

УДК 615.2+615.4+616.5

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.25>**ВИМОГИ ПРОВІДНИХ ФАРМАКОПЕЙ ДО АДАПАЛЕНУ ТА ТРЕТИНОЇНУ****Штрімайтис 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**Чуєшов Владислав Іванович,**доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0001-7653-1842

Створення лікарських засобів на основі діючих речовин, які не містяться в ДФУ, вимагає відповідного підходу до визначення властивостей субстанції, проведення кількісного та якісного аналізу, а також визначення супутніх домішок й умов зберігання.

Метою роботи стало вивчення властивостей адапалену та третиноїну з урахуванням подальшої роботи з розроблення нових лікарських засобів місцевої та системної дії.

Об'єктами дослідження стали субстанції, які відносяться до складу ретиноїдів (адапален та третиноїн). Проведено аналіз наявних фармакопейних статей на субстанції провідних фармакопей світу (США (USP), Британська фармакопея, Європейська фармакопея). Для визначення мікроскопії діючих речовин використовували мікроскоп Люмам P1, оснащений цифровою окулярною камерою DMC 300 та програмним забезпеченням ScopePhoto.

На основі проведеного аналізу провідних фармакопей світу було вивчено фармакопейні статті субстанцій третиноїну та адапалену. Також було визначено наявність фармакопейних статей, що стосуються готових лікарських форм, таких як гель, крем та розчин. Отримані дані свідчать про наявність різних підходів до аналізу діючих субстанцій у Європейських (British Pharmacopoeia, Європейська) та Американській (USP 44) фармакопеях. Основні розбіжності виявляються у визначенні домішок до діючих речовин. Також важливо відзначити, що ідентифікація діючих речовин різниться через використання різних методів для кількісного визначення.

Вимоги до зберігання субстанцій, таких як третиноїн та адапален, визначаються рекомендаціями всіх фармакопей і передбачають роботу з ними в умовах, які захищають від впливу світла та вологості. У цьому відношенні Американська фармакопея рекомендує уникати впливу світла під час роботи з адапаленом. Важливо відзначити представлення в Британській та Американській фармакопеях статей на м'які лікарські форми.

На основі наданих даних із мікрофотографій визначено форми кристалів для третиноїну та адапалену. Третиноїн має ігольчасті та пластинчасті кристали жовтого кольору, тоді як адапален відноситься до порошків із кубічною системою кристалів.

Ключові слова: ретиноїди, адапален, третиноїн, фармакопея, м'які лікарські форми, субстанції.

Oksana Shtrimaitis, Oleksandr Kukhtenko, Vladislav Chueshov. Requirements of the leading pharmacopeias for adapalene and tretinoin

Creating medicinal products based on active substances not found in the pharmacopeia (SPhU) requires an appropriate approach to determining the substance's properties, conducting quantitative and qualitative analysis, as well as identifying accompanying impurities and storage conditions.

The aim of our work was to study the properties of adapalene and tretinoin, taking into account further work on the development of new local and systemic drugs.

The objects of the research were substances that belong to the group of retinoids (adapalene and tretinoin). An analysis of available pharmacopoeial articles on the substance of the world's leading pharmacopoeias (USP, British Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia) was carried out. A Lumam P1 microscope equipped with a DMC 300 digital eyepiece camera and ScopePhoto software was used to determine the microscopy of active substances.

Based on the analysis of the world's leading pharmacopoeias, the pharmacopoeial articles of tretinoin and adapalene substances were studied. The presence of pharmacopoeial articles related to ready-made medicinal forms such as gel, cream and solution was also determined. The obtained data indicate the existence of different approaches to the analysis of active substances in the European (British Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia) and American (USP 44) Pharmacopoeias. The main differences are found in the definition of impurities to active substances. It is also important to note that the identification of active substances varies due to the use of different methods for quantification.

