

УДК 615.262:615.361:616.5

В. М. КОВАЛЕНКО<sup>1</sup>, Г. І. БОРЩЕВСЬКИЙ<sup>2</sup>, А. К. ВОРОНІНА<sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ<sup>2</sup> ВАТ «Фармак», м. Київ

## БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ™, СПРЕЙ ВИРОБНИЦТВА ВАТ «ФАРМАК»

*На ВАТ «Фармак» (м. Київ) було розроблено препарат Ефіаль™ у лікарській формі спрею, що включає пептидні комплекси шкіри свиней і фосфатидилхолін. За показниками підгострої токсичності визначено, що препарат Ефіаль™, спрей за умов повторних аплікацій протягом 28 днів у терапевтичній дозі та у п'ятикратній терапевтичній дозі не призводить до загибелі тварин та до порушень інтегральних показників їхнього стану, не спричиняє негативного впливу на гематологічні показники периферичної крові тварин і не викликає патологічних змін у внутрішніх органах. Препарат не проявляє алергенних властивостей та місцевоподразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки.*

**Ключові слова:** Ефіаль™; безпечність; алергенна та місцевоподразнювальна дія

### ВСТУП

Незначний асортимент на фармацевтичному ринку країни лікарських засобів тваринного походження, виготовлених, зокрема, на основі пептидних комплексів, що містяться у шкірі свиней, зумовлює необхідність розробки та створення таких препаратів. Наявність у шкірі свиней різних хімічних сполук органічної та неорганічної природи: нуклеотидів, гліколіпідів, амінокислот, олігопептидів, електролітів, мікроелементів, вуглеводів, ліпідів та продуктів їх обміну зумовлює активність лікарських засобів зазначеного походження [2]. Хімічний склад шкіри свиней надзвичайно різноманітний, але найбільше в ній міститься мукополісахаридів, глікогену, глюкози. Фактично властивості кожного з компонентів шкіри свиней або їхніх комплексів можуть застосовуватися (або використовуватися) фармакологами та фармацевтами для створення та використання високоактивних лікарських засобів.

Сучасні методи обробки шкіри свиней дозволяють отримати високотехнологічні продукти, що відповідають досить високим вимогам, які пред'являються до препаратів тваринного походження. Зокрема, з метою зниження алергізуючих властивостей препаратів, виготовлених на основі біологічної сировини, проводять депротейнізацію біологічного субстрату, залишаючи у ньому інші активні компоненти. Саме шляхом депротейнізації шару шкіри свиней на ВАТ «Фармак» (м. Київ) було розроблено препарат Ефіаль™ у лікарській формі спрею на основі пептидних комплексів шкіри свиней, стандартизований біологічно

та хімічно, у перерахунку на пептиди – 0,12 мг/мл. У якості діючої речовини до складу препарату включено фосфатидилхолін – 100 мг. Обґрунтуванням щодо долучення до препарату фосфатидилхоліну були також фармакологічні, фармакокінетичні властивості фосфоліпідів, що входять до структурних компонентів клітини. Наприклад, порушення (зниження) синтезу фосфатидилхоліну через патологічний стан призводить до пошкодження мембран, а це, в свою чергу, веде до дисрегуляції метаболічних процесів. Тому численні патологічні стани – захворювання печінки, серцево-судинної системи, травматичні ураження потребують включення до переліку засобів терапії або компонентів лікарських засобів есенціальних фосфоліпідів [1, 6, 7, 9].

Новостворений засіб потребує всебічного вивчення за програмою доклінічних досліджень. Зокрема, було проведено вивчення безпеки препарату Ефіаль™, спрею, що за передбаченням виробника може призначатися для лікування ран та виразкових уражень шкіри різного генезу, за показниками підгострої токсичності, алергенної та місцевоподразнювальної дії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Тест-система: білі щури (*Rattus norvegicus*). Тест-зразок: Ефіаль, спрей – депротейнізований епідермальний шар шкіри свиней, стандартизований хімічно та біологічно.

