

Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии

© М.В. УСТИНОВ¹, А.В. ЧАПЛЫГИН²

¹ФКУЗ «Центральная поликлиника №2» МВД России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор и показаны фармакотехнологии для повышения эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в том числе за счет изменения биодоступности молекул действующих веществ в очагах патологического процесса и ускоренно-го их метаболизма. Проведены аналогии между улучшениями системных и топических препаратов, принципы сопоставимости при регистрации генерических препаратов. Продемонстрированы возможности совершенствования топических препаратов.

Современная фармакологическая наука имеет несколько очевидных трендов: растет интерес к производству таргетных и биологических препаратов, гораздо реже появляются новые средства в других (классических) фармакологических группах, к которым относится большинство топических дерматологических средств. Также заметно сосредоточенное внимание на улучшении способов доставки активных веществ к месту их действия. Новые революционные молекулы для местной терапии появляются редко, а синтезируемые новые вещества ранее используемых анатомо-терапевтическо-химических групп зачастую не имеют очевидных преимуществ перед уже длительно применяемыми препаратами. В связи с этим выпуск часто нецелесообразен экономически.

Можно констатировать, что развитие фармакодинамики (разработка новых механизмов действия и новых действующих веществ) в местном лечении уступает развитию фармакокинетики (совокупность процессов, ведущих к созданию в организме, ткани, органе, клетке достаточной для образования комплекса с биосубстратом концентрации лекарства). В настоящее время в фармакологии выделена целая дисциплина — фармацевтическая порошковая технология, — в рамках которой разрабатываются и совершенствуются процессы микро-/нанонизации и повышения точечной биодоступности препаратов, в том числе дерматологических. Фармацевтическая порошковая технология также связана с областями инженерии (моделирование) поверхности частиц, обычно через исследование химии и строения поверхности частиц.

Ключевые слова: микронизация, генерические препараты, метилпреднизолон ацепонат, бетаметазон дипропионат.

Устинов М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

Чаплыгин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418-426. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>

Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology

© M.V. USTINOV¹, A.V. CHAPLYGIN²

¹The Central Polyclinic №2 of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the article the review is presented and pharmacotechnologies for increase of efficiency and safety of medical products are shown, including at the expense of change of bioavailability of molecules of active substances in foci of pathological process and their accelerated metabolism. Analogies have been made between system and topical drug improvements and the principles of comparability in the registration of generic drugs. Demonstrated the possibilities of improving topical drugs.

Modern pharmacological science has several obvious trends: there is growing interest in the production of targeted and biological drugs, and new drugs in other (classic) pharmacological groups, which include most of the topical dermatological drugs, are appearing less frequently. There is also a marked focus on improving the way active substances are delivered to their destination. New revolutionary molecules for local therapy are rarely available, and new synthesized substances from previously used anatomical, therapeutic and chemical groups often do not have obvious advantages over drugs already in use for a long time. As a result, output is often not economically feasible.

It can be stated that the development of pharmacodynamics (development of new mechanisms of action and new active substances) in local treatment is inferior to the development of pharmacokinetics (a set of processes leading to the creation of a sufficient concentration of the drug in the body, tissue, organ, and cell to form a complex with a biosubstrate). Pharmacology now has a whole discipline, pharmaceutical powder technology, which develops and improves the micro-nanonization and bioavailability of drugs, including dermatological ones. Pharmaceutical powder technology is also associated with particle surface engineering (modeling), usually through chemical and particle surface studies.

Key words: micronization, generic drugs, methylprednisolone aceponate, betamethasone dipropionate.

Ustinov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9282-5066>

Chaplygin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8509-1751>

Автор, ответственный за переписку: Устинов М.В. — e-mail: umderma@rambler.ru

Corresponding author: Ustinov M.V. — e-mail: umderma@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ustinov MV, Chaplygin AV. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(4):418-426. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>

Генерические препараты отечественного и импортного производства занимают лидирующие позиции в арсенале российских дерматологов. Считают, что это связано с их ценовым преимуществом: производители дженериков не несут затрат на изобретение и внедрение новых препаратов, в отличие от производителей оригинальных средств. Во многом это справедливо, но есть нюансы именно для наружных генерических средств, когда можно с уверенностью говорить об их большей востребованности не только из-за цены. Попытаемся разобраться, что к этому приводит.

Современная фармакологическая наука имеет несколько очевидных трендов: растет интерес к производству таргетных и биологических препаратов, гораздо реже появляются новые представители других — классических — фармакологических групп, к которым относят большинство топических дерматологических средств. Также заметно сосредоточенное внимание на улучшении способов доставки активных веществ к месту их действия. Новые революционные молекулы для местной терапии появляются редко, а синтезируемые новые вещества ранее используемых анатомо-терапевтическо-химических групп зачастую не имеют очевидных преимуществ перед уже длительно применяемыми препаратами. В связи с этим выпуск часто нецелесообразен экономически. Можно констатировать, что развитие фармакодинамики (разработка новых механизмов действия и новых действующих веществ) в местном лечении уступает развитию фармакокинетики (совокупности процессов, ведущих к созданию в организме, ткани, органе, клетке достаточной для образования комплекса с биосубстратом концентрации лекарства). Действительно, для проявления действия лекарств важное значение имеют их физико-химические свойства: ионизация, диссоциация, растворимость, в том числе в системе масло/вода и т.д. От констант диссоциации, ионизации, растворимости препаратов, их гидро- или липофильности зависят всасывание и прохождение через клеточные мембраны, что сказывается на активности и токсичности препарата [1].