Storage requirements for substances such as tretinoin and adapalene are determined by the recommendations of all Pharmacopoeias and involve working with them in conditions that protect against exposure to light and moisture. In this regard, the American Pharmacopoeia recommends avoiding exposure to light when working with adapalene. It is important to note the presentation of articles on soft dosage forms in the British and American Pharmacopoeias.

Crystal forms for tretinoin and adapalene were determined based on the provided data from microphotographs. Tretinoin has needle-like and platinum-yellow crystals, while adapalene belongs to powders with a cubic crystal system.

Key words: retinoids, adapalene, tretinoin, pharmacopoeia, soft dosage forms, substances.

Вступ. Під час виробництва лікарських засобів перед розробником постає багато питань, що пов'язані з біофармацевтичними показниками майбутньої лікарської форми. Своєю чергою, біофармацевтичні властивості майбутнього лікарського засобу залежать від технології виробництва, якісного та кількісного складу діючих і допоміжних речовин, фармако-технологічних та фізико-хімічних показників інгредієнтів [1]. Саме фармако-технологічні та фізико-хімічні показники діючих речовин формують підходи до вибору лікарської форми, технології виробництва, необхідності додатково введених допоміжних речовин тощо. Загалом такий термін, як LADMER (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response), характеризує окремі ділянки взаємодії лікарського засобу з організмом, тобто включає біофармацію, фармакокінетику та фармакодинаміку [2] і властивості діючої речовини безпосередньо впливають на біофармацевтичні властивості лікарського засобу.

Розроблення лікарських засобів на основі діючих речовин, що не представлені в Державній фармакопеї України, вимагає ретельного підходу до визначення властивостей субстанції, кількісного та якісного аналізу, визначення супутніх домішок та умов зберігання. Визначити показники субстанцій можливо як експериментальним шляхом, так і використовуючи світову нормативну документацію на дослідні субстанції.

Сьогодні ретиноїди є групою речовин, яка потребує ретельного вивчення з метою ефективного виробництва та стійкого введення їх у фармацевтичний сегмент ринку України. Згідно з низкою проведених досліджень, визначено перелік значної кількості дерматологічних захворювань, терапія яких включає використання ретиноїдів системної та місцевої дії. Було визначено, що найчастіше для лікування дерматологічних захворювань використовуються препарати місцевої дії: гелі, креми. Водночас тверда лікарська форма (таблетки та

капсули) мають значну частку європейського фармацевтичного ринку. Проаналізований фармацевтичний ринок України показав повну відсутність вітчизняних лікарських засобів із умістом ретиноїдів. Визначено, що адапален та третиноїн мають найбільшу частку лікарських засобів закордонного виробництва на фармацевтичному ринку України як засобів місцевої дії [3; 4].

Тому метою нашої роботи стало вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей адапалену та третиноїну з урахуванням подальшої роботи з розроблення нових лікарських засобів місцевої та системної дії.

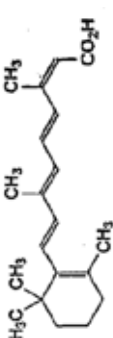
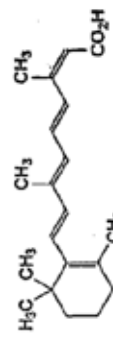
Методи дослідження. Об'єктами дослідження стали субстанції, які відносяться до складу ретиноїдів (адапален та третиноїн). Із метою визначення властивостей субстанцій був використаний бібліометричний метод, який включав у себе аналіз публікацій у науково-практичних виданнях, огляд наукової літератури. Проведено аналіз наявних фармакопейних статей на субстанції провідних фармакопей світу (США (USP), Британська фармакопея, Європейська фармакопея) [5–8]. Під час аналізу наукових публікацій використано методи наукового аналізу, які сприяли порівнянню, аналізу, узагальненню та систематизації літературних даних.