З використанням системи рандомних номерів 18 самиць з масою тіла 150-180 г були розподілені на 2 дослідні та одну контрольну групу (по 6 особин у кожній). У відповідності до клінічного застосування,

що передбачається, експозицію тест-зразка здійснювали шляхом нашкоїної аплікації у двох дозах: терапевтичній (ТД) та d дозі, що перевищує терапевтичну у 5 разів (5ТД). З урахуванням визначеної методичними рекомендаціями площі, на яку здійснюється аплікація тест-зразка, терапевтична доза склала 0,8 мл, що відповідає 8 мг діючої речовини в перерахунку на суху речовину. Препарат наносили шурам за допомогою пульверизатора. Тваринам контрольної групи наносили воду для ін'єкцій в об'ємі, що дорівнював об'єму 5ТД тест-зразка. Спостереження за тваринами з метою виявлення клінічних ознак токсичності та загибелі здійснювали щоденно протягом усього періоду експозиції препарату [3]. Усі помітні ознаки незадовільного стану здоров'я та відхилень у поведінці реєструвалися щоденно. Щотижня проводили моніторинг маси тіла шурів та оцінювали цей показник у порівнянні до вихідної маси тіла кожної тварини, яку визначали перед уведенням тест-зразка.

За 24-48 год до евтаназії за використанням метаболічних кліток здійснювали відбір сечі та її аналіз, що складався з вивчення загальних властивостей та хімічного і мікроскопічного досліджень. При цьому застосовували діагностичні смужки-індикатори Medi-Test Combi II фірми «Macherey-Nage». Мікроскопію осаду сечі проводили з використанням мікроскопу MBL 2000 (Kruss, Німеччина).

Через 24 год після останнього введення шурам тест-зразка тварин зважували, здійснювали забір зразків крові для біохімічних та гематологічних досліджень, потім – евтаназію шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом. Проводили розтин тварин, макроскопічний огляд та вилучення органів для мікроскопічних досліджень та визначення відносної маси органів.

Гематологічні показники крові визначалися на автоматичному гематологічному аналізаторі Mythic 22, Швейцарія. За допомогою лабораторних наборів визначали біохімічні показники крові.

Макроскопічному огляду піддавалися печінка, серце, нирки, селезінка, легені, сім'яники, яєчники, тимус, головний мозок. Відносна маса органів розраховувалася на 100 г маси тіла.

Мікроскопічному дослідженню підлягали, крім зазначених органів, тканини підшлункової залози, шлунка, тонкої та товстої кишок, а також місце нашкоїної аплікації тест-зразка.

#### МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ АЛЕРГЕННОЇ ДІЇ

Тест-система: морські свинки-альбіноси (*Cavia porcellus*), 6 особин, самці; білі миші (*Mus musculus*), 20 особин, самиці.

Оцінка сенсibiliзуючих властивостей препарату Ефіаль™ за тестом нашкоїних аплікацій була проведена на морських свинках самцях, а також за тестом шкірної реакції гіперчутливості уповільненого типу на білих мишах [3, 5, 8].

У тесті реакції нашкоїних аплікацій були використані 6 морських свинок самців масою 350-400 г. Тест-зразок наносили один раз на добу протягом 20 діб на вистрижену поверхню живота площею 4 см<sup>2</sup> (2×2). Об'єм препарату, необхідного для досягнення відповідної дози, наносився на шкіру шляхом 5 натисків на головку флакона, що складає 0,4 мл. Тестування проводили у динаміці: на 10-у та 20-у добу спостереження за шкалою оцінки шкірних проб у балах [3].

Реакцію гіперчутливості уповільненого типу вивчали на білих мишах масою 18-22 г, що були рандомізовані за двома групами, кожна з яких включала по 10 особин. Тваринам дослідної групи однократно внутрішньошкірно в основу хвоста вводили 60 мкл емульсії тест-зразка з додаванням повного ад'юванта Фрейнда у співвідношенні 1:1. Тварин контрольної групи сенсibiliзували 60 мкл емульсії повного ад'юванта Фрейнда у фізіологічному розчині. Внутрішньошкірний шлях уведення був обраний як такий, що максимально стимулює імунокомпетентні органи. Введення повного ад'юванта Фрейнда разом з препаратом створює оптимальні умови для розвитку реакцій уповільненого типу. Для виявлення сенсibiliзації через 5 діб після введення сенсibiliзуючої дози мишам дослідної групи в апоневроз правої задньої кінцівки вводили 40 мкл препарату (вирішальна доза). Контрольна група тварин отримувала за такого ж шляху введення фізіологічний розчин. В апоневроз лівої задньої кінцівки кожної тварини з обох груп вводили аналогічний об'єм фізіологічного розчину. Вимірювали товщину кожної задньої лапи у всіх тварин через 6 год та 24 год після введення вирішальної дози за допомогою мікрометра МК-25. Інтенсивність реакції (ІР) обчислювали за формулою:

$$IP = \frac{D - K}{K} \cdot 100\%,$$

де: D – товщина задньої правої лапи (дослідної), мм;  
K – товщина задньої лівої лапи (контрольної), мм.

#### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІСЦЕВОПОДРАЗНЮВАЛЬНОЇ ДІЇ

Гостра місцевоподразнювальна дія на шкіру і слизові оболонки ока та місцевоподразнювальна дія на шкіру за умов повторних аплікацій були досліджені відповідно до методичних рекомендацій [5].

Тест-система: кролі-альбіноси, 9 особин.

Місцевоподразнювальну дію препарату Ефіаль на шкіру кролів-альбіносів за умов одноразової експозиції було досліджено шляхом нашкоїного нанесення 0,5 г тест-зразка з використанням оклюзивної пов'язки. Було використано три ділянки шкіри площею 6 см<sup>2</sup> кожна. На першу ділянку наносили тест-зразок, друга ділянка слугувала інтактним контролем, на третю наносили воду для ін'єкцій. Через 24 год пов'язку знімали, а ще через 1 год, а також через 48 та 72 год проводили оцінку щодо наявності ерите-

ми, набряку, струпу, некрозу за модифікованою шкалою Draize [8].

З метою вивчення місцевоподразнювальної дії за повторних аплікацій на ділянку шкіри площею 6 см<sup>2</sup> щодня наносили 0,5 г тест-зразка протягом 14 днів з використанням оклюзивної пов'язки. Стан шкіри оцінювали за наведеними вище показниками.

Місцевоподразнювальну дію на слизові оболонки ока за умов одноразової інсталяції тест-зразка вивчали згідно з методичними рекомендаціями за відповідною шкалою оцінки показників: стан ділянки навколо очей, включаючи повіки, кон'юнктиву, мигальну перетинку, рогову та райдужну оболонки ока у кожної тварини [5]. Здійснювали інсталяцію 0,01 мл тест-зразка в кон'юнктивальний мішок правого ока кроля. Контролем слугувало ліве око, в кон'юнктивальний мішок якого вводили аналогічний об'єм води для ін'єкцій. Спостереження здійснювали через 1, 24, 48 та 72 год після інсталяції препарату.

Статистична обробка даних проводилася з використанням MS Excel. Аналіз вірогідності результатів проводився з використанням t-критерію Стьюдента при значенні  $p \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка змін маси тіла тварин, як один з інтегральних показників токсичності препарату, досліджувалася протягом 28 днів за умов аплікації тест-зразка в ТД та 5ТД. За даними досліджень маса тварин як дослідних, так і щурів контрольної групи збільшувалася рівномірно протягом усього періоду спостереження і знаходилася в межах фізіологічної норми для даного виду тварин відповідно їх віку (табл. 1).

З метою виявлення клінічних ознак токсичної дії препарату, починаючи з першого дня його аплі-

Таблиця 1

#### ДИНАМІКА МАСИ ( $M \pm m$ , г; $n=6$ ) ТІЛА ЩУРІВ-САМИЦЬ ЗА УМОВ НАШКІРНОЇ АПЛІКАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ДОЗИ ТА ЗА УМОВ ЇЇ П'ЯТИКРАТНОГО ЗБІЛЬШЕННЯ

Термін спостереження	Групи тварин		
	контроль	дослід	
		ТД	5ТД
0	177,8±2,54	178,2±2,79	172,8±3,16
7	189,3±2,43	194,8±4,02	186,0±2,78
14	203,0±3,98	210,7±4,62	192,5±3,34
21	209,8±2,85	215,8±4,04	191,8±3,16
28	214,5±4,47	218,2±4,45	208,2±2,48

кації, проводили спостереження за тваринами. Було встановлено, що всі тварини усіх груп мали охайний вигляд, були активними, мали рівну блискучу шерсть, шкіру без слідів розчухування, виразкоутворення та облісіння, чисті слизові оболонки. На місці аплікації препарату за умов застосування різних доз не зафіксовано змін поверхні шкіри, ущільнень, гіперемії та інших ознак місцевоподразнювального впливу тест-зразка. Поведінкові реакції тварин та рефлекси також не змінювалися.