В основе производства большинства современных лекарственных средств (ЛС) лежат порошки, содержащие частицы действующего вещества микронного размера, которые используют в нескольких фармацевтических лекарственных формах для внутреннего и наружного применения. Многие лекарства, особенно новые вещества, плохо растворимы в

воде, что ограничивает их биодоступность (как правило, при пероральном приеме). Скорость растворения можно повысить с помощью микронизации порошка. Небольшие частицы лекарственного средства также требуются при изготовлении форм, для которых требуются микронные размеры лекарств из-за «геометрических причин» в органе-мишени (например, лекарства для легочного применения в аэрозолях). Распространенным методом приготовления лекарств микронного размера является механическое измельчение ранее сформированных более крупных частиц. Несмотря на широкое использование этой технологии, процесс измельчения не идеален для производства мелких частиц, поскольку свойства лекарственного вещества и поверхности изменяются часто неконтролируемым образом. На современном этапе представляют интерес методы, позволяющие получить ЛС непосредственно с необходимым заданным размером частиц, так как для терапевтического успеха характеристика поверхности частиц и свойства порошка играют важную роль [2].

Помимо основных традиционных процессов изготовления лекарственных порошков, важное значение приобретают смешивание и составление рецептур. Фармацевтические производственные процессы включают модификацию свойств порошка и частиц для создания новых лекарственных форм с улучшенными свойствами растворимости и биодоступности. Исследуются материалы, составы, добавки и процессы, направленные на достижение желаемых свойств эффективности как самих частиц действующего вещества, так и композитов и средств доставки [3]. Микронизация придает лекарственным веществам важнейшее свойство — повышение биодоступности. Биодоступность лекарственного средства определяется как скорость и степень, в которой растворенное лекарство поглощается и становится доступным для реализации целевого механизма действия. Биодоступность зависит не только от характеристик растворения и растворимости, но и от мембранной проницаемости, скорости поглощения и деградации.

В настоящее время фармацевтическая промышленность сталкивается со значительными проблемами, связанными с увеличением числа лекарственных веществ с плохой растворимостью в воде. Несмотря на многообещающую исследовательскую активность фармацевтических компаний, многие перспективные лекарственные молекулы относят к I классу биофармацевтики. Микронизация и связанные с ней процессы минимизирует фармакокинетические по-

Таблица 1. Биофармацевтическая система классификации (BCS)

Table 1. Biopharmaceutical Classification System (BCS)

Класс BCS	Растворимость	Проницаемость для мембран
I	Высокая	Высокая
II	Низкая	Высокая
III	Высокая	Низкая
IV	Низкая	Низкая

тери эффективности и безопасности [4]. И, хотя «Биофармацевтическая система классификации» (BCS FDA) используется для препаратов внутреннего применения, понимание процессов, происходящих на мембранном уровне, полезно и при использовании топических средств (табл. 1) [5].

В дерматологии используют разные лекарственные формы. Существует четкая зависимость выбора формы от кожного патологического процесса и состояния кожного покрова. Е.Р. Аравийская и соавт. в классическом обзоре основ современных топических глюкокортикоидов указали, что исторически та или иная форма состояла из хорошо известных индифферентных средств, действующих только за счет физических свойств. К таким средствам относили воду, химически нейтральные порошкообразные вещества, масла, жиры, жироподобные вещества, гели и коллоиды.

В конце XX века именно основы препаратов стали пристальным объектом интереса фармакологического производства, так как не только появились новые действующие вещества, но и активно исследовались молекулы компонентов основы, состав топических лекарств форм дополнился новыми формами, а используемые, особенно кремы, благодаря новым компонентам приобрели относительную универсальность и меньшую зависимость от стадии и формы патологического процесса. Кроме того, были разработаны основы с возможностью применения при специфических локализациях (например, на веках).

Направление разработок разноплановое: оптимизация физическо-химических свойств, положительно влияющая на эффективность действия препаратов; улучшение органолептических и косметических свойств основы; возможность фиксировать вещество на коже или доставлять его на заданную глубину в очаг заболевания; длительное поддержание стабильности химического состава, агрегатных свойств и недопущение микробного обсеменения, что важно и для дистрибуции, и для конечного пользователя — больного. Особое внимание уделяют возможной сенсibilизации к компонентам основ (с учетом частоты назначения наружных средств) и желательному включению в их состав минимально эффективного количества ингредиентов [6].