Для дослідження мікроскопії використовували мікроскоп «Люам Р1», оснащений цифровою окулярною камерою DMC 300 та програмним забезпеченням ScorePhoto. Для перегляду досліджуваних зразків використовували об'єктив із 10-та 40-кратним збільшенням. Зразки переглядали у світлі від галогенової лампи. Мікрофотографії отримували за допомогою програмного забезпечення ScorePhoto. Використовували автоматичні настройки балансу кольору та яскравості. На мікрофотографії наносили шкалу порівняння за допомогою калібрувальної системи.

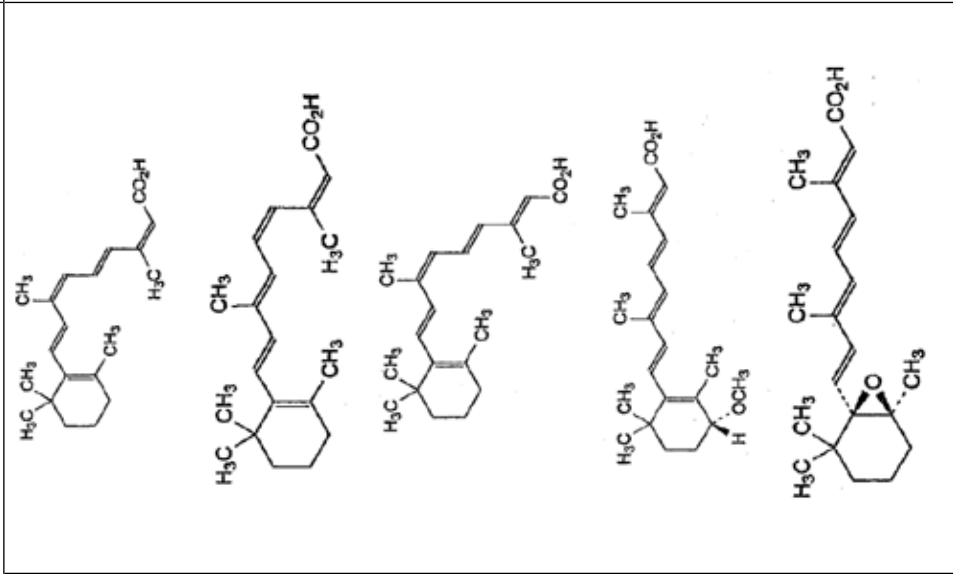
Результати дослідження. За результатами аналізу провідних фармакопей світу було опра-

Таблиця 1

Властивості третиноїну за провідними фармакопеями світу

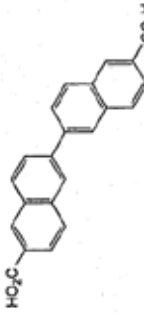
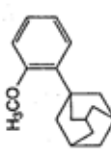
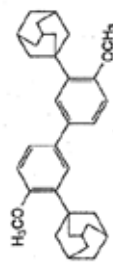
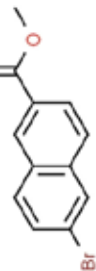
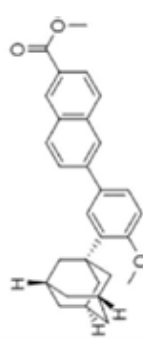
	Європейська фармакопея 10.0 (European Pharmacopoeia – Tenth edition 2019 p.)	Британська фармакопея 2020 (British Pharmacopoeia 2020)	Американська фармакопея 2021 року (USP 44 – NF 39)
1	2	3	
Органолептичні показники	жовтий або світло-оранжевий кристалічний порошок	-	-
Зміст діючої речовини	98,0% до 102,0% (суха речовина)	Третиноїн містить від 97,0% до 103,0% третиноїну у розрахунку на суху речовину	
Розчинність	практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у метиленхлориді, малорозчинний в етанолі (96%). Він чутливий до повітря, тепла та світла, особливо в розчині	Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у метиленхлориді, слабо розчинний у етанолі (96%)	-
Ідентифікація	Т. пл.: близько 182°C, з розкладанням	Близько 182°C, з розкладанням	-
Першочергова ідентифікація: А	Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія	Інфрачервона спектрофотометрія	Спектроскопічні тести на ідентифікацію, інфрачервона спектрофотометрія
Вторинна ідентифікація	В. Тонкошарова хроматографія	С. Приблизно 5 мг розчиняють у 2 мл розчину трихлориду сурми. З'являється інтенсивне червоне забарвлення, яке згодом стає фіолетовим	В. Тести на спектроскопічну ідентифікацію, Спектроскопія в УФ-видимому діапазоні
Споріднені речовини	Рідина хроматографія		-
Важкі метали	максимум 20 ppm	-	-
Втрата при висушуванні	максимум 0,5%, визначеного на 1,000 г шляхом сушіння у вакуумі протягом 16 год.		Висушити зразок під вакуумом при кімнатній температурі протягом 16 годин. Критерій прийнятності: 0,5%
Сульфатна зола	не більше 0,1%, визначено на 1,0 г		-
Зберігання	В атмосфері інертного газу, у герметичному контейнері, у захищеному від світла місці. Рекомендується якомога швидше використати вміст відкритого контейнера, а невикористану частину захистити атмосферою інертного газу		Зберігати в герметичних контейнерах, бажано в атмосфері інертного газу, у захищеному від світла місці
Домішки			
Зазначені домішки: А	А (2Z,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (ізотретиноїн)		Найявнішій ізотретиноїну 

