

УДК 615.26+615.454.1+616.5

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261>О. В. ШТРИМАЙТІС<sup>1</sup>, О. С. КУХТЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup> Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Україна<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

## АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ РЕТИНОЇДІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**Мета** – аналіз застосування ретиноїдів у фармацевтичній практиці України та світу і визначення перспектив розроблення вітчизняних лікарських засобів із вмістом ретиноїдів.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження стали лікарські засоби місцевої та системної дії, що містять у своєму складі діючі речовини, які належать до ретиноїдів (адапален, тазаротен, третиноїн, ацитретин, ізотретиноїн тощо). Для вивчення останніх досліджень і публікацій використано методи наукового аналізу, які сприяли порівнянню, узагальненню та систематизації літературних даних. Для досягнення визначеної мети використано загальноприйняті методи досліджень, що дозволило об'єктивно оцінити фармацевтичний ринок.

**Результати дослідження.** За результатами проведених досліджень наведено стислу характеристику та класифікацію за поколіннями групи діючих речовин, що належать до ретиноїдів. Визначено перелік захворювань, для лікування яких у світовій терапевтичній практиці застосовують ці речовини. Отримано дані щодо необхідності застосування сучасних технологічних прийомів для збереження терапевтичних властивостей ретиноїдів. Досліджено фармацевтичний ринок України на наявність лікарських засобів із вмістом ретиноїдів (асортимент нараховує лише 9 препаратів, з яких 6 місцевої дії). Визначено лікарські форми, що застосовують у лікуванні дерматологічних захворювань в Україні (гелі та лосьйони). Визначено, що адапален має більшу частку лікарських засобів на фармацевтичному ринку України як засіб місцевої дії.

**Висновки.** Проведений аналіз засвідчив відсутність на фармацевтичному ринку України вітчизняних лікарських засобів із вмістом ретиноїдів для лікування низки дерматологічних захворювань. За результатами вивчення визначено актуальність подальших досліджень щодо розроблення засобів із вмістом ретиноїдів для застосування як місцевої терапії.

**Ключові слова:** ретиноїди; адапален; тазаротен; місцева дія; акне; псоріаз.

O. V. SHTRIMAITIS<sup>1</sup>, O. S. KUKHTENKO<sup>2</sup><sup>1</sup> *Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of Rivne Region Council, Ukraine*<sup>2</sup> *National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv*

### ASPECTS OF THE RETINOID USE IN THE PHARMACEUTICAL PRACTICE

**Aim.** To analyze the use of retinoids in the pharmaceutical practice of Ukraine and the world and determine the prospects for the development of domestic medicinal products containing retinoids.

**Materials and methods.** The study objects were local and systemic medicines containing active substances belonging to retinoids by their composition (adapalene, tazarotene, tretinoin, acitretin, isotretinoin, etc.). For the analysis of the recent research and publications the methods of scientific analysis were used; they contributed to the comparison, analysis, generalization and systematization of literature data. To achieve the goal, generally accepted research methods were used; they contributed to an objective assessment of the analysis of the pharmaceutical market.

**Results.** Based on the results of the studies conducted, a brief description and classification by generations of the group of active substances belonging to retinoids is given. The list of diseases for which these substances are used in world therapeutic practice has been determined. Data regarding the need to use modern techniques to preserve the therapeutic properties of retinoids have been obtained. The pharmaceutical market of Ukraine has been studied for the presence of medicinal products containing retinoids (6 products of local action out of the range of only 9 products). Dosage forms (gels and lotions) for the treatment of dermatological diseases in Ukraine have been identified. It has been found that adapalene has a greater share of medicines at the pharmaceutical market of Ukraine as local agents.

**Conclusions.** The studies have shown the absence of domestic medicinal products containing retinoids for the treatment of a number of dermatological diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. Based on the research results, the relevance of further studies on the development of retinoid-containing products for use as local therapy has been determined.

**Key words:** retinoids; adapalene; tazarotene; local action; acne; psoriasis.

**Постанова проблеми.** Значне погіршення соціальної складової сьогодення, що впливає на стан здоров'я людини; такі природні явища, як низькі і високі температури, різкі перепади барометричного тиску, підвищена вологість або сухість повітря, надмірність ультрафіолетового опромінення; збільшення кількості хімічних складових у раціоні харчування людини та ще багато інших негативних чинників зумовлюють порушення природних бар'єрних функцій шкіри [1]. Загалом захворювання шкіри можуть виникати абсолютно з різних причин. У практичній медицині з-поміж них виокремлюють дві великі групи – ендогенні (внутрішні) та екзогенні (зовнішні). Причин виникнення шкірних захворювань багато, і в кожному конкретному випадку необхідно визначати природу виникнення захворювання та індивідуальний підхід в лікуванні.

