синтез прозапальних цитокинів і знижує проникність судинної стінки в поверхневих судинах дерми [8]. При цьому швидкість усмоктування топічних глюкокортикостероїдів залежить від лікарської форми (мазь, крем, лосьйон) і від ліпофільності. Чим вона вища, тим більша концентрація гормону у клітинах шкіри та менша у крові. Мазь Дермабін (виробництво ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»), містить саліцилову кислоту та бетаметазону дипропіонат, котрий належить до фторованих глюкокортикостероїдів тривалої дії. Успішна розробка та впровадження в лікарську практику нових препаратів потребує ретельних доклінічних токсикологічних досліджень.

Мета роботи

З'ясувати безпечність застосування препарату Дермабін в експериментах на тваринах.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження токсикологічних характеристик препарату Дермабін (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», Україна, м. Біла Церква, мазь у тубах по 15 г, 1 г якої містить бетаметазону дипропіонат еквівалентно 0,5 мг бетаметазону та кислоту саліцилову 30 мг) здійснені згідно з наказом МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про погодження матеріалів Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [9].

Гостру токсичність препарату Дермабін визначали на 40 білих статевозрілих щурах обох статей масою 170–230 г і 40 білих статевозрілих мишах обох статей масою 17–23 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Після

попереднього 10-денного карантину експериментальних щурів і мишей методом рандомізації поділили на групи:

перша – тварини, яким одноразово на шкірно наносили мазь Дермабін у дозі 3300 мг/кг (n=20, по 10 тварин кожного виду);

друга – контроль, яким одноразово на шкірно наносили вазелін (мазь у тубах по 30 г виробництва ПАТ «Фітофарм», Україна) (n=20, по 10 тварин кожного виду);

третя – щури та миші, яким одноразово внутрішньошлунково вводили досліджуваний препарат у розплавленому вигляді в дозі 20000 мг/кг (n=20, по 10 тварин кожного виду);

четверта – контроль, тваринам одноразово внутрішньошлунково вводили відповідні об'єми вазеліну в розплавленому вигляді (n=20, по 10 тварин кожного виду).

Для вивчення гострої токсичності лікарських засобів для зовнішнього застосування за такого введення, що забезпечував би системну дію препарату, мазь Дермабін вводили одноразово внутрішньошлунково [10]. Для нашкодження нанесення у тварин першої та другої груп за добу до досліду вистригали шерсть на бічній поверхні тіла так, щоб площа нанесення становила 10% загальної поверхні. Оскільки раніше здійснені дослідження гострої токсичності аналогічного препарату Діпросалік на щурах і кролях (у дозах до 3300 мг/кг і до 20000 мг/кг) не виявили ознак токсичної дії комбінації бетаметазону дипропінат + саліцилова кислота, а також не призводили до загибелі лабораторних тварин [11], нашкодження нанесення досліджуваного препарату проводили в дозі 3300 мг/кг (або в перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 1,65 мг/кг, саліцилової кислоти – 100 мг/кг), а внутрішньошлунково введення – в максимальній дозі 20000 мг/кг

(або в перерахунку на діючі речовини: бетаметазону – 10 мг/кг, саліцилової кислоти – 600 мг/кг).

Протягом 14 днів після введення речовин щоденно спостерігали за тваринами для реєстрації наявності клінічних ознак токсичності та загибелі. Оцінювання дії препарату, що досліджували, здійснювали за показниками: а) летальність (терміни загибелі тварин у кожній групі, щодня); б) оцінювання проявів токсичності (щодня), включаючи оцінювання зовнішнього вигляду області нанесення (наявність подразнення, гіперемії, набряку); в) динаміка зміни маси тіла (у вихідному стані, на 4, 7 і 14 добу після нанесення); г) макроскопія внутрішніх органів, масові коефіцієнти внутрішніх органів у щурів (14 доба) [10].

Після завершення дослідження на 14 добу експерименту тварини піддавали евтаназії методом цервікальної дислокації.

Результати статистично опрацьовані за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента [12]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що як після нашкодження нанесення, так і після внутрішньошлункового введення препарату Дермабін ознак інтоксикації в щурів і мишей не виявили: тварини були охайними, активними, реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось, рефлекторну збудливість збережено. Споживання води та їжі у дослідних групах не відрізнялось від таких у контрольних. Загибелі

Таблиця 1. Показники летальності тварин (на 14 добу) після одноразового нашкодження або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін

| Препарат, шлях введення | Доза речовини, мг/кг | Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі | |
|-------------------------|----------------------|---|--------|
| | | щури | миші |
| Дермабін, нашкодження | 3300 | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Вазелін, нашкодження | – | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Дермабін, в/шлунково | 20000 | 0 / 10 | 0 / 10 |
| Вазелін, в/шлунково | – | 0 / 10 | 0 / 10 |