Закінчення табл. 1

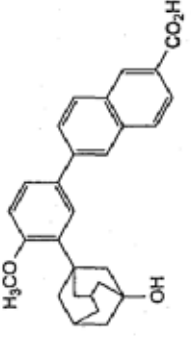
1	2	3	
<p>Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного використання: В, С, D, F, G</p>	<p>V (2Z,4E,6Z,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (9,13-ди- цис-ретиноєва кислота),</p> <p>C (2Z,4Z,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (11,13-ди- цис-ретиноєва кислота)</p> <p>D (2E,4E,6Z,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (9-цис-ретиноєва кислота)</p> <p>F (2E,4E,6E,8E)-9-[(3RS)-3-метокил-2,6,6-триметилциклогекс-1-еніл]-3,7-диметилнона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (рац-4-метокиретиноїн)</p> <p>G (2E,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,2,6-триметил-7-оксабіцикло[4.1.0]гепт-1-іл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота (рац-5,6-епоксиретиноїн)</p>		
Примітки	<p>Він чутливий до повітря, тепла та світла, особливо в розчині. Виконуйте всі операції якомога швидше та уникайте впливу актиничного світла; використовувати свіжоприготовлені розчини</p>	<p>Уникайте впливу сильного світла та використовуйте низькоактиничний скляний посуд для виконання наступних процедур</p> <p>Розчин для місцевого застосування третиноїну Третиноїн гель Третиноїн крем</p>	
Фармакопейні статті на лікарські засоби	-	Гель третиноїну, розчин третиноїну, крем з гідрокортизоном та гідрохіноном	

Таблиця 2

Властивості адапалену за провідними фармакопеями світу

	1	2	3	4
	Європейська фармакопея 10.0 (European Pharmacopoeia – Tenth edition 2019 р.)	Британська фармакопея 2020 (British Pharmacopoeia 2020)	Адапален (Adapalene)	Американська фармакопея 2021 року (USP 44 – NF 39)
Органолептичні показники		білий або майже білий порошок		-
Зміст діючої речовини		98,0% до 102,0% (суха речовина)		Адапален містить від 98,0% до 102,0% адапалену у розрахунку на суху речовину
Розчинність		практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у тетрагідрофурані, практично нерозчинний у етанолі (96%)		-
Ідентифікація		А) Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія		А) Спектроскопічні тести на ідентифікацію В) Час утримування основного піку розчину зразка відповідає часу утримування стандартного розчину, отриманого в аналізі
Споріднені речовини		Рідинна хроматографія		-
Важкі метали		максимум 20 ppm		-
Втрата при висушуванні		максимум 0,5%, визначеного на 1.000 г шляхом сушіння в духовці при 105 °С протягом 4 годин		Висушіть зразок при 105° протягом 4 годин. Критерії прийнятності: максимум 0,6%
Сульфатна зола		максимум 0,1%, визначено на 1,0 г		-
Зберігання		-		Зберігати в герметичному, світлостійкому місці в контейнерах, при кімнатній температурі.
Домішки		-		Залишок при пропалюванні не більше 0,20%
Специфічні домішки	<p>А) 2,2'-бінафталін-6,6'-дикарбонова кислота</p>  <p>С) 1-(2-метоксифеніл)трицикло[3.3.1.1.3,7]декан</p>  <p>Д) 1,1'-[4,4'-біс(метокси)біфеніл-3,3'-дііл]біс(трицикло[3.3.1.1.3,7]декан)</p> 	<p>А) Метил 6-бром-2-нафтоат C₁₂H₉BrO₂ М.м. 265.10</p>  <p>В) Метил 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифеніл]-2-нафтоат C₂₉H₃₀O₃ М.м.426.55</p> 		

Закінчення табл. 2

<p>1</p> <p>Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного використання</p>	<p>2</p> <p>В) 6-[3-(3-гідрокситрицикло [3.3.1.1^{3,7}]дек-1-іл)-4-метоксифеніл]нафталін-2-карбонова кислота</p>	<p>3</p> 	<p>4</p> <p>С) 2-(Адамант-1-іл)метоксибензол $C_{17}H_{22}O$ М.м. 242.36</p> <p>Д) 4,4'-Диметокси-3,3'-ді(адамант-1-іл)біфеніл $C_{34}H_{42}O_2$ М.м. 482.70</p> <p>Е) 2,2'-бінафтил-6,6'-дикарбонова кислота. $C_{22}H_{14}O_4$ М.м. 342.34</p>	<p>Адапален крем Адапален гель</p>
<p>Фармакопейні статті на ЛЗ</p>	<p>Адапален гель</p>			

цьовано фармакопейні статті як на субстанції третиноїну і адапалену, визначено наявність фармакопейних статей на готові лікарські форми (гель, крем, розчин). Основні характеристики на субстанції наведено в табл. 1.

Згідно з отриманими даними за табл. 1 та 2, можна стверджувати про наявність різних підходів до аналізу діючих субстанцій за Європейськими (British Pharmacopoeia, Європейською) фармакопеями та Американською (USP 44). Насамперед це стосується визначення домішок до діючих речовин. Ідентифікація діючих речовин так само різниться за рахунок різних запропонованих методів кількісного визначення.

Щодо наявності діючої речовини, то на прикладі третиноїну можна побачити занижені вимоги до вмісту активної субстанції. Якщо Європейські фармакопеї регламентують наявність 98,0–102,0% третиноїну, то USP допускає 97,0–103%.

Показовою є відсутність фізичного опису субстанцій та даних щодо розчинності в Американській фармакопеї.

Водночас вимоги до зберігання субстанцій вимагають за рекомендаціями усіх фармакопей працювати з третиноїном в умовах, які захищатимуть дану субстанцію від світла та вологи. Американська фармакопея на відміну від Європейських так само рекомендує уникати світла і під час роботи з адапаленом.

Слід відзначити наявність фармакопейних статей у Британській та Американській фармакопеях на готові лікарські засоби. За наявності на фармацевтичному ринку світу лікарських засобів як системної (капсули, таблетки) та і місцевої [3; 4; 9] дії у фармакопеях наведено статті на м'які та рідкі лікарські форми (гелі, креми, розчини).

З урахуванням нерозчинності субстанцій у воді нами було проведено дослідження щодо визначення розмірів кристалів адапалену та третиноїну. Дані дослідження дадуть змогу спрогнозувати підходи до введення діючих речовин до складу як м'яких, так і твердих лікарських форм (необхідність суспендування, додаткового подрібнення тощо) [10; 11].

Мікрофотографії субстанцій наведено на рис. 1 та 2.

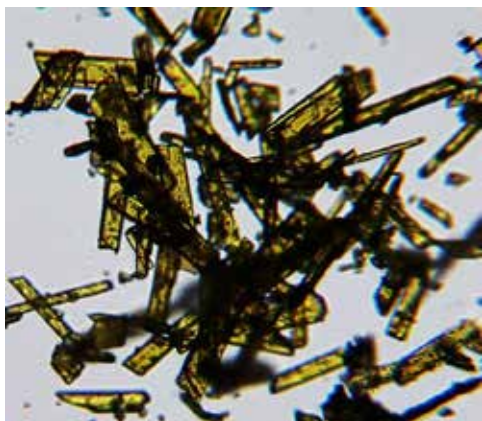
Згідно з даними, наведеними на мікрофотографіях, можна побачити різні форми кристалів. Третиноїн має ігольчасті, платинчасті кристали жовтого кольору. Адапален, своєю чергою, відноситься до порошків із кубічною системою кристалів.

Під час використання адапалену та третиноїну як діючих речовин у складі м'яких лікарських форм із метою пролонгованості дії лікарських засобів необхідністю постане суспендування речовин у складі крему або гелю. Водночас значний розмір кристалів викликати подразнення шкіри. Тому першочерговою операцією у технології нових лікарських засобів постане подрібнення субстанцій до нанорозмірів [12; 13].

Подальші дослідження щодо визначення сипкості, вологовмісту, фракційного складу, насипної щільності допоможуть визначити підходи до розроблення та виробництва твердих лікарських форм.

Висновки

За результатами проведеного аналізу провідних фармакопей світу (США (USP), Британська фармакопея, Європейська фармакопея) визначено основні показники до стандартизації субстанції адапалену, третиноїну та готових

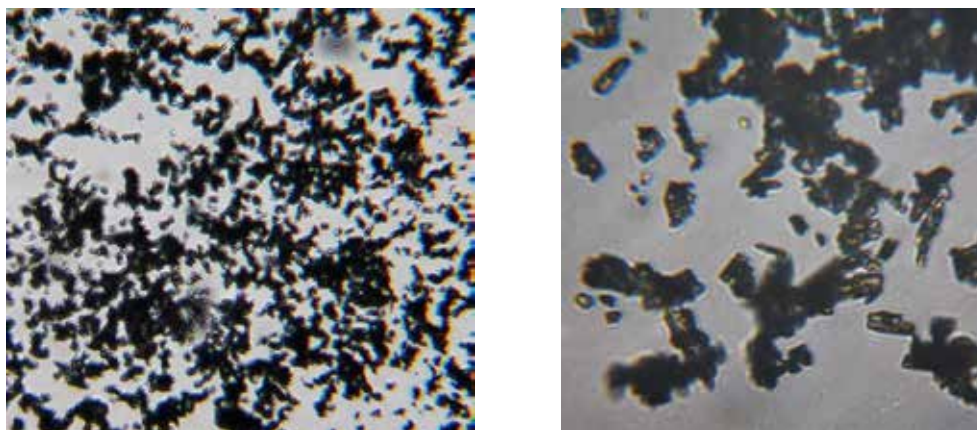


А



В

Рис. 1. Мікрофотографії третиноїну (А – збільшення у 10 разів, В – збільшення у 40 разів)



A

B

Рис. 2. Мікрофотографії адапалену (А – збільшення у 10 разів, В – збільшення у 40 разів)

лікарських і косметичних засобів на їх основі. Наведені дані щодо фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей наведених ретиноїдів дадуть змогу підготувати вітчизняну нормативну документацію.