Сьогодні у європейській практиці все більше препаратів, використовуваних для лікування різноманітних захворювань, мають за активні компоненти вітаміни або провітаміни. Їх застосування дозволяє зменшити негативний вплив на організм людини, знизити побічну дію, а завдяки оптимально підібраній лікарській формі, дозованню та допоміжним речовинам надати максимальний терапевтичний ефект.

Групою речовин, що, на наш погляд, заслуговує на досконале вивчення в питанні виробництва та сталого впровадження препаратів на фармацевтичний ринок України, є ретиноїди [2].

Ретиноїди належать до хімічних сполук, які є похідними вітаміну А, алтранс-ретинолу або синтетичних сполук, які мають структурну та/або функціональну подібність до вітаміну А [1, 2]. Вітамін А не може бути синтезований організмом людини. Його основними харчовими джерелами є рослини з каротиноїдними пігментами, такі, як солодка картопля та морква, а також печінка тварин. Усередині організму вітамін А перетворюється на кілька метаболітів, так званих ретиноїдів, які відрізняються насамперед своєю полярною кінцевою групою: гідроксильна в ретинолах, альдегідна в ретиналях, карбонова кислота в ретиноевих кислотах і складний ефір в ретинілових ефірах. Ретиноїди

метаболізуються печінковою системою та виводяться через жовчні або ниркові шляхи [2, 3]. Першою молекулою ретиноїду, синтезованою 1955 року, є 13-цис-ретиноева кислота, або ізотретиноїн. Відтоді було синтезовано понад дві тисячі ретиноїдів. Зазвичай виокремлюють три покоління цих сполук. Деякі дослідники визнають четверте покоління ретиноїдів, які походять від піранонів.

Перше покоління ретиноїдів – це неароматичні ретиноїди, які є в природі. Серед них ретинол, ретиналь, ізотретиноїн (13-цис-ретиноева кислота), третиноїн (цілком транс-ретиноева кислота) і алітретиноїн (9-цис-ретиноева кислота). Ретиноїди першого покоління зберігають циклічну структуру вітаміну А зі змінами, що відбуваються в полярній кінцевій групі та полієновому бічному ланцюзі.

Ретиноїди другого покоління є моноароматичними сполуками, утвореними змінами циклічного кільця вітаміну А. До них належать етретинат, ацитретин і мотретинат. Їхня структура робить ці сполуки більш ліпофільними з вищою біодоступністю, ніж ретиноїди першого покоління. Ацитретин є активним метаболітом етретинату, біодоступний за перорального вживання і наразі замінив його в лікуванні різних розладів. Ацитретин містить негативно заряджену бічну групу, що робить його менш ліпофільним, ніж етретинат [4].

Ретиноїди третього покоління утворюються шляхом циклізації полієнового бічного ланцюга. Ця група охоплює адапален, таза-ротен і бексаротен, які є поліароматичними молекулами. Через їхню структуру, яка є жорсткішою, ніж ретиноїди першого та другого поколінь, ретиноїди третього покоління зв'язують вужчий спектр рецепторів [3, 5].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Застосування ретиноїдів у фармацевтичній та косметичній практиці доволі розповсюджене у європейських країнах, Японії, США [1, 6, 7]. Крім основних терапевтичних властивостей, пов'язаних із лікуванням шкірних захворювань, заслуговують на увагу наукові публікації, де йдеться про визначення ефективності ретинолів у лікуванні раку [8, 9],

печінки [10], ревматоїдних захворювань [11] тощо [12]. Пильну увагу зосереджено на аналізі співвідношення терапевтичної дії до наявності побічних ефектів у разі застосування природних і синтетичних ретиноїдів [1, 8, 11].

У межах розгляду фармакотехнологічних аспектів розроблення препаратів із вмістом ретиноїдів значну увагу приділено хімічній стабільності активної молекули [13]. Саме здатність підвищити стабільність ретиноїдів та можливість пролонгувати ефект терапевтичної дії є актуальним науковим питанням фармацевтичної технології.

Наразі в Україні не зареєстровано лікарських засобів вітчизняного виробництва із вмістом ретиноїдів.

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** Застосування у вітчизняній фармації ретиноїдів як активних компонентів м'яких лікарських форм місцевої дії для лікування шкірних захворювань – це значний крок у впровадженні сучасних лікарських засобів. Розробка підходів до стабілізації та пролонгування активних компонентів із групи ретиноїдів у м'яких лікарських формах уможливить оптимізацію технологічного процесу виробництва й підвищення терапевтичного ефекту лікарських засобів [14]. Визначення найбільш ефективних діючих речовин із групи ретиноїдів та аналіз шкірних захворювань, на які терапевтично впливають ретиноїди, дозволять підібрати активний компонент

для створення вітчизняних препаратів на їх основі.

**Формулювання цілей статті.** Метою роботи було проведення аналізу застосування ретиноїдів для лікування дерматологічних захворювань в Україні та за кордоном. Для досягнення зазначеної мети потрібно було розв'язати такі завдання:

- визначити перелік дерматологічних захворювань, у терапії яких застосовують ретиноїди;
- проаналізувати лікарські форми та дозування ретиноїдів, що їх використовують у лікуванні дерматологічних захворювань;
- визначити перелік лікарських засобів із вмістом ретиноїдів, зареєстрованих в Україні.

**Викладення основного матеріалу дослідження.** Беручи за основу аналіз літературних джерел [1, 2] та відкриті бази даних лікарських засобів країн світу, [15] ми визначили низку дерматологічних захворювань, у терапії яких використовують ретиноїди (табл. 1).

Також препарати групи ретиноїдів використовують як засоби системної дії у лікуванні таких захворювань: ізотретиноїн – для лікування плоскоклітинного раку (Squamous cell carcinoma) та синдрому Мюїра-Торпе (Muir-Torre syndrome); бексаротен – Т-клітинної лімфоми шкіри (Cutaneous T-cell lymphoma); алітретиноїн – хронічної екземи рук (Chronic hand eczema) [1, 2].

Таблиця 1

#### ЗАСТОСУВАННЯ РЕТИНОЇДІВ У ЛІКУВАННІ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Захворювання	Ретиноїд	Приклад препарату	Виробник
1	2	3	4
Вульгарні вугри (Acne vulgaris)	<b>Місцевої дії</b> Адапален Тазаротен Третиноїн	Differin® 0,1 % гель Zorante 0,1 % гель Tretinoin 0,05 % гель	Лабораторія Galderma, Франція Farmatek, Туреччина Obagi Medical, США
	Системної дії Ізотретиноїн	Акнетін® капсули 8/16 мг	Laboratories SMB Technology SA, Бельгія
Розацеа (Rosacea)	<b>Місцевої дії</b> Адапален Тазаротен Третиноїн	Еффезел гель (бензоїл пероксид та адапален) Tazarotene крем 0,1 % Retin-A крем 0,025 %	Лабораторія Galderma, Франція Taro Pharmaceuticals USA, Inc. США Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ізотретиноїн	Акнетін® капсули 8/16 мг	Laboratories SMB Technology SA, Бельгія