Основы топических препаратов начали рассматривать как систему доставки лекарств непосред-

ственно в очаг заболевания с минимальной системной абсорбцией. Решением этой задачи в начале 1990-х годов занимались исследовательские группы Muller (Берлин, ФРГ), Gasco (Турин, Италия) и Westesen (Брауншвейг, ФРГ), рассматривавшие липидные наносомы, в том числе и для дерматологического применения, как возможность таргетного применения действующего вещества. Идея была удачной, на рубеже 2010-х годов таких исследовательских групп в мире было уже около 20, а липидные наночастицы стали использоваться не только в фармацевтике, но и в косметике, что объясняет быстрое развитие таких технологий [7]. Однако построение липидных наночастиц требует наличия микронизированных и нанонизированных молекул, что и потребовало обратить внимание и на работу в этом направлении с действующими веществами. В фармакологии выделилась целая дисциплина «Фармацевтическая порошковая технология» (Pharmaceutical powder technology), в рамках которой разрабатываются и совершенствуются процессы микро- и нанонизации, повышения точечной биодоступности препаратов, в том числе дерматологических. Фармацевтическая порошковая технология также связана с областями инженерии (моделирование) поверхности частиц, с исследованиями в области химии и строения поверхности частиц. В целом речь идет о создании у частиц заданных свойств, таких как форма, размер, адгезивность, морфология, шероховатость, смачиваемость, плотность, химия поверхности, пластичность, твердость, хрупкость и гигроскопичность, которые важны для успешного дизайна и разработки лекарственной формы. Основные технологии производства микронизированных препаратов представлены на рис. 1 [8].

Наиболее перспективными для микронизации являются массово используемые в дерматологической практике (и не только) группы топических препаратов.

1. Топические глюкокортикостероиды.
2. Циклоспорин, такролимус, дитранол.
3. Средства для лечения акне и розацеа:
 - азелаиновая кислота;
 - ретиноиды;
 - бензоилпероксид;
 - ципротерона ацетат.
4. Фотосенсибилизаторы для ПУВА-терапии.



Рис. 1. Фармацевтические технологии для улучшения растворимости, растворения и биодоступности частиц лекарственных веществ.
 Fig. 1. Pharmaceutical technologies to improve the solubility, dissolution and bioavailability of particles of pharmaceutical substances.

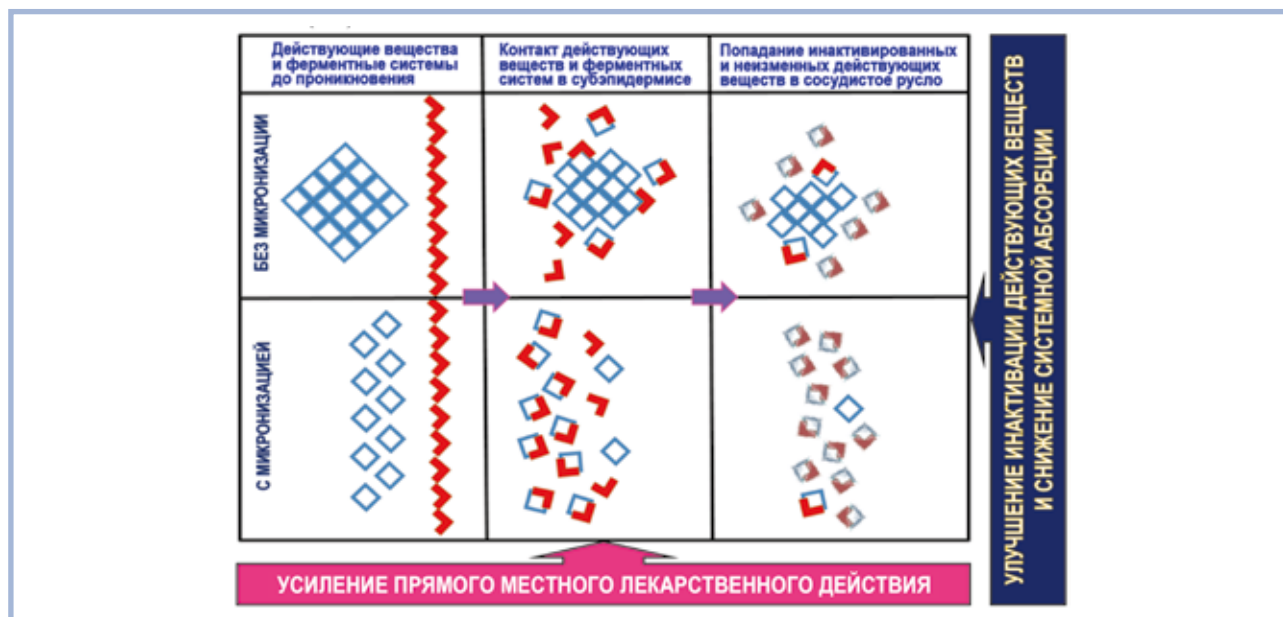


Рис. 2. Упрощенная фармакокинетическая схема преимущества микронизации у топических препаратов по эффективности и безопасности.
 Fig. 2. Simplified pharmacokinetic scheme of advantages of microization in topical drugs in terms of efficiency and safety

5. Нестероидные противовоспалительные и обезболивающие средства (чаще не для дерматологического применения).
6. Ацикловир, пенцикловир.
7. Противогрибковые препараты.

8. Подофиллотокин, салициловая кислота.
- И этот список, мы надеемся, будет расширяться [7, 9]. Схематично улучшение фармакокинетики и топической безопасности лекарственных средств представлено на рис. 2.