Таблиця 2. Динаміка маси тіла тварин (г) після одноразового нашкодження (н/ш) або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін ($M \pm m$)

| Умови досліду | Термін спостереження | | | |
|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 доба | 4 доба | 7 доба | 14 доба |
| Щури | | | | |
| Дермабін, н/ш | 200,3 ± 5,57 | 204,0 ± 5,50 | 209,2 ± 5,38 | 213,9 ± 5,42 |
| Вазелін, н/ш | 201,5 ± 5,38 | 205,5 ± 5,29 | 210,2 ± 5,18 | 215,5 ± 5,07 |
| Дермабін, в/ш | 200,3 ± 5,19 | 204,1 ± 5,15 | 208,7 ± 5,26 | 213,7 ± 5,22 |
| Вазелін, в/ш | 199,5 ± 5,93 | 203,2 ± 5,95 | 207,7 ± 6,02 | 213,0 ± 5,89 |
| Миші | | | | |
| Дермабін, н/ш | 19,8 ± 0,57 | 20,1 ± 0,53 | 20,9 ± 0,53 | 21,5 ± 0,54 |
| Вазелін, н/ш | 19,8 ± 0,47 | 20,4 ± 0,37 | 21,2 ± 0,44 | 21,6 ± 0,37 |
| Дермабін, в/ш | 19,7 ± 0,52 | 20,1 ± 0,48 | 20,8 ± 0,47 | 21,3 ± 0,47 |
| Вазелін, в/ш | 19,7 ± 0,56 | 20,2 ± 0,49 | 20,7 ± 0,56 | 21,4 ± 0,52 |

Таблиця 3. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів після одноразового нашкірного (н/ш) або внутрішньошлункового (в/ш) застосування препарату Дермабін ($M \pm m$)

| Орган | Умови досліджу | | | |
|----------------|----------------|--------------|---------------|--------------|
| | Дермабін, н/ш | Вазелін, н/ш | Дермабін, в/ш | Вазелін, в/ш |
| Головний мозок | 0,602±0,024 | 0,571±0,022 | 0,627±0,022 | 0,593±0,010 |
| Серце | 0,364±0,006 | 0,369±0,009 | 0,379±0,012 | 0,391±0,016 |
| Легені | 0,723±0,020 | 0,749±0,009 | 0,763±0,025 | 0,731±0,025 |
| Печінка | 3,20±0,097 | 3,44±0,059 | 3,16±0,142 | 3,28±0,120 |
| Селезінка | 0,475±0,022 | 0,464±0,025 | 0,433±0,041 | 0,462±0,028 |
| Нирки | Права | 0,380±0,012 | 0,370±0,012 | 0,373±0,007 |
| | Ліва | 0,378±0,011 | 0,368±0,011 | 0,371±0,008 |

тварин протягом усього періоду спостереження не зареєстрували (табл. 1).

З метою оцінювання токсичної дії препарату Дермабін на організм тварин досліджували зміни маси тіла. Встановили, що динаміка маси тіла щурів і мишей, які одержували досліджуваний препарат, перебувала в межах фізіологічної норми та не відрізнялась за показниками від контрольних груп експериментальних тварин (табл. 2).

Здійснюючи патоморфологічні дослідження, встановили: щури дослідних і контрольних груп були нормальної вгодованості, шерсть охайна, блискуча, щільно прилягає до тіла, без виразок, ділянок облісіння. Регіонарні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. З очей, носа та інших природних отворів виділень не виявлено, шерсть і шкіра в області ануса і піхви чиста, без ознак подразнень. Слизова ротової порожнини блискуча, чиста, без виразок і нальоту, язик необкладений. При розтині не виявлено патологічних змін внутрішніх органів грудної та черевної порожнини, а також головного мозку і його оболонки. Усі органи мають правильне анатомічне розташування, звичайний колір і консистенцію. У паренхіматозних органах не виявлено ознак запалення, порушень кровообігу і трофіки. Слизова оболонка шлунка, а також кишечника

на момент огляду звичайного кольору з властивою рельєфністю без ознак набряків, ерозій і запалення.

Відносна маса внутрішніх органів щурів, яким вводили досліджуваний препарат і вазелін, статистично не відрізнялась за показниками між групами (табл. 3).

Отже, одноразове нашкірне нанесення (в дозі 3300 мг/кг) і внутрішньошлункове введення (в дозі 20000 мг/кг) досліджуваного препарату Дермабін у вигляді мазі, що містить в своєму складі бетаметазону дипропінат і кислоти саліцилову, не призводить до загибелі щурів і мишей, не впливає на приріст маси тіла, інтегративні показники функціонального стану лабораторних тварин, а також відносну масу внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значущої токсичної дії цього лікарського засобу.