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Гідраденіт гнійний (Hidradenitis suppurativa)	<b>Системної дії</b> Ацитретин Ізотретиноїн	Soriatane, капсули 10/25 мг Amnesteem, капсули 40 мг	Actavis, Ірландія Mylan Pharmaceuticals, США
Псоріаз (Psoriasis)	<b>Місцевої дії</b> Тазаротен Адапален	Tazret forte 0,1 %, крем Adapalene 0,1 % крем	Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Індія Zentiva, Чехія
	<b>Системної дії</b> Ацитретин Етретинат	Soriatane, капсули 10/25 мг Tegison 25 Roche, капсули 25 мг	Actavis, Ірландія Roche Laboratories, Швейцарія
Червоний волосяний лишай (Pityriasis rubra pilaris)	<b>Місцевої дії</b> Тазаротен Третиноїн	Tazret gel 0,05 %, гель Retin-A гель 0,025 %	Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Індія Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ацитретин Ізотретиноїн	Soriatane, капсули 10/25 мг Amnesteem, капсули 40 мг	Actavis, Ірландія Mylan Pharmaceuticals, США
Червоний плескатий лишай (Lichen planus)	<b>Місцевої дії</b> Ізотретиноїн Ретинальдегід [5] Ретиноїдна кислота Тазаротен Третиноїн	Acnoin гель 0,05 мг * Vitacid 0,1 % крем Tazarotene крем 0,1 % Retin-A крем 0,025 %	EON Pharmatek Inc. Філіппіни SDM, Індонезія Taro Pharmaceuticals USA, Inc. США Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ацитретин Алітретиноїн	Soriatane, капсули 10/25 мг Toctino, капсули 30 мг	Actavis, Ірландія Glaxo Wellcome Production, Франція
Іхтіоз (Ichthyosis)	<b>Місцевої дії</b> Адапален	Еффезел гель (бензоїл пероксид та адапален) Tazarotene крем 0,1 % Retin-A крем 0,025 %	Лабораторія Galderma, Франція Taro Pharmaceuticals USA, Inc. США Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ацитретин Ізотретиноїн	Soriatane, капсули 10/25 мг Amnesteem, капсули 40 мг	Actavis, Ірландія Mylan Pharmaceuticals, США
Хвороба Дар'є (Darier's disease)	<b>Місцевої дії</b> Адапален	Еффезел гель (бензоїл пероксид та адапален) Tazarotene крем 0,1 % Retin-A крем 0,025 %	Лабораторія Galderma, Франція Taro Pharmaceuticals USA, Inc. США Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ацитретин Ізотретиноїн Алітретиноїн	Soriatane, капсули 10/25 мг Amnesteem, капсули 40 мг Toctino, капсули 30 мг	Actavis, Ірландія Mylan Pharmaceuticals, США Glaxo Wellcome Production, Франція
Актинічний кератоз (Actinic keratosis)	<b>Місцевої дії</b> Адапален Ізотретиноїн Третиноїн	Adapalene 0,1 % крем Acnoin gel 0,05 мг Retin-A крем 0,025 %	Zentiva, Чехія EON Pharmatek Inc. Філіппіни Johnson & Johnson, США
	<b>Системної дії</b> Ацитретин	Soriatane, капсули 10/25 мг	Actavis, Ірландія
Базаліома (Basal cell carcinoma)	<b>Місцевої дії</b> Адапален Тазаротен	Adapalene 0,1 % крем Tazarotene крем 0,1 %	Zentiva, Чехія Taro Pharmaceuticals USA, Inc. США
Саркома Капоші (Kaposi sarcoma)	<b>Місцевої дії</b> Алітретиноїн	Панретин 0,1 % гель	Eisai, Японія

Примітка: \* у літературі є посилання на застосування речовини «Ретинальдегід» у лікуванні червоного плескатого лишая, але лікарський засіб на фармацевтичному ринку не було знайдено.

Загалом, як можна побачити з таблиці 1, діапазон застосування ретиноїдів дуже широкий. Використання цих речовин у м'яких лікарських формах характеризується невеликою концентрацією діючої речовини, різними підходами до застосування (гелева або кремова форма). Ще однією особливістю є застосування ретиноїдів здебільшого як монотерапії.

Згідно з багатьма дослідженнями ретиноїди можуть індукувати клітинну диференціацію та пригнічувати клітинну проліферацію. Вони також мають імуномодулювальні та протизапальні властивості. Ретиноїди здійснюють модуляторний ефект на Т-клітини і поліморфноядерні клітини та модулюють експресію запальних цитокінів [1]. Місцеві ретиноїди є комедолітичними та антикомедогенними. Вони нормалізують кератинізацію фолікулів і виявляють імуномодулювальну дію.

Третиноїн, адапален і тазаротен, які найчастіше зустрічаються в номенклатурі препаратів, – це три топічні ретиноїди, схвалені FDA для лікування акне в США [3].

Третиноїн був перший місцевий ретиноїд, що його використовували для лікування прищів. Через подразливість шкіри, спричинену лікуванням, було розроблено нові рецепти. Retin-A Micro та Avita складаються

з мікросфер третиноїну та полімеризованого третиноїну відповідно. Це дозволяє вивільняти ретиноїд повільно [4]. Під впливом світла або окислювачів, таких, як пероксид бензоїлу, третиноїн з часом руйнується.

Адапален було схвалено для місцевого лікування акне 1996 року. Його три ароматичні кільця роблять цей препарат більш стабільним, ніж третиноїн.

Дослідження, у яких порівнювали третиноїн і тазаротен, засвідчили, що останній ефективніший і має ліпшу переносність [1, 2]. Адапален має подібну ефективність і кращу проти третиноїну та тазаротену переносність, особливо на ранніх стадіях лікування [1].

Широка географія виробників лікарських засобів із вмістом ретиноїдів, на жаль, не містить виробників з України (табл. 1). А проте і номенклатура препаратів із ретиноїдами в Україні значно менша проти європейського, азійського або американського фармацевтичного ринку.