За даними вивчення біохімічного складу крові встановлено, що деякі з показників мали достовірні відмінності по відношенню до значень у контрольних тварин (табл. 2). Водночас слід зазначити, що ці показники залишалися в межах фізіологічної норми, властивої для даного виду тварин у відповідному віці.

Критеріальні показники стану печінки та нирок свідчать про відсутність структурно-функціональних порушень з боку цих органів за повторного нанесення

Таблиця 2

#### БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ-САМИЦЬ ЗА УМОВ НАШКІРНОЇ АПЛІКАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ У РІЗНИХ ДОЗАХ

Показники	Групи тварин		
	контроль	дослід	
		ТД	5ТД
Альбумін, г/л	42,8±0,84	43,4±0,88	46,1±0,61
Загальний білок, г/л	67,3±0,61	67,3±1,17	69,2±1,25
Загальний білірубін, мг/мл	1,6±0,22	1,6±0,15	1,6±0,22
Холестерин, ммоль/л	1,4±0,1	1,5±0,14	1,4±0,18
Глюкоза, моль/л	5,3±0,52	5,5±0,36	6,3±0,59
Креатинін, ммоль/л	40,2±1,08	47,7±0,88*	54,2±1,06*
Сечовина, ммоль/л	6,2±0,21	6,9±0,28	8,7±0,34*
Тригліцериди, ммоль/л	0,55±0,03	0,55±0,08	0,65±0,06
Аланінамінотрансфераза, МО/л	42,0±2,96	48,8±3,0	45,3±4,50
Аспаратамінотрансфераза, МО/л	187,7±10,99	182,7±10,40	204,5±22,13
Лактатдегідрогеназа, МО/л	2038,2±96,62	1956,8±86,43	1788,2±168,70
Лужна фосфатаза, МО/л	80,82±6,66	72,5±8,89	96,1±8,54
Гаммаглутамінтрансфераза, МО/л	0,03±0,002	0,0±0	0,02±0,002

Примітка: тут і в наступних таблицях \* – зміни статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з показником контрольної групи.

**ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ НАШКІРНОЇ АПЛІКАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ У РІЗНИХ ДОЗАХ**

Показники	Групи тварин		
	контроль	дослід	
		ТД	5ТД
Лейкоцити, 10 <sup>3</sup> мл	5,98±0,89	4,95±0,36	6,92±0,60
Лімфоцити, %	80,7±1,45	79,8±2,45	86,5±1,12*
Моноцити, %	2,1±0,11	2,1±0,14	1,6±0,11*
Нейтрофіли, %	13,5±1,14	14,8±1,97	9,8±0,94
Еозинофіли, %	0,7±0,04	0,5±0,03	0,6±0,01
Базофіли, %	2,87±0,21	3,15±0,38	1,85±0,21
Еритроцити, 10 <sup>6</sup> мл	7,9±0,13	7,9±0,06	8,3±0,10
Гемоглобін, Г/л	144,2±7,2	143,8±9,1	147,2±11,2
Гематокрит, %	41,0±0,63	40,9±0,48	42,2±0,42
Середній об'єм еритроциту, мм <sup>3</sup>	51,9±0,40	52,1±0,47	50,7±0,65
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	18,3±0,11	18,3±0,16	17,7±0,35
Тромбоцити	710,2±28,66	674,3±18,61	710,8±21,61

на шкіру тварин досліджуваного препарату протягом 28 діб у зазначених дозах і фактично не відрізняються від показників, властивих тваринам контрольної групи.

Результати дослідження гематологічних параметрів периферичної крові тварин за дії препарату у дозі ТД свідчать про те, що показники білої крові, в тому числі – лейкоцитарна формула, та червоної крові були на рівні значень відповідних показників, що реєструвалися у тварин контрольної групи (табл. 3). За умов аплікації Ефіалю у дозі 5ТД відзначалися зміни у кількості лімфоцитів, моноцитів та базофілів, однак ці значення залишалися у межах фізіологічної норми. Не відзначено достовірної зміни у кількості тромбоцитів у тварин контрольної та дослідних груп.

Тест-зразок за умов повторних аплікацій на шкіру щурів протягом 28 днів у різних дозах ТД та 5ТД не викликав відхилень гематологічних показників крові від фізіологічної норми для даного виду тварин.