Висновки

Результати досліджень вказують на те, що LD_{50} для препарату Дермабін при нашкірному нанесенні та внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам перебуває за межами 15000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин, препарат Дермабін належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Список літератури

- [1] Raychaudhuri S.P. The prevalence of psoriasis in the world / S.P. Raychaudhuri, E.M. Farber // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2001. – Vol. 15(1). – P. 16–17.
- [2] Recent advances in understanding psoriasis / F.C. Eberle, J. Brück, J. Holstein et al. // *F1000Res.* – 2016. – №5.
- [3] Schön M.P. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders / M.P. Schön, T.M. Zollner, W.H. Boehncke // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 951–962.
- [4] Murphy J.E. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity / J.E. Murphy, C. Robert, T.S. Kupper // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 602–608.
- [5] Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi, J.L. Powers, R.T. Matheson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2014–2022.
- [6] Raychaudhuri S.P. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis / S.P. Raychaudhuri, S.K. Raychaudhuri // *Prog. Brain. Res.* – 2004. – Vol. 146. – P. 433–437.
- [7] Rhen T. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs / T. Rhen, J.A. Cidlowski // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1711–1723.
- [8] Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study / J. Koo, C.A. Cuffie, D.J. Tanner et al. // *Clin. Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 283–291.
- [9] Наказ МОЗ України «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12.2009 р. №944.
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- [11] Product Monograph. DIPROSALIC® Lotion and Ointment (Betamethasone Dipropionate and Salicylic Acid). Topical Corticosteroid and Keratolytic. – Merck Canada Inc., Date of Preparation: 07.02.2011. – 16 p.
- [12] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

References

- [1] Raychaudhuri, S. P., & Farber, E. M. (2001) The prevalence of psoriasis in the world. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 15(1), 16–17. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x.

- [2] Eberle, F. C., Brück, J., Holstein, J., Hirahara, K., & Ghoreschi, K. (2016) Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Res.*, 5. doi: 10.12688/f1000research.7927.1.
- [3] Schön, M. P., Zollner, T. M., & Boehncke, W. H. (2003) The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J. Invest. Dermatol.*, 121, 951–962. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12563.x.
- [4] Murphy, J. E., Robert, C., & Kupper, T. S. (2000) Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.*, 114, 602–8. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00917.x.
- [5] Leonardi, C. L., Powers, J. L., Matheson, R. T., Goffe, B. S., Zitnik, R., Wang, A., & Gottlieb, A. B. (2003) Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 349, 2014–22. doi: 10.1056/NEJMoa030409.
- [6] Raychaudhuri, S. P., & Raychaudhuri, S. K. (2004) Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Prog. Brain. Res.*, 146, 433–7. doi: 10.1016/S0079-6123(03)46027-5.
- [7] Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs. *N. Engl. J. Med.*, 353, 1711–23. doi: 10.1056/NEJMra050541.
- [8] Koo, J., Cuffie, C. A., Tanner, D. J., Bressinck, R., Cornell, R. C., DeVillez, R. L., et al. (1998) Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin. Ther.*, 20, 283–91. doi: 10.1016/S0149-2918(98)80091-X.
- [9] Nakaz MOZ Ukrainy “Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv” vid 14.12.2009 r. №944. [Order of the Ministry of Health of Ukraine “Realization of medicines’ preclinical study and expertise of medicines’ preclinical study” 14.12.2009. №944]. Retrieved from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>.
- [10] Stefanov, O. V. (Ed) (2001) Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [11] (2011) Product Monograph. DIPROSALIC® Lotion and Ointment (Betamethasone Dipropionate and Salicylic Acid). Topical Corticosteroid and Keratolytic. – Merck Canada Inc.
- [12] Rebrova, O. Yu. (2006) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow: Media-Sphera. [in Russian].

Відомості про авторів:

Карбовський В. Л., канд. біол. наук, заст. директора з науки та технологій, ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна.

Шевчук І. А., канд. біол. наук, керівник Департаменту наукових досліджень і розробок, ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма», м. Біла Церква, Україна.

Куркіна О. В., канд. біол. наук, Уповноважена особа з якості, ТОВ «Біофарма–Плазма», м. Біла Церква, Україна.

Маковська Т. Є., лікар-кардіолог, НВМКЦ «Головний військовий медичний госпіталь», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Карбовский В. Л., канд. биол. наук, зам. директора по науке и технологиям, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма» г. Белая Церковь, Украина.

Шевчук И. А., канд. биол. наук, руководитель Департамента научных исследований и разработок, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма», г. Белая Церковь, Украина.

Куркина О. В., канд. биол. наук, Уполномоченное лицо по качеству, ООО «Биофарма–Плазма», г. Белая Церковь, Украина.

Маковская Т. Е., врач-кардиолог, НВМКЦ «Главный военный медицинский госпиталь». г. Киев, Украина.

Information about authors:

Karbovskyy V. L., Ph.D., Deputy Director for Science and Technology, LLC “PP “Biofarma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Shevchuk I. A., Ph.D., Head of R&D Department, LLC “PP “Biofarma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Kurkina O. V., Ph.D., Authorized Person on Quality LLC “Biofarma-Plazma”, Bila Tserkva, Ukraine.

Makovska T. Ye., cardiologist, Main Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine.

E-mail: publication@biofarma.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 13.09.2016

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2016

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2016