На основі Державного реєстру лікарських засобів в Україні та Державного формуляра [16-18] нами було проаналізовано фармацевтичний ринок України щодо наявності лікарських засобів із вмістом ретиноїдів (табл. 2).

Таблиця 2

#### АНАЛІЗ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ В УКРАЇНІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ РЕТИНОЇДАМИ

Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник	Дія
АКНЕТІН® капсули по 8 або 16 мг	1 капсула містить 8/16 мг ізотретиноїну	С.М.Б. Технологі СА, Бельгія	системна
АКНЕТРЕКС 10/20 капсули м'які по 10 або 20 мг	1 капсула містить 10 або 20 мг ізотретиноїну	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд	системна
АЛЬТРЕНО™ лосьйон, 0,05 %, по 45 г у тубі	1 г лосьйону містить: третиноїну – 0,5 мг	Бауш Хелс Компаніс Інк. Канада/США	місцева
ДЕРИВА ВОДНИЙ ГЕЛЬ гель, 1 мг/г по 5 г або по 15 г у тубі	1 г містить адапалену 1 мг	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія	місцева
ДЕРИВА С ГЕЛЬ гель по 5 г або 15 г у тубі	1 г гелю містить адапалену 1 мг, кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія	місцева
ДЕРИВА С МС гель по 15 г у тубі	1 г гелю містить адапалену (мікронізованого) 1 мг, кліндаміцину (у вигляді кліндаміцину фосфату) 10 мг	Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Індія	місцева
ДУОБРІІ™ лосьйон, 0,01 %/0,045 % по 45 г у тубі, по 60 г у тубі, по 100 г у тубі	1 г лосьйону містить: галобетазолу пропіонат – 0,10 мг; тазаротен – 0,45 мг	Бауш Хелс Компаніс Інк. Канада/США	місцева
ЕФФЕЗЕЛ гель; по 5 г, 15 г, 30 г гелю у тубі	1 г гелю містить адапалену 1 мг та бензоїлу пероксиду 25 мг	ЛАБОРАТОРІЯ ГАЛДЕРМА, Франція	місцева
РОАККУТАН® капсули по 10 мг	1 капсула містить 10 мг ізотретиноїну	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд Швейцарія	системна

Згідно з даними таблиці 2 сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстровано 9 лікарських засобів із вмістом ретиноїдів, з яких 6 місцевої дії. Лікарські форми місцевої дії представлені гелями та лосьйонами, відсутні мазеві та кремові форми. Більшість засобів містять як активний компонент адапален, що може поєднуватися з іншими діючими речовинами.

#### Висновки

1. У результаті проведених досліджень визначено перелік дерматологічних захворювань, терапія яких передбачає використання ретиноїдів системної та місцевої дії.

2. Було визначено, що найбільш частіше для лікування дерматологічних захворювань використовують препарати місцевої дії – гелі, креми.

3. Аналіз фармацевтичного ринку України засвідчив цілковиту відсутність вітчизняних лікарських засобів із вмістом ретиноїдів. Визначено, що адапален має більшу частку лікарських засобів на фармацевтичному ринку України як засіб місцевої дії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні підходів до створення та впровадження у промислове виробництво лікарських засобів із вмістом ретиноїдів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### Перелік використаних джерел інформації

1. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects / S. Khalil et al. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017. Vol. 28 (8). DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>.
2. Болотная Л. А., Сидельник В. М., Осипенко Т. С. Ретиноиды в практике дерматовенеролога. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. Т. 1. С. 10-13.
3. Zasada M., Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019. Vol. 36 (4). P. 392-397. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443>.
4. Wiegand U. W., Chou R. C. Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998. Vol. 39. P. S25-S33.
5. Boinsic S., Licu D., Ben Slama L., Branchet-Gumila M. C., Szpirglas H., Dupuy P. Topical retinaldehyde treatment in oral lichen planus and leukoplakia. *Int J Tissue React*. 2002. Vol. 24 (4). P. 123-30.
6. Tufts Health Plan. Pharmacy Medical Necessity Guidelines: Acne and Rosacea Medications (October 1, 2021).
7. National Library of Medicine. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.
8. Uray I. P., Dmitrovsky E., Brown P. H. Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Semin Oncol*. 2016. Vol. 43 (1). P. 49-64. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.002>.
9. Tang X. H., Gudas L. J. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011. Vol. 6. P. 345-364. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130303>.
10. Melis M., Tang X. H., Trasino S. E., Gudas L. J. Retinoids in the Pathogenesis and Treatment of Liver Diseases. *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (7). P. 1456. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071456>.
11. Miyabe Y., Miyabe C., Nanki T. Could retinoids be a potential treatment for rheumatic diseases? *Rheumatol Int*. 2015. Vol. 35 (1). P. 35-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3067-2>.
12. Njar V. C., Gediya L., Purushottamachar P., Chopra P., Belosay A., Patel J. B. Retinoids in clinical use. *Med Chem*. 2006. Vol. 2 (4). P. 431-438. DOI: <https://doi.org/10.2174/15734060677724022>.
13. Gonçalves A., Estevinho B. N., Rocha F. Formulation approaches for improved retinoids delivery in the treatment of several pathologies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019. Vol. 143. P. 80-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.08.014>.
14. Гладух Є. В., Рубан О. А., Сайко І. В. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закладу (фармацевт. ф-тів). Харків : НФаУ ; Оригінал, 2016. 632 с.
15. KEGG DRUG Database. URL: <http://www.kegg.jp/kegg/drug/>.
16. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.
17. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні № 1. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>.
18. Державний формуляр лікарських засобів. Київ, 2021. Вип. 13. 1288 с.