Несмотря на свою кажущуюся простоту, «Биофармацевтическая система классификации» (BCS) для пероральных твердых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением оказалась очень успешной. Ее применение в фармацевтической промышленности и одобрение регулирующих органов показали значительный прогресс в улучшении фармакокинетических свойств лекарственных препаратов, в том числе с помощью различных методов микронизации и повышения биодоступности, так как стало понятно, на чем делать акцент в производстве. Успех BCS имел место прежде всего потому, что система была разработана с использованием строго научного подхода. Современные топические дерматологические препараты, как уже сказано, представлены преимущественно жидкими или полутвердыми лекарственными формами. Начало, продолжительность и величина терапевтического ответа для любого состава для местного применения зависят от относительной эффективности трех последовательных процессов: выпуск активного лекарственного вещества из лекарственной формы (высвобождение лекарственного средства), диффузия лекарственного средства через роговой слой и другие слои кожи (проникающая концентрация) и собственно желаемый фармакологический эффект на месте действия. Эти процессы являются переменными, что приводит к различиям в безопасности и эффективности рецептур.

Оценка биоэквивалентности препаратов с одним действующим веществом потребовала создания матрицы, аналогичной BCS, и матрица с аналогичной идеей, но предназначенная для топических препаратов, была предложена V. Shah et al. (табл. 2) и получила название «Система классификации топических лекарств» (TCS). TCS дает возможность оценивать биоэквивалентность уже зарегистрированных препаратов с новыми генерическими составами. Микроструктурная составляющая (Q3) при этом имеет важнейшее значение, по мнению авторов, для признания биоэквивалентности, в то время как компонентная составляющая (Q1/Q2 обычно оцениваются вместе) может быть проведена по табличным параметрам и *in vitro* [10, 11]. Это еще раз подчеркивает, что микронизация и современные методы повышения биодоступности лекарственных субстанций стано-

вятся важным трендом в переосмыслении производства наружных препаратов, а не только лекарственных препаратов для внутреннего использования.

Российское фармпроизводство дерматологических препаратов в части, касающейся наиболее востребованных из них, преимущественно генерическое. Подчиняющийся определенным правилам выбор пути воспроизводства всегда связан с первоначальным выбором основы, так как ее состав и тем более микроструктурная модель в отличие от молекулы действующего вещества могут быть защищены более длительными патентами, представлять собой непатентованную трудновоспроизводимую технологию или иметь характер производственной тайны. Наиболее простой и менее затратный путь — использование взаимозаменяемых на основании современных руководящих документов субстратов, которые упрощенно позволяют регистрировать препараты по изучению кинетики растворения *in vitro* (технология «Биовейвер»). Реализация упрощенных схем для топических препаратов с введением TCS стала возможна после ее сопоставления с BCS по основным фармакокинетическим параметрам, которое было представлено в 2016 г. (рис. 3) [12, 13]. В нашем законодательстве «Биовейвер» используется только с BCS, а для топических генерических препаратов этот метод является перспективным.

С другой стороны, отсутствие предпочтений подобного рода создает предпосылки для разработок основ генерических препаратов, построенных на разрешенных компонентах и с заданными положительными свойствами в микроструктуре, отсутствующими у зарегистрированных препаратов, но которые могут как повысить биодоступность, эффективность, безопасность и переносимость действующего вещества, так и дополнить средство косметическими компонентами, имеющими положительное патогенетическое значение для лечения ряда дерматозов. Большая роль косметики в уходе за дерматологическими больными сегодня не оспаривается, а в «Клинических рекомендациях РОДВК» более чем в 10 самых распространенных заболеваниях средства медицинской косметики прописаны опцией [14]. Например, такое сочетание, как топический глюкокортикостероид с добавленным эмолиентом в

Таблица 2. Система классификации топических лекарств (TCS)

Table 2. Topical drug classification system (TCS)

Характеристика основы препарата	Класс TCS			
	I	II	III	IV
Q1 Вспомогательные вещества качественно аналогичные (качественная характеристика)	соответствует	соответствует	отличается	отличается
Q2 Вспомогательные вещества количественно аналогичные (количественная характеристика)	соответствует	соответствует	отличается	отличается
Q3 Высвобождение лекарства <i>in vitro</i> аналогичное (микроструктурная характеристика)	соответствует	отличается	соответствует	отличается