Колір та об'єм сечі тварин дослідних груп не відрізнялися від зазначених показників у тварин конт-

рольної групи (табл. 4). Зміна рН та питомої ваги сечі за умов аплікації препарату Ефіаль у дозі 5ТД може пояснюватися, ймовірно, фізико-хімічними властивостями власне як препарату, так і його метаболітів, що виводилися з сечею. Однак, величини цих показників не виходили за межі фізіологічної норми. Змін інших біохімічних показників (глюкози, білка, білірубину, нітритів, кетонів та ін.) у сечі тварин дослідних груп не відзначалося. Результати мікроскопії осаду сечі свідчили про наявність в неорганізованому осаді кристалів амонієво-магнієвого фосфату (трипельфосфату) в значній або помірній кількості. Іноді зустрічалися аморфні кристали; кристали фосфорнокислого вапна зустрічалися у слідових кількостях [4].

У сечі зустрічалися поодинокі еритроцити, лейкоцити (1-2 в полі зору), циліндри відсутні в усіх групах; в осаді сечі не спостерігалось епітелію нирок та сечового міхура. Склад осаду сечі у щурів дослідних та контрольної груп істотно не відрізнявся.

Отримані дані свідчать про відсутність порушень функціонального стану нирок за умов аплікації до-

Таблиця 4

**БІОХІМІЧНІ ТА МІКРОСКОПІЧНІ ПОКАЗНИКИ (M±m) СЕЧІ ЩУРІВ-САМИЦЬ ЗА УМОВ НАШКІРНОЇ АПЛІКАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ ПРОТЯГОМ 28 ДНІВ У РІЗНИХ ДОЗАХ**

Показники	Групи тварин		
	контроль (n=6)	дослід	
		ТД, (n=6)	5ТД, (n=6)
Об'єм, мл	8,37±2,04	8,72±0,43	4,12±0,68
Кров, еритроцит/мкл	2,5±1,56	0,83±0,76	1,67±0,96
рН	6,08±0,08	6,33±0,15	5,42±0,14*
Питома вага, кг/л	1,02±0,002	1,01±0,001	1,023±0,001*
Кристали трипельфосфату	2++; 4 -	2 +++; 3 +; 1 -	6 -
Кристали фосфорнокислого вапна	3 +; 3 -	1 +; 3 +; 2 -	1 +++; 1 +; 4 -
Аморфні кристали			1 +; 4 +; 1 -
Циліндри	-	-	-

Таблиця 5

**ІНДЕКС РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ  
УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ У МИШЕЙ  
ЧЕРЕЗ 6 ТА 24 ГОД ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ  
ВИРІШАЛЬНОЇ ДОЗИ ПРЕПАРАТУ ЕФІАЛЬ™**

Групи тварин	Термін спостереження, год	
	6	24
Тест-зразок, n=10	1,24±0,12	1,19±0,06
Контроль, n=10	1,27±0,09	1,27±0,09

сліджуваного препарату на шкіру тварин у різних дозах.

Результати вивчення сенсibiliзуючих властивостей тест-зразка за шкалою оцінки шкірних проб у балах [3] свідчили про відсутність будь-яких проявів сенсibiliзуючих властивостей у морських свинок-альбіносів за дії препарату Ефіаль™.

Дані тестування алергенної дії препарату Ефіаль™ за реакцією гіперчутливості уповільненого типу у мишей свідчать, що через 6 год після введення вирішальної дози препарату індекс реакції складав 1,24±0,12% і практично не відрізнявся від аналогічного показника для тварин контрольної групи (1,27±0,09%). Про відсутність реакції гіперчутливості уповільненого типу свідчили індекси реакції у тварин дослідної та контрольної груп і через 24 год після введення вирішальної дози препарату (табл. 5).

Таким чином, дослідження, проведені за тестом на шкірних аплікацій морським свинкам-альбіносам та за реакцією гіперчутливості уповільненого типу у білих мишей, свідчать про відсутність алергенної дії у препарату Ефіаль™.

За одноразової аплікації на шкіру кролів-альбіносів препарату Ефіаль™ не зареєстровано будь-яких змін у місці аплікації: не спостерігалися еритеми, набряк, струп, некроз через 24, 48 та 72 год після нашкої аплікації тест-зразка у дозі 0,5 г на 6 см<sup>2</sup> шкіри. За умов нашкої аплікацій препарату Ефіаль™ протягом 14 днів також не виявлялося будь-яких уражень шкіри. Як за одноразової, так і за повторних аплікацій тест-зразка індекс прямого подразнення шкіри для препарату і для розчинника складав 0,0, що свідчить про відсутність у препарату Ефіаль™ подразнювальних властивостей при нанесенні на шкіру.