## References

1. Khalil, S., Bardawil, T., Stephan, C., Darwiche, N., Abbas, O., Kibbi, A. G. et al. (2017). Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *Journal of Dermatological Treatment*, 28 (8). doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>.
2. Bolotnaia, L. A., Sidelnik, V. M., Osypenko, T. S. (2012). *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 1, 10-13.
3. Zasada, M., Budzisz, E. (2019). Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*, 36 (4), 392-397. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443>.
4. Wiegand, U. W., Chou, R. C. (1998). Pharmacokinetics of acitretin and etretinate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39, S25-S33.
5. Boisnic, S., Licu, D., Ben Slama, L., Branchet-Gumila, M. C., Szpirglas, H., Dupuy, P. (2002). Topical retinaldehyde treatment in oral lichen planus and leukoplakia. *Int J Tissue React*, 24 (4), 123-30.
6. Tufts Health Plan. *Pharmacy Medical Necessity Guidelines: Acne and Rosacea Medications* (October 1, 2021).
7. National Library of Medicine. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.
8. Uray, I. P., Dmitrovsky, E., Brown, P. H. (2016). Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Semin Oncol*, 43 (1), 49-64. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.002>.
9. Tang, X. H., Gudas, L. J. (2011). Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol*, 6, 345-364. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130303>.
10. Melis, M., Tang, X. H., Trasino, S. E., Gudas, L. J. (2022). Retinoids in the Pathogenesis and Treatment of Liver Diseases. *Nutrients*, 14 (7), 1456. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071456>.
11. Miyabe, Y., Miyabe, C., Nanki, T. (2015). Could retinoids be a potential treatment for rheumatic diseases? *Rheumatol Int*, 35 (1), 35-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3067-2>.
12. Njar, V. C., Gediya, L., Purushottamachar, P., Chopra, P., Belosay, A., Patel, J. B. (2006). Retinoids in clinical use. *Med Chem*, 2 (4), 431-438. doi: <https://doi.org/10.2174/157340606077724022>.
13. Gonçalves, A., Estevinho, B. N., Rocha, F. (2019). Formulation approaches for improved retinoids delivery in the treatment of several pathologies. *Eur J Pharm Biopharm*, 143, 80-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.08.014>.
14. Hladukh, Ye. V., Ruban, O. A., Saiko, I. V. (2016). *Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv*. Kharkiv: NFAU, 632.
15. KEGG DRUG Database. Available at: <http://www.kegg.jp/kegg/drug/>.
16. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua>.
17. Kompendium: lekarstvennye preparaty. Available at: <http://compendium.com.ua>.
18. *Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv*. (2021). (Vol. 13). Kyiv, 1288.

### Відомості про авторів:

**Штримайтіс О. В.**, кандидатка фармацевтичних наук, проректорка з наукової роботи, завідувачка кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (<https://orcid.org/0000-0002-1305-2251>). E-mail: [ok\\_shtrim@yahoo.com](mailto:ok_shtrim@yahoo.com).

**Кухтенко О. С.**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>). E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com)

### Information about authors:

**Shtrimaitis O. V.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), vice rector for Scientific Affairs, head of the Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of the Rivne Region Council (<https://orcid.org/0000-0002-1305-2251>). E-mail: [ok\\_shtrim@yahoo.com](mailto:ok_shtrim@yahoo.com)

**Kukhtenko O. S.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>). E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com)

Надійшла до редакції 31.05.2022 р.