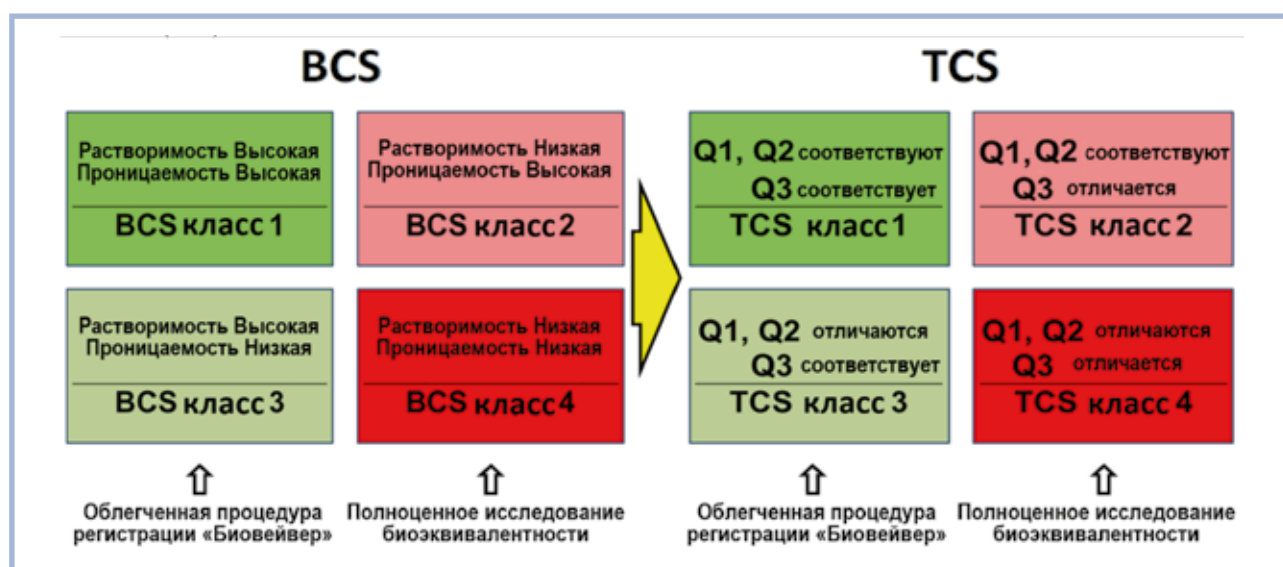


Рис. 3. Сопоставление «Биофармацевтической системы классификации (BCS)» и «Системы классификации топических лекарств (TCS)» для производства генериков.

Fig. 3. Comparison of the «Biopharmaceutical Classification System (BCS)» and «Topical Drug Classification Systems (TDS)» for generic manufacturing.

основе, соответствует патогенетическому принципу лечения атопического дерматита (и не только), что, безусловно, удобно для пациента и повышает комплаентность терапии.

Из вышесказанного следует, что генерические препараты могут быть улучшены:

1) путем микронизации действующего вещества с/без использования других различных технологий улучшения биодоступности (если таковые не были применены в оригинальном препарате);

2) выпуском новой топической формы препарата или улучшением свойств основы, в том числе с прицелом на конкретные заболевания;

3) добавлением в лекарственную основу компонентов с космецевтическим или даже патогенетическим действием, но при этом собственно лекарственными средствами не являющихся (препарат не должен переводиться в разряд комбинаций лекарственных средств);

4) любой комбинацией указанных выше способов.

Примером пристального внимания не только к действующим веществам, входящим в ведущие мировые клинические рекомендации по ряду дерматозов, но и к составу и качеству основ наружных дерматологических лекарственных средств среди отечественных компаний можно считать производственные подходы АО «Акрихин»¹ (табл. 3).

Инициатива работы с составами топических препаратов и с их основами подхвачена и другими отечественными производителями лекарственных средств, что позволяет сформировать конкурентный пул и положительно отражается на выборе для врачей и пациентов.

В заключение отметим, что данный обзор, несмотря на некоторую теоретизированность представленных данных, имеет значимую практическую направленность. Импортозамещение и доступность лекарственных средств для населения — одна из главных сторон отечественного производства генерических препаратов, но за счет локализации технологических процессов возможны адаптация препаратов к особенностям типа кожи у жителей территории, климато-географическим факторам, а также следование современным дерматологическим трендам в клинических рекомендациях, поддержание традиций отечественных дерматологических школ. Все это имеет достаточно важное значение для государства. По нашему мнению, специалист, хорошо знающий клиническую фармакологию используемых лекарственных препаратов и свойств их основ, способен индивидуализировать терапию пациентов, не отступая от клинических рекомендаций, что в итоге повысит комплаентность терапии и ее эффективность.

¹В рамках II Всероссийской конференции «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии», состоявшейся в Москве 20–21 декабря 2018 г., препараты компании стали победителями в четырех из десяти номинаций [15].

Таблица 3. Возможные пути улучшения генерических топических лекарственных средств на примере препаратов АО «Аккрихин»
Table 3. Possible ways to improve generic topical medicines using the example of «Akrikhin» JSC

Препарат	Действующее вещество	Технологии улучшения фармакокинетики	Заявленные улучшения свойств основы	Космецевтические компоненты	Публикации
<i>Такропик</i> мазь	Такролимус		Водосодержащая основа		[24, 25, 26, 27, 28]
<i>Комфодерм</i> мазь	Метилпреднизолона ацепонат	Микронизация	Эмоментные свойства	Масло клещевины, вазелин	[16, 46]
<i>Комфодерм М₂</i> крем	Метилпреднизолона ацепонат	Микронизация		Мочевина	[16, 17, 19, 27, 28]
<i>Комфодерм К</i> крем	Метилпреднизолона ацепонат	Микронизация		Керамиды	[17, 29, 46]
<i>Акридерм</i> крем, мазь	Бетаметазона пропионат	Микронизация			[31]
<i>Акридерм Гента</i> крем, мазь	Бетаметазона пропионат + Гентамицина сульфат	Микронизация			[31]
<i>Акридерм ГК</i> крем, мазь	Бетаметазона пропионат + Гентамицина сульфат + Клотримазол	Микронизация	Буферный агент	Динатрия эдетат	[16, 18, 20, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 38]
<i>Акридерм СК</i> мазь	Бетаметазона пропионат + Салициловая кислота	Микронизация	Эмоментные свойства	Вазелин, вазелиновое масло	[17, 33, 34]
<i>Азелик</i> гель	Азелаиновая кислота	Микронизация	Эмоментные свойства	Сквалан, Диметикон, N-метил-пирролидон	[22, 23, 40, 43, 44, 45]
<i>Клиндовит</i> гель	Клиндомицина фосфат		Эмоментные свойства	Алантаин, динатрия лауриминодипропионата токоферила фосфат (эмомент)	[21, 39, 40, 41, 42]

Статья подготовлена при поддержке компании АО «Аккрихин».

Участие авторов:

Сбор и обработка материала — М.В. Устинов, А.В. Чаплыгин

Написание текста — М.В. Устинов, А.В. Чаплыгин

Редактирование — А.В. Чаплыгин

The article was prepared with the support of «Akrikhin» JSC.

Authors' contributions:

Collecting and interpreting the data — M.V. Ustinov, A.V. Chaplygin

Drafting the manuscript — M.V. Ustinov, A.V. Chaplygin

Revising the manuscript — M.V. Ustinov, A.V. Chaplygin

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Фармакология: Учебник под ред. Ю.Ф. Крылова, В.М. Бобырева. М.: 1999:352. Pharmacology: Textbook ed. YuF Krylova, VM Bobyreva. M.: 1999:352. (In Russ.).*
2. Rasenack N, Müller BW. Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques. *Pharm Develop Technol.* 9:1,1-13. <https://doi.org/10.1081/PDT-120027417>
3. Davé RN et al. Special issue on pharmaceutical powders: towards developing understanding of the influence of materials and processes on product performance. *Powder Technol* 2013;236:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.09.005>
4. Loh ZH, et al. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *As J Pharm Sci.* 10(2015):255-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006>
5. Chavda HV et al. Biopharmaceutics Classification System. *Sys Rev Pharm*, January-June 2010, Vol 1, Issue 1.
6. Аравийская Е.Р. и др. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. *Вестн дерматол венерол.* 2010;2:64-70.
7. Araviiskaya ER, et al. The role of basics in glucocorticosteroid preparations: the optimal composition and mechanism of action. *Bull Dermatol Venereol.* 2010;2:64-70. (In Russ.).
8. Pardeike J et al. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm.* 366(2009):170-184. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.10.003>
9. Khadka P et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and Bioavailability. *As J Pharm Sci.* 9(2014):304-316. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005>
10. Schäfer-Korting M et al. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Delivery Rev.* 59(2007):427-443. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.006>
11. Shah VP et al. A science based approach to topical drug classification system (TCS). *Int J Pharm.* 491(2015):21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.011>
12. Chang R-K et al. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *AAPS.* Vol. 15, No. 1, January. 2013(# 2012). <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9411-0>

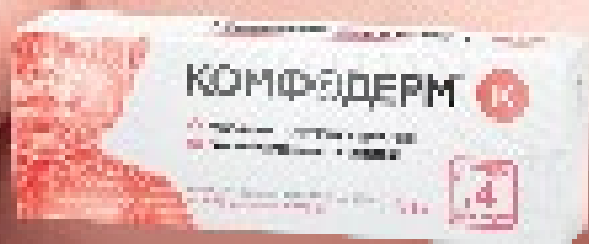
12. Шохин И.Е. и др. Оценка возможности исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биовайвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («джереников»). *Хим.-фарм. журн.* 45(2),2011:46-48. Shokhin IE et al. Assessing the potential of *in vivo* bioequivalence studies to study the comparative kinetics of *in vitro* dissolution (the «biowaivers» procedure) in determining the interchangeability of drugs (generics). *Chem Pharm J.* 45(2),2011:46-48. (In Russ.).
13. Shah VP et al. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm.* 509(2016):35-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.032>
14. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* 5-е изд., перераб. и доп. М.: 2016. Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections.* 5th ed., Pererab. and add. M.: 2016. (In Russ.).
15. Сергеев А.Ю. II Всероссийская конференция по импортозамещению в дерматологии. *Электронный журнал «Дерматология в России».* 2018;12:25. Sergeev AYU. II All-Russian Conference on Import Substitution in Dermatology. *Electronic journal «Dermatology in Russia».* 2018;12:25. (In Russ.). <http://www.dermatology.ru/lenta/2018/12/25/2-vserossiiskaya-konferentsiya-po-importozameshcheniyu-v-dermatologii>
16. Матушевская Е.В., Свиришевская Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2017;1:39-44. Matushevskaya EV, Svirshchekskaya EV. Technology micronization of drugs: new opportunities for topical glucocorticosteroids in dermatology. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;1:39-44. (In Russ.).
17. Филimonkova Н.Н., Бахлыкова Е.А. Топический глюкокортикостероид и 2% мочевины — новое средство наружной терапии хронических дерматозов. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2015;6:35-40. Filimonkova NN, Bakhlykova EA. Topical glucocorticosteroid and 2% urea is a new means of external therapy for chronic dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015;6:35-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514635-40>
18. Хардикова С.А. Применение крема с комбинированным составом: метилпреднизолон ацепонат 0,1% + мочевины 2% в терапии дерматозов в области лица. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2016;2:74-80. Khardikova SA. The use of a cream with a combined composition: methylprednisolone aceponate 0.1% + urea 2% in the treatment of dermatitis in the face. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016;2:74-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615277-84>
19. Филimonkova Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;3:147-152. Filimonkova NN, Bakhlykova EA. Combined topical therapy of chronic dermatosis. *Bull dermatol venerol.* 2015;3:147-152. (In Russ.).
20. Свиришевская Е.В., Матушевская Е.В., Чудаков Д.Б., Матушевская Ю.И. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2015;2:4-10. Svirshchekskaya EV, Matushevskaya EV, Chudakov DB, Matushevskaya YuI. The role of infection in the pathogenesis of allergodermatoses. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015;2:4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20151424-10>
21. Силина Л.В., Письменная Е.В., Колбина М.С. Топические антибиотики в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;2:115-120. Silina LV, Pismennaya EV, Kolbina MS. Topical antibiotics in acne therapy. *Bull dermatol venerol.* 2016;2:115-120. (In Russ.).
22. Стаценко А.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р., Шестопалов Н.Е., Антонова О.В. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больших акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;5:100-105. Statsenko AV, Gorbuinov YuG, Khairutdinov VR, Shestopalov NE, Antonova OV. Experience in the use of azelaic acid in the treatment of patients with acne. *Bull dermatol venerol.* 2014;5:100-105. (In Russ.).
23. Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Романова Е.В. Местное лечение хлоазма у женщин в период беременности. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;6:163-170. Shperling NV, Vengerovsky AI, Shperling IA, Romanova EV. Topical treatment of chloasma in women during pregnancy. *Bull dermatol venerol.* 2014;6:163-170. (In Russ.).
24. Филimonkova Н.Н., Кашеева Я.В., Колбина М.С. Опыт применения такролимуса в комплексной терапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;3:117-122. Filimonkova NN, Kashcheeva YaV, Kolbina MS. Experience with tacrolimus in the treatment of atopical dermatitis. *Bull dermatol venerol.* 2016;3:117-122. (In Russ.).
25. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Стукова Е.И. Эффективность отечественного ингибитора кальциневрина в терапии больших atopическим дерматитом. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2018;17(5):66-73. Kohan MM, Keniksfest YuV, Stukova EI. Efficacy of a domestic calcineurin inhibitor in the treatment of patients with atopical dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2018;17(5):66-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma20181705166>
26. Филimonkova Н.Н., Колбина М.С. Такролимус в патогенетической терапии хронических дерматозов. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2018;17(1):82-89. Filimonkova NN, Kolbina MS. Tacrolimus in the pathogenetic treatment of chronic dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2018;17(1):82-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201817182-89>
27. Матушевская Е.В., Кошарева О.Д., Матушевская Ю.И., Свиришевская Е.В. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2017;16(4):14-20. Matushevskaya EV, Kotsareva OD, Matushevskaya YuI, Svirshchekskaya YeV. Supportive therapy for atopical dermatitis in adults and children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(4):14-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201716414-20>
28. Филimonkova Н.Н., Бахлыкова Е.А., Колбина М.С. Современный алгоритм топической терапии стероидчувствительных дерматозов. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2016;15(1):69-77. Filimonkova NN, Bakhlykova EA, Kolbina MS. Modern algorithm of topical therapy of steroid-sensitive dermatosis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016;15(1):69-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615169-77>
29. Силина Л.В., Хардикова С.А., Колбина М.С., Кориюкина Е.Б., Кашеева Я.В. Проактивная терапия atopического дерматита. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2017;16(6):96-99. Silina LV, Khardikova SA, Kolbina MS, Koryukina EB, Kashcheeva YaV. Proactive therapy of atopical dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(6):96-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201716696-99>
30. Хардикова С.А. Эффективность и переносимость различных форм Акридерма ГК в ежедневной практике дерматовенеролога. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2016;5:55-61. Khardikova SA. Efficacy and tolerability of various forms of Akriderm GK in routine dermatological practice. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2016;5:55-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201615555-61>
31. Матушевская Е.В., Шакуров И.Г., Хисматуллина З.Р. Эффективность и переносимость линии Акридерм в практике дерматовенеролога. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2008;2:45-48. Matushevskaya EV, Shakurov IG, Khismatullina ZR. Efficiency and the tolerance of the Acriderm line in the practice of the dermatovenerologist. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2008;2:45-48. (In Russ.).
32. Лян Н.А., Корначева Л.А., Чебуркин А.А. Эффективность и безопасность применения крема Акридерм ГК у детей с аллергическими дерматитами. *Аллергология и иммунопедиатрия.* 2006;1:8-15. Lyan NA, Kornacheva LA, Cheburkin AA. Efficiency and safety The use of the cream «Akriderm GK» in children with allergic dermatitis. *Allergol immunol pediatrician.* 2006;1:8-15-19. (In Russ.).
33. Эртнеева И.Я., Матушевская Е.В., Свиришевская Е.В. и др. Клинико-иммунологические показатели у больных atopическим дерматитом при лечении препаратами линии акридерм. *Клинический журнал «Дерматология и венерология».* 2008;5:35-39. Ertneeva IYa, Matushevskaya EV, Svirshchekskaya EV, et al. Clinico-immunological parameters in patients with atopical dermatitis when treating drugs with acryderma. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2008;5:35-39. (In Russ.).
34. Матушевская Е.В., Таха Т.В., Попова И.С. Опыт применения «Акридерма СК» в лечении больных псориазом. *Международный журнал «Дерматология и венерология».* 2003;6(1):52. Matushevskaya EV, Takha TV, Popova IS. Experience of using «Akriderm SK» in the treatment of patients with psoriasis. *International Journal.* 2003;6(1):P.52 (In Russ.).
35. Торшина И.Е. Топическая терапия инфицированных стероидчувствительных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;5:102-108. Torshina IE. Topical therapy of infected steroid-sensitive dermatoses. *Bull dermatol venerol.* 2015;5:102-108.

- Torshina IE. Topical therapy of infected steroid-sensitive dermatoses. *Bull dermatol venerol.* 2015;5:102-108. (In Russ.).
36. Соколова Т.В., Сафонова А.А., Панкратова Е.В. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки. *Клин дерматол венерол.* 2015;3:78-86.
Sokolova TV, Safonova A.A., Pankratova E.V. Etiopathogenetic aspects of exogenous and endogenous forms of atopic dermatitis. Practice cases and diagnostic errors. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015;3:78-86. (In Russ.).
37. Касихина Е.И., Глазко И.И., Рябчикова М.Д. Проблемы микстинфекции: пути решения и особенности патогенеза. *Клин дерматол венерол.* 2014;4:52-56.
Kasihina EI, Glazko II, Ryabchikova MD. Mixed infection problems: solutions and pathogenesis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2014;4:52-56. (In Russ.).
38. Герасимчук Е.В. Крем Акридерм-ГК, как средство для лечения смешанных инфекций кожи. *Клин дерматол венерол.* 2005;4:142-146.
Gerasimchuk EV. Cream Akriderm-GK, as a means for the treatment of mixed infections of the skin. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya.* 2005;4:142-146. (In Russ.).
39. Самцов А.В., Сухарев А.В., Бондарь О.И., Патрушев А.В., Назаров Р.Н., Минченко А.А. Клиническая эффективность, безопасность, переносимость 1% геля клиндамицина фосфата в терапии акне легкой и средней степени тяжести. *Вестн дерматол венерол.* 2011;6:92-97.
Samtsov AV, Sukharev AV, Bondar OI, Patrushev AV, Nazarov RN., Minchenko AA. Clinical efficacy, safety, tolerability of 1% clindamycin phosphate gel in mild to moderate acne therapy. *Bull dermatol venerol.* 2011;6:92-97. (In Russ.).
40. Домбровская Д.К., Монаков К.Н. Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне. *Вестн дерматол венерол.* 2016;5:79-83.
Dombrovskaya DK, Monakov KN. The feasibility of a combination of external antibiotic therapy and the drug azelaic acid in the treatment of patients with acne. *Bull dermatol venerol.* 2016;5:79-83. (In Russ.).
41. Домбровская Д.К., Монаков К.Н. Комплексная наружная терапия вульгарных угрей. *Вестн дерматол венерол.* 2012;3:104-106.
Dombrovskaya DK, Monakov KN. Comprehensive external therapy for acne vulgaris. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2012;3:104-106. (In Russ.).
42. Самцов А.В. Топические антибиотики в лечении акне. *Вестн дерматол венерол.* 2011;1:84-85.
Samtsov AV. Topical antibiotics in the treatment of acne. *Bull dermatol venerol.* 2011;1:84-85. (In Russ.).
43. Гладко В.В., Масюкова С.А. и др. Комплексная терапия розацеа препаратами азелаиновой кислоты. *Вестн дерматол венерол.* 2016;6:73-38.
Gladko VV, Masyukova SA. Combined therapy of rosacea with azelaic acid preparations. *Bull dermatol venerol.* 2016;6:73-38. (In Russ.).
44. Стаценко А.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р. и др. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне. *Вестн дерматол венерол.* 2014;5:100-105.
Statsenko AV, Gorbunov YuG, Khairutdinov VR et al. Experience in the use of azelaic acid in the treatment of patients with acne. *Bull dermatol venerol.* 2014;5:100-105. (In Russ.).
45. Хайрутдинов В.Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. *Эфф фармакотер.* 2014;19:32-27.
Khairutdinov VR. Rosacea: modern concepts of pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Effective pharmacotherapy.* 2014;19:32-27. (In Russ.).
46. Кондратьева Ю.С., Карпова В.В. Опыт применения 0, 1% метилпреднизолона ацепоната в комплексной терапии стероидчувствительных дерматозов. *Вестн дерматол венерол.* 2016;1:93-98.
Kondratieva YuS, Karpova VV. Experience with the use of 0.1% methylprednisolone aceponate in the treatment of steroid-sensitive dermatoses. *Bull dermatol venerol.* 2016;1:93-98. (In Russ.).

Поступила в редакцию 29.05.19
Received 29.05.19
Отправлена на доработку 18.07.19
Revision received 18.07.19
Принята к печати 26.07.19
Accepted 26.07.19

Возвращает естественную влажность детской кожи

Для лечения дерматозов
у детей с 4 месяцев



Деликатное действие¹ и восстановление кожного барьера²

1. Уникальный запатентованный комплекс:
МЕТИПРЕДНИЗОЛОН АЦЕФАТ + КЕРМАЦИЛ.
2. ЦЕНА НИЖЕ ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА СУДАНТАЛ.
3. Удобство применения формы РФ в бутле.

Минимум побочных эффектов, максимум пользы. Комфодерм – это крем, который не только снимает зуд и воспаление, но и восстанавливает естественную влажность детской кожи, возвращая ее к нормальному состоянию. Комфодерм – это крем, который не только снимает зуд и воспаление, но и восстанавливает естественную влажность детской кожи, возвращая ее к нормальному состоянию.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