Відсутність негативних змін рогової, райдужної та слизової оболонок ока у кролів-альбіносів впродовж 72 год за одноразової інсталяції в кон'юнктивальний мішок тест-зразка в дозі 0,1 мл свідчить про відсутність подразнювальної дії препарату Ефіаль™ на очі тварин.

**ВИСНОВКИ**

1. Препарат Ефіаль™ (спрей, виробник ВАТ «Фармак») за умов повторних аплікацій протягом 28

днів у різних дозах – терапевтичній (8 мг діючої речовини) та за дозового навантаження (п'ятикратне перевищення терапевтичної дози) не призводить до загибелі тварин та до порушень інтегральних показників їхнього стану.

2. Препарат Ефіаль™ (спрей, виробник ВАТ «Фармак») за умов повторних аплікацій на скарифіковану шкіру не спричиняє негативного впливу на структурно-функціональний стан печінки, нирок, не призводить до порушень гематологічних показників периферичної крові тварин та не викликає патологічних змін у внутрішніх органах, головному мозку та шкірі.
3. Препарат Ефіаль™ (спрей, виробник ВАТ «Фармак») не проявляє алергенних властивостей та місцевоподразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки піддослідних тварин.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Балуківа Е. В., Успенский Ю. П. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Рус. мед. журн. – 2011. – № 28. – С. 1766-1770.
2. Демяненко В., Лукашук Л. Вітчизняні ксеноімпланти у лікуванні опікових хворих // Ваше здоров'я. – 2009. – Т. 3 (1031). – С. 3-7.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 527 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биологическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М., 2004. – 912 с.
5. Коваленко В. М., Ципкун О. Г. Доклінічне вивчення місцевоподразнювальної дії лікарських засобів: метод. рекомендації. – К., 2007. – 382 с.
6. Хромов О. С., Добреля Н. В. Экспериментальне обгрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом як нового гіпотензивного засобу // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2008. – Вип. 16, Т. 1. – С. 197-203.
7. Шульпекова Ю. О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Рус. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 11-13.
8. Draize J. H., Woodard G., Calvery H. O. Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1944. – Vol. 82. – P. 337-390.
9. Niderau C., Strohmeyer G., Heiges T. et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Hepato-Gastroenterol. – 1998. – Vol. 45. – P. 797-804.

**УДК 615.262:615.361:616.5**

**В. М. Коваленко, Г. И. Борщевский, А. К. Воронина**

**БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЭФИАЛЬ™, СПРЕЙ ПРОИЗВОДСТВА ОАО «ФАРМАК»**

На ОАО «Фармак» (г. Киев) был разработан препарат Эфиаль™ в лекарственной форме спрея, включающий пептидные комплексы кожи свиней и фосфатидилхолин. По показателям подострой токсичности определено, что препарат Эфиаль™, спрей в условиях повторных аппликаций в течение 28 дней в терапевтической дозе и пятикратной терапевтической дозе не приводит к гибели животных и к нарушениям интегральных показателей их состояния, не влияет отрицательно на гематологические показатели периферической крови животных и не вызывает патологических изменений во внутренних органах. Препарат не проявляет аллергенных свойств и местнораздражающего действия на кожу и слизистые оболочки.

**Ключевые слова:** Эфиаль™; безопасность; аллергенное и местнораздражающее действие

**UDC 615.262:615.361:616.5**

**V. M. Kovalenko, G. I. Borshchevsky, A. K. Voronina**

**SAFETY OF THE DRUG EFIAL™ SPRAY, PRODUCED BY «FARMAK»**

The drug Efial™, spray was developed by «Farmak» (Kiev). It contained peptide complexes skin of pig and phosphatidylcholine. Subacute toxicity study showed that the drug Efial™ with repeated applications in for 28 days at a therapeutic dose and five times the therapeutic dose did not affect the death of the animals and their integral parameters, and did not cause the abnormal changes of hematological values and histopathological alterations in the various organs of animals studied. The allergenic and irritative properties of Efial™ to the skin and mucous membranes have not been detected.

**Key words:** Efial™; safety; allergenic and irritative properties

*Адреса для листування:*  
04114, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології  
НАМН України»

Надійшла до редакції:  
25.11.2013 р.