Мікроскопічний аналіз субстанцій надав інформацію щодо форми і розміру кристалів та майбутніх підходів до введення діючих речовин до складу твердих, м'яких та рідких лікарських форм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Промислова технологія лікарських засобів : підручник / Є.В. Гладух та ін. Харків : Новий світ 2000, 2018. 525 с.
2. Біофармація : підручник / О.І. Тихонов та ін. ; за ред. О.І. Тихонова. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : Золоті сторінки, 2019. 224 с.
3. Штримайтіс О.В., Кухтенко О.С. Аспекти застосування ретиноїдів у фармацевтичній практиці. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2022. Т. 8. № 3. С. 53–59. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261>.
4. Штримайтіс О.В., Кухтенко О.С., Чуешов В.І. Маркетинговий аналіз використання лікарських засобів із вмістом ретиноїдів при лікуванні акне. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 6. С. 6–11. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.01.
5. The United States Pharmacopoeia. 44th ed. NF 39, 2021.
6. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
7. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 1. 2020. 1398 p.
8. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 2. 2020. 1334 p.
9. Державний формуляр лікарських засобів. Київ, 2021. Вип. 13. 1288 с.
10. Kircik LH, Draelos ZD, Berson DS. Polymeric Emulsion Technology Applied to Tretinoin. *J Drugs Dermatol*. 2019. № 18(4). P. 148–154. PMID: 31017754.
11. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021. № 3. P. 315–327. DOI: 10.1007/s40257-021-00594-8.
12. Grover C, Daulatabad D. Topical Tretinoin in the Treatment of Nail Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2022. № 13(1). P. 126–127. DOI: 10.4103/idoj.idoj_222_21.
13. Kaidbey KH, Petroszi JW, Kligman AM. Treatment of psoriasis with topically applied tretinoin and steroid ointment. *Arch Dermatol*. 1975. № 111(8). P. 1001–1003. PMID: 786170.

REFERENCES

1. Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv. Pidruchnyk. Ye.V. Hladukh, O.A. Ruban, I.V. Saiko ta insh. Kh.: NFaU: «Novyi svit 2000» – 2018. – S. 525.
2. Biofarmatsiia : pidruch. dlia studentiv zakl. vyshch. osvity / O.I. Tykhonov, T.H. Yarnykh, I.A. Zupanets ta in. ; za red. O.I. Tykhonova. 2-he vyd., pererob. i dopov. Kharkiv : NFaU : Zoloti storinky, 2019. 224 s.
3. Shtrimaitis O.V., Kukhtenko O.S. Aspekty zastosuvannia retynoidiv u farmatsevychnii praktytsi // Sotsialna farmatsiia v okhroni zdorovia. 2022. T. 8. № 3. S. 53–59. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261>.
4. Shtrymaitys O.V., Kukhtenko O.S., Chuieshov V.I. Marketynhovyi analiz vykorystannia likarskykh zasobiv iz vmistom retynoidiv pry likuvanni akne / Farmatsevychnyi zhurnal. 2022. No 6. S. 6–11. DOI: 10.32352/0367-3057.6.22.01.
5. The United States Pharmacopoeia. 44th ed. NF 39, 2021.
6. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
7. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 1. 2020. 1398 p.
8. The British Pharmacopoeia. 14th ed. London: The Stationery Office, V. 2. 2020. 1334 p.

9. Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv. (2021). (Vol. 13). Kyiv, 1288.
10. Kircik LH, Draelos ZD, Berson DS. Polymeric Emulsion Technology Applied to Tretinoin / *J Drugs Dermatol*. 2019. № 18(4). P. 148–154. PMID: 31017754.
11. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment / *Am J Clin Dermatol*. 2021. № (3). P. 315–327. DOI: 10.1007/s40257-021-00594-8.
12. Grover C, Daulatabad D. Topical Tretinoin in the Treatment of Nail Psoriasis / *Indian Dermatol Online J*. 2022. № 13(1). P. 126–127. DOI: 10.4103/idoj.idoj_222_21.
13. Kaidbey KH, Petrozzi JW, Kligman AM. Treatment of psoriasis with topically applied tretinoin and steroid ointment / *Arch Dermatol*. 1975. № 111(8). P. 1001–1003. PMID: 786170.