

АНАЛИЗ РЕФЕРЕНТНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО РАДИУСА ЧАСТИЦ И ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА

М.С. Нестеров

зав. лабораторией биоаналитических исследований,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»
(Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы, Россия)
E-mail: mdulya@gmail.com

Д.В. Хвостов

мл. науч. сотрудник, лаборатория «Молекулярной биологии и биоинформатики»,
ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (Москва, Россия)
E-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Р.А. Агельдинов

науч. сотрудник, лаборатория биоаналитических исследований,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»
(Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы, Россия)
E-mail: ageldinov@gmail.com

Д.Д. Петрунин

к.м.н., менеджер по научно-медицинским вопросам,
ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс» (Москва, Россия)
E-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

Азелаиновая кислота в течение длительного времени применяется наружно для лечения акне, розацеа и мелазмы. Накопленный массив клинических данных, полученных в рамках качественных рандомизированных клинических исследований референтного (оригинального) препарата азелаиновой кислоты, свидетельствует о её эффективности и благоприятном профиле безопасности. В последнее время на российском рынке появился ряд воспроизведённых препаратов (дженериков) азелаиновой кислоты. В рамках экспериментальной работы изучены размерный фактор частиц и величина дзета-потенциала (фактор заряженности частиц испытуемых проб) азелаиновой кислоты в лекарственных формах референтного (оригинального) препарата Скинорен® и дженериков. Установлено, что воспроизведённые препараты с активным фармацевтическим ингредиентом азелаиновой кислоты имеют более высокие значения гидродинамического радиуса (размерного фактора) и меньшие (по модулю) величины дзета-потенциала, чем оригинальный, что потенциально может отрицательно повлиять на стабильность, сроки и требования к условиям хранения воспроизведённых лекарственных средств и потенциально может негативно отразиться на кожной фармакокинетике и итоговой клинической эффективности последних.

Ключевые слова: азелаиновая кислота, референтный препарат, дженерик, размер частиц, дзета-потенциал.

Для цитирования: Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А., Петрунин Д.Д. Анализ референтного и воспроизведённых препаратов азелаиновой кислоты с точки зрения гидродинамического радиуса частиц и дзета-потенциала. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(5):57–68. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-08>

Акне (*acne vulgaris*), шифр по МКБ-10L73.0, – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1]. Это исключительно распространенное заболевание, одно из лидирующих по частоте обращений к дерматологу [2, 3]. Абсолютно доминирующими в структуре заболе-

ваемости являются формы акне легкой и умеренной тяжести (комедональные, папуло-пустулезные) [2, 4], однако нередко субъективное восприятие пациентом косметического дефекта не коррелирует с его объективной тяжестью, что влечет серьезный психологический и социальный ущерб. Поэтому лечение акне легкой и умеренной степени тяжести является не менее важной и до конца

не решенной проблемой клинической дерматологии, чем лечение более тяжелых форм данного заболевания (узловато-кистозной, конглобатной).

Для лечения нетяжелых форм акне обычно используются средства наружной терапии, арсенал которых сравнительно ограничен. К ним относятся топические ретиноиды, антибиотики, бензоила пероксид (БПО) и азелаиновая кислота (АзК), а также их комбинации [5].

В силу воздействия сразу на несколько патогенетических звеньев акне и, как следствие, высокой эффективности, благоприятного профиля безопасности (в частности, допускается применение у беременных) и в целом хорошей переносимости, АзК представляет собой ценный клинический инструмент, которому посвящена данная работа.

АЗЕЛАИНОВАЯ КИСЛОТА: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Открытие и физико-химические свойства

Азелаиновая кислота (нонандиовая кислота) $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ – встречающаяся в природе нерастворимая в воде двухосновная предельная карбоновая кислота [6]. Впервые ее свойства были описаны группой авторов, изучавших липиды человеческой кожи и механизмы дисхромии при разноцветном лишае [7]. Было установлено, что грибы рода *Pityrosporum* (современное название *Malassezia*) способны окислять ненасыщенные жирные кислоты с образованием C_8 – C_{12} двухосновных кислот, являющихся конкурентными ингибиторами тирозиназы, с чем и связаны их депигментирующие свойства [8]. Среди этих кислот для дальнейшего изучения и создания наружных препаратов с целью лечения кожных заболеваний, сопровождающихся гиперпигментацией, была отобрана азелаиновая кислота; причины этого выбора были следующими: средний спектр анти-тирозиназной активности и более высокие, в сравнении с другими двухосновными кислотами, показатели растворимости, облегчающие ее включение в кремовую основу [9]. В последующих клинических испытаниях крема АзК для лечения доброкачественных кожных нарушений, сопровождающихся гиперпигментацией, было сделано наблюдение, что данная терапия приводит к выраженному улучшению локализующихся на обрабатываемых участках гиперпигментации акне [10]. Именно лечