

УДК 615.2+615.4+616.5

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.20>**ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ УМІСТОМ РЕТИНОЇДІВ****Штрімайтіс Оксана Вікторівна,**кандидат фармацевтичних наук,
проректор з наукової роботи
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-1305-2251**Кухтенко Олександр Сергійович,**доктор фармацевтичних наук, професор,
завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0003-4908-6717**Нестерук Тетяна Миколаївна,**доктор філософії,
голова циклової комісії фармацевтичних дисциплін
Фахового медичного коледжу
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-0447-9026

Акне – поширене захворювання шкіри, яке супроводжується значним шкірним і психологічним тягарем. Місцева терапія є першим вибором для лікування акне легкого та середнього ступенів тяжкості, а у важких випадках вона може забезпечити додаткову підтримку до інших традиційних форм лікування вульгарних вугрів. Використання ретиноїдів, таких як адапален та третиноїн, у засобах місцевої дії може мати значні проблеми через їх доведену нестабільність, низьку біодоступність та проникаючу здатність і можливість подразнення шкіри.

Метою нашої роботи стало вивчення методу введення діючих речовин у м'які лікарські засоби (гелі) із умістом адапалену та третиноїну (за типом емульсії, суспензії, розчину) та дослідження розчинності даних діючих речовин.

Об'єктами дослідження стали м'які лікарські засоби (гелі) з умістом адапалену та третиноїну як моно-, так і комбінованого складу. Визначення оптичних показників м'яких лікарських форм проводилося за методикою Державної фармакопеї України; під час проведення досліджень на розчинення використовували субстанції адапалену та третиноїну, придбані в компанії Sigma-Aldrich RTC (Німеччина).

За результатами мікрофотографування зразків з адапаленом та третиноїном зроблено висновок, що у м'якій лікарській формі субстанції нерозчинні та введені по типу суспензії. Водночас наявність нерозчинних кристалів із складі м'якої лікарської форми є основною причиною виникнення побічної дії лікарських та косметичних засобів із ретиноїдами. Нами було проведено визначення розчинності адапалену та третиноїну в неводних розчинниках. Згідно з отриманими даними, третиноїн має кращу розчинність у запропонованих неводних розчинниках. Його розчинність у полісорбатах та ефірній олії чайного дерева дають змогу використовувати дані розчинники під час приготування емульсійних систем. Адапален розчинився в димексиді та суміші димексиду з ефірною олією чайного дерева під час нагрівання вище 50°C.

За результатом проведеного аналізу комерційних м'яких лікарських засобів з адапаленом та третиноїном визначено, що дані субстанції введено до складу по типу суспензії. Технологія отримання представлених гелей не передбачає застосування методів покращення біодоступності діючих речовин за рахунок нанокапсулювання. Запропонований виробниками («гель адапален 3» та «гель третиноїн 1») метод мікронізації (застосування мікросферної технології) несуттєво зменшує розмір часток субстанції.

Ключові слова: ретиноїди, адапален, третиноїн, розчинність, м'які лікарські форми, гель, субстанції, нано-емульсії.

Oksana Shtrimaitis, Oleksandr Kukhtenko, Tetiana Nesteruk. Research of soft dosage forms containing retinoids

Acne is a common skin disease, which is accompanied by a significant skin and psychological burden. Topical therapy is the first choice for the treatment of mild to moderate acne, and in severe cases it can provide additional support to other traditional forms of acne vulgaris treatment. The use of topical retinoids, such as adapalene and tretinoin, can present significant challenges due to their proven instability, low bioavailability and penetration, and potential for skin irritation.

The purpose of our work was to study the method of introducing active substances into soft medicinal products (gels) containing adapalene and tretinoine (by the type of emulsion, suspension, solution) and to study the solubility of these active substances.

The objects of the study were soft medicines (gels) containing adapalene and tretinoin, both mono- and combined. Determination of optical indicators of soft dosage forms was carried out according to the methodology of the State Pharmacopoeia of Ukraine; in dissolution studies, adapalene and tretinoin substances purchased from the Sigma-Aldrich RTC company (Germany) were used.

Based on the results of photomicrography of samples with adapalene and tretinoin, it was concluded that in the soft dosage form the substances are insoluble and are administered as a suspension. At the same time, the presence of insoluble crystals in the composition of the soft dosage form is the main cause of side effects of medicinal and cosmetic products with retinoids. We determined the solubility of adapalene and tretinoin in non-aqueous solvents. According to the obtained data, tretinoin has better solubility in the proposed non-aqueous solvents. Its solubility in polysorbates and tea tree essential oil makes it possible to use these solvents in the preparation of emulsion systems. Adapalene dissolved in dimexide and a mixture of dimexide with tea tree essential oil when heated above 50 °C.

Based on the results of the analysis of commercial soft drugs with adapalene and tretinoin, it was determined that these substances were included in the composition as a suspension. The technology for obtaining the presented gels does not involve the use of methods of improving the bioavailability of active substances due to nanoencapsulation. The micronization method (application of microsphere technology) proposed by the manufacturers («Adapalene 3 gel» and «Tretinoin 1 gel») does not significantly reduce the size of the particles of the substance.

Key words: retinoids, adapalene, tretinoin, solubility, soft dosage forms, gel, substances, nanoemulsions.

Вступ. Акне є найпоширенішим захворюванням шкіри, яке уражає значну кількість населення у всьому світі. За даними Американської академії дерматології, майже 85% населення стикаються з акне у якийсь момент свого життя, переважно на обличчі, грудях і спині. Це хронічне захворювання волосяного фолікула, яке включає чотири патогенні чинники: стимуляцію сальних залоз, що призводить до посиленого вироблення шкірного сала, гіперкорніфікацію сальних проток, що призводить до мікрокомедонів, інфекцію *Propionibacterium acnes* та запалення й імунологічні реакції в організмі [1]. Місцева терапія є першим вибором для лікування вульгарних вугрів легкого та середнього ступеня тяжкості, а у важких випадках вона може забезпечити додаткову підтримку до інших традиційних форм лікування вульгарних вугрів [2].

Адапален відноситься до 3-го, а третиноїн до 1-го покоління ретиноїдів і успішно використовуються для лікування акне. Відомо, що дані речовини мають комедолітичні, протизапальні, імуномодулюючі та антипроліферативні властивості [3; 4]. Місцеві ретиноїди, такі як адапален, третиноїн, ізотретиноїн і тазаротен, є одними з популярних засобів лікування, які впливають на аномальну кератинізацію фолікулів [5]. Водночас використання ретиноїдів у засобах місцевої дії може мати значні проблеми через їх доведену нестабільність, низьку біодоступність та проникаючу здатність і можливість подразнення шкіри [6].

Сьогодні у світі існує декілька підходів до покращення терапевтичного ефекту ретиноїдів: пацієнтам пропонується використовувати допоміжні лікарські та косметичні засоби; прописується детальний алгоритм застосування рети-

ноїдів із зазначенням часу застосування засобів тощо. Але найбільш ефективним способом зменшити побічну дію лікарських та косметичних засобів із ретиноїдами є використання нових систем доставки діючих речовин.

Є декілька методів ефективної доставки ретиноїдів до місця запалення, які можуть мінімізувати побічні ефекти та забезпечити оптимальну й ефективну доставку ліків. Деякі з цих підходів, про які повідомляється в літературі, включають мікроемульсії та включення ретиноїдів у тверді ліпідні частинки і кислотно-чутливі наноносії, застосування мікронізації субстанції [7–10].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано декілька м'яких лікарських форм (гелі, креми, лосьйони) закордонного виробництва з умістом адапалену та третиноїну [4]. Розуміння методу, який був застосований виробниками під час виробництва препарату, дасть змогу спрогнозувати підходи до розроблення нового лікарського засобу з ретиноїдами вітчизняного виробництва.

Метою роботи стало вивчення методу введення діючих речовин у м'які лікарські засоби (гелі) з умістом адапалену та третиноїну (за типом емульсії, суспензії, розчину) та дослідження розчинності даних діючих речовин.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали м'які лікарські засоби (гелі) з умістом адапалену та третиноїну як моно-, так і комбінованого складу:

- «Гель адапален 1» (Франція) з умістом адапалену 0,1% та бензоїлу пероксиду;
- «Гель адапален 2» (Індія) з умістом адапалену 0,1% та кліндаміцину фосфата;
- «Гель адапален 3» (Індія) з умістом адапалену 0,1% та кліндаміцину фосфата;

– «Гель третиноїн 1» (Індія) з умістом третиноїну 0,04%.

На пакуванні зразків «Гель адапален 3» та «Гель третиноїн 1» виробником було зазначено використання мікросферної технології під час виробництва м'якої лікарської форми.

Визначення оптичних показників м'яких лікарських форм проводилося за методикою Державної фармакопеї України (оптична мікроскопія ДФУ 2.0 т.1, стор. 481) [11]. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Bresser 40x-1600x 5MP 8,9 см (3.5 дюйма) цифровий 52 – 01000 із градуйованою шкалою на предметному склі. Шкала поділки 0,01 мм (10 мкм). Для перегляду досліджуваних зразків використовували об'єктив із 10, 40 та 100-кратним збільшенням.

Під час проведення досліджень на розчинення використовували субстанції адапалену PHR1388-500MG та третиноїну PHR1187-100MG, придбані в компанії Sigma-Aldrich RTC (Німеччина). Як розчинники застосовували прийняті до використання у фармацевтичній промисловості неводні розчинники [12].

Результати дослідження. За результатами мікрофотографування зразків «Гель адапален 1» (рис. 1) та «Гель третиноїн 1» (рис. 4) можна побачити, що у м'якій лікарській формі субстанції нерозчинні та введені по типу суспензії. Слід зазначити, що розмір та форма субстанцій у лікарській формі відповідають розмірам та формі адапалену

та третиноїну [13]. Адапален має кубічну форму із середнім розміром кристалів від 10 до 40 мкм (рис. 1). Третиноїн у гелі має голчасту форму, розмір кристалів – у середньому 15 мкм (рис. 4).

Зразки «Гель адапален 2» (рис. 2) та «Гель адапален 3» (рис. 3) відрізняються розміром та видом діючої речовини адапалена від «Гель адапален 1». Частинки діючої речовини на рис. 2 та рис. 3 мають сферичну форму, їх середній розмір: 1–5 мкм – у зразка «Гель адапален 2» та 5–10 мкм – у зразка «Гель адапален 3». Слід звернути увагу, що у зразку «Гель адапален 3» зустрічаються пластинчасті кристали розміром до 100 мкм, що може бути пов'язано або з недостатньою мікронізацією адапалена, або з нерозчиненням допоміжних речовин гелю.

Слід відзначити рівномірне розподілення субстанцій у всіх наведених зразках 1–4.

Водночас наявність нерозчинних кристалів у складі м'якої лікарської форми є основною причиною виникнення побічної дії лікарських та косметичних засобів із ретиноїдами. Подразнення та негативний вплив на шкіру людини в місці потрапляння кристалів ретиноїдів за рахунок підвищеної дози діючої речовини в локальній зоні зумовлюють пошук технологічних методів щодо введення діючих речовин засобів із ретиноїдами. Було продемонстровано, що інкапсуляція різних ліпофільних нутрицевтичних/фармацевтичних/космецевтичних препаратів у системі наноносіїв

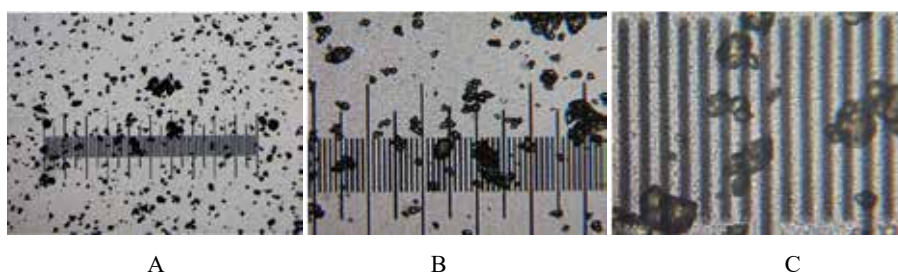


Рис. 1. Мікрофотографії «Гель адапален 1» (Франція) з умістом адапалену 0,1% та бензоїлу пероксиду (А – збільшення у 10 разів, Б – збільшення у 40 разів, В – збільшення у 100 разів)

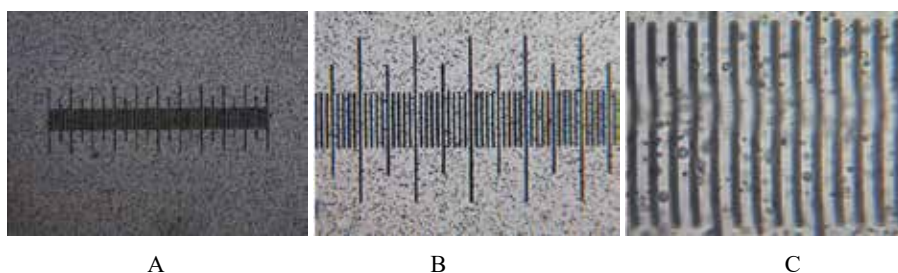


Рис. 2. Мікрофотографії «Гель адапален 2» (Індія) з умістом адапалену 0,1% та кліндаміцину фосфата (А – збільшення у 10 разів, Б – збільшення у 40 разів, В – збільшення у 100 разів)

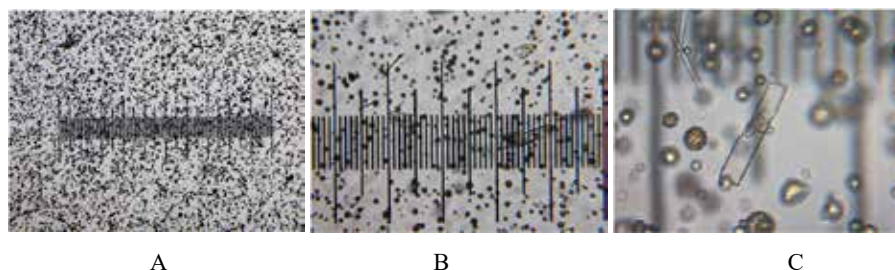


Рис. 3. Мікрофотографії «Гель адапален 3» (Індія) з умістом адапалену 0,1% та кліндаміцину фосфата (А – збільшення у 10 разів, Б – збільшення у 40 разів, В – збільшення у 100 разів)

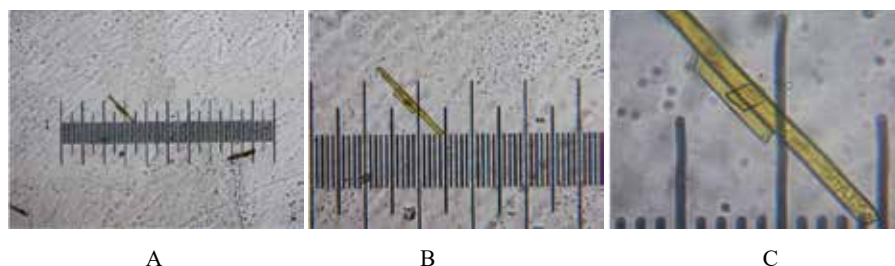


Рис. 4. Мікрофотографії «Гель третиноїн 1» (Індія) з умістом третиноїну 0,04% (А – збільшення у 10 разів, Б – збільшення у 40 разів, В – збільшення у 100 разів)

захищає від фото/хімічної деградації, покращує розчинність у воді та дає змогу подібним активним інгредієнтам глибше проникати у шкіру [14; 15]. Наночастинки [16], наноструктуровані носії [17], нанокапсули [18] і наноемульсії [19] є прикладами систем, які зменшують деструкцію діючих речовин і покращують ефективність ретиноїдів у лікуванні шкірних захворювань [20].

Для отримання наночастинок із ретиноїдами першочерговим є підбір розчинника. Згідно з даними провідних фармакопей світу [21–24], адапален помірно розчинний у тетрагідрофурані і практично нерозчинний в етанолі та воді; третиноїн, своєю чергою, помірно розчинний у метиленхлориді, практично нерозчинний у воді та малорозчинний в етанолі.

Таблиця 1

Розчинність адапалену та третиноїну

| Розчинник/суміш розчинників | Адапален | | | Третиноїн | | |
|---|----------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| | 25 °C | 50 °C | 75 °C | 25 °C | 50 °C | 75 °C |
| Вазелінове масло | – | – | – | – | – | – |
| Льняна олія | – | – | – | – | – | + |
| Полісорбат 80 | – | – | – | – | + | + |
| Полісорбат 60 | – | – | – | – | – | + |
| Вазелінове масло + полісорбат 80 (1:1) | – | – | – | – | – | – |
| Льняна олія + полісорбат 80 (1:1) | – | – | – | – | – | + |
| Ефірна олія чайного дерева | – | – | – | – | + | + |
| Вазелінове масло + ефірна олія чайного дерева (1:1) | – | – | – | – | – | + |
| Льняна олія + ефірна олія чайного дерева (1:1) | – | – | – | – | – | + |
| Димексид (диметилсульфоксид) | – | + | + | + | + | + |
| Димексид + ефірна олія чайного дерева (1:1) | – | + | + | + | + | + |
| Димексид + Вазелінове масло (1:1) | – | – | – | – | – | + |

Примітка: + розчинення субстанції; – субстанція не розчинилася

Нами було проведено визначення розчинності адапалена та третиноїна в неводних розчинниках (табл. 1). Розчинення проводили при кімнатній та підвищеній температурі. У зв'язку з незначною кількістю діючої речовини, що використовувалася в дослідженнях, ступінь розчинення досліджували за допомогою проведення мікрофотографування отриманих розчинів. Ознакою розчинення речовин була відсутність кристалів субстанції у розчині. Співвідношення «субстанція – розчинник» – 1:50, перемішування – 30 хвилин.

Згідно з отриманими даними табл. 1, третиноїн має кращу розчинність у запропонованих неводних розчинниках. Його розчинність у полісорбатах та ефірній олії чайного дерева дає змогу використовувати дані розчинники під час приготування емульсійних систем.

Адапален розчинився у димексиді та суміші димексиду з ефірною олією чайного дерева при нагріванні вище 50°C. Застосування димексиду як допоміжної речовини для лікарських форм із уміс-

том ретиноїдів може мати додаткові побічні дії на організм людини, тож подальша робота буде присвячена пошуку нових розчинників/суміші розчинників, що можуть бути запропоновані для розчинення адапалену з подальшим використанням його як компонента наноемульсії м'якої лікарської форми.

Висновки. За результатом проведеного аналізу комерційних м'яких лікарських засобів з адапаленом та третиноїном визначено, що дані субстанції введено до складу по типу суспензії. Технологія отримання представлених гелей не передбачає застосування методів покращення біодоступності діючих речовин за рахунок нанокапсулювання. Запропонований виробниками («Гель адапален 3» та «Гель третиноїн 1») метод мікронізації (застосування мікросферної технології) несуттєво зменшує розмір часток субстанції.

Проведено аналіз щодо визначення неводного розчинника для адапалена та третиноїна. Визначено кращу розчинність третиноїну порівняно з адапаленом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003;206:11–16.
2. Tarun Garg (2016) Current nanotechnological approaches for an effective delivery of bio-active drug molecules in the treatment of acne, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44:1, 98–105. DOI: 10.3109/21691401.2014.916715.
3. Rusu A., Tanase C., Pascu G.-A., Todoran N. (2020). Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals* 13, 217. DOI: 10.3390/ph13090217.
4. Штрімайтіс О.В., Кухтенко О.С., Чуєшов В.І. Маркетинговий аналіз використання лікарських засобів із умістом ретиноїдів при лікуванні акне. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 6. С. 6–11. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.01.
5. Canavan, T.N., Chen, E. & Elewski, B.E. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 6, 555–578 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0138-1>.
6. Culp L, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of Topical Retinoids: Are There Clinically Meaningful Differences Among Topical Retinoids? *J Cutan Med Surg*. 2015 Nov-Dec;19(6):530–8. DOI: 10.1177/1203475415591117. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26088502.
7. Bhatia G, Zhou Y, Banga AK. Adapalene microemulsion for transfollicular drug delivery. *Pharm Sci* 2013; 102:2622–31.
8. Lauterbach A, Mueller-Goymann CC. Development, formulation, and characterization of an adapalene-loaded solid lipid microparticle dispersion for follicular penetration. *Int J Pharm* 2014;466:122–32.
9. Jain AK, Jain A, Garg NK, et al. Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: an effective approach for acne treatment. *Colloids Surf B Biointerf* 2014;121:222–9.
10. Guo C, Khengar RH, Sun M, et al. Acid-responsive polymeric nanocarriers for topical adapalene delivery. *Pharm Res* 2014;31:3051–9.
11. Державна фармакопея України : у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
12. Промислова технологія лікарських засобів : підручник / Є.В. Гладух та ін. Харків : Новий світ 2000, 2018. 525 с.
13. Штрімайтіс О.В., Кухтенко О.С., Чуєшов В.І. Вимоги провідних фармакопей до адапалену та третиноїну. *Health & Education*. 2023. Вип. 4. С. 178–186. doi.org/10.32782/health-2023.4.25.
14. Muller R.H., Radtke M., Wissing S.A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002;54:S131–S155. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00118-7.
15. Piazzini V., Monteforte E., Luceri C., Bigagli E., Bilia A.R., Bergonzi M.C. Nanoemulsion for improving solubility and permeability of Vitexagnus-castus extract: Formulation and in vitro evaluation using PAMPA and Caco-2 approaches. *Drug Deliv*. 2017;24:380–390. DOI: 10.1080/10717544.2016.1256002.
16. Jenning V., Gohla S.H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN) *J. Microencapsul.* 2001;18:149–158.
17. Agrawal Y., Petkar K.C., Sawant K.K. Development, evaluation and clinical studies of Acitretin loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis. *Int. J. Pharm.* 2010;401:93–102. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.09.007.

18. Ridolfi D.M., Marcato P.D., Justo G.Z., Cordi L., Machado D., Duran N. Chitosan-solid lipid nanoparticles as carriers for topical delivery of tretinoin. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2012;93:36–40. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.11.051.
19. Moghimipour E., Salimi A., Leis F. Preparation and evaluation of tretinoin microemulsion based on pseudo-ternary phase diagram. *Adv. Pharm. Bull.* 2012;2:141–147.
20. Morales J.O., Valdes K., Morales J., Oyarzun-Ampuero F. Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives. *Nanomedicine*. 2015;10:253–269. DOI: 10.2217/nmm.14.159.
21. The United States Pharmacopoeia. 44th ed. NF 39, 2021.
22. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
23. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 1–2020. 1398 p.
24. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 2–2020. 1334 p.

REFERENCES

1. Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.I. (2003). Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology*, 206, 11–16.
2. Tarun Garg (2016) Current nanotechnological approaches for an effective delivery of bio-active drug molecules in the treatment of acne. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44:1, 98–105, DOI: 10.3109/21691401.2014.916715.
3. Rusu A., Tanase C., Pascu G.-A., Todoran N. (2020). Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceuticals*, 13, 217. DOI: 10.3390/ph13090217.
4. Shtrymaitys O.V., Kukhtenko O.S., Chuieshov V.I. (2022). Marketynhovyi analiz vykorystannia likarskykh zasobiv iz vmistom retynoidiv pry likuvanni akne. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 6, 6–11. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.01 [in Ukrainian].
5. Canavan T.N., Chen E. & Elewski, B.E. (2016). Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 6, 555–578. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0138-1>.
6. Culp L., Moradi Tuchayi S., Alinia H., Feldman S.R. (2015). Tolerability of Topical Retinoids: Are There Clinically Meaningful Differences Among Topical Retinoids? *J Cutan Med Surg*, 19(6), 530–538. doi: 10.1177/1203475415591117.
7. Bhatia G., Zhou Y., Banga A.K. (2013). Adapalene microemulsion for transfollicular drug delivery. *Pharm Sci.*, 102, 2622–2631.
8. Lauterbach A., Mueller-Goymann C.C. (2014). Development, formulation, and characterization of an adapalene-loaded solid lipid microparticle dispersion for follicular penetration. *Int J Pharm*, 466, 122–132.
9. Jain A.K., Jain A., Garg N.K., et al. (2014). Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: an effective approach for acne treatment. *Colloids Surf B Biointerf*, 121, 222–229.
10. Guo C., Khengar R.H., Sun M., et al. (2014) Acid-responsive polymeric nanocarriers for topical adapalene delivery. *Pharm Res*, 31, 3051–3059.
11. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy : v 3 t.* (2015). Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. 2-e vyd. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, (T.1), 1128 [in Ukrainian].
12. Hladukh Ye.V., Ruban O.A., Saiko I.V. ta insh. (2018) Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv. Pidruchnyk. Kh.: NFaU: “Novyi svit 2000”, 525 [in Ukrainian].
13. Shtrimaitis O.V., Kukhtenko O.S., Chuieshov V.I. (2023). Vymohy providnykh farmakopei do adapalenu ta tretynoinu. *Health & Education*. 4, 178–186. doi.org/10.32782/health-2023.4.25 [in Ukrainian].
14. Muller R.H., Radtke M., Wissing S.A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54, 131–155. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00118-7.
15. Piazzini V., Monteforte E., Luceri C., Bigagli E., Bilia A.R., Bergonzi M.C. (2017). Nanoemulsion for improving solubility and permeability of Vitexagnus-castus extract: Formulation and in vitro evaluation using PAMPA and Caco-2 approaches. *Drug Deliv*, 24, 380–390. doi: 10.1080/10717544.2016.1256002
16. Jenning V., Gohla S.H. (2001). Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN) *J. Microencapsul.*, 18, 149–158.
17. Agrawal Y., Petkar K.C., Sawant K.K. (2010). Development, evaluation and clinical studies of Acitretin loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis. *Int. J. Pharm.*, 401, 93–102. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.09.007.
18. Ridolfi D.M., Marcato P.D., Justo G.Z., Cordi L., Machado D., Duran N. (2012). Chitosan-solid lipid nanoparticles as carriers for topical delivery of tretinoin. *Colloids Surf. B Biointerfaces.*, 93, 36–40. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.11.051.
19. Moghimipour E., Salimi A., Leis F. (2012). Preparation and evaluation of tretinoin microemulsion based on pseudo-ternary phase diagram. *Adv. Pharm. Bull.*, 2, 141–147.
20. Morales J.O., Valdes K., Morales J., Oyarzun-Ampuero F. (2015). Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives. *Nanomedicine*, 10, 253–269. doi: 10.2217/nmm.14.159.
21. *The United States Pharmacopoeia*. (2021). 44th ed. NF 39,.
22. *European Pharmacopoeia*. (2019). 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 4370.
23. *The British Pharmacopoeia*. (2020). 14th ed. London: The Stationery Office, V. 1, 1398.
24. *The British Pharmacopoeia*. (2020). 14th ed. London: The Stationery Office, V. 2, 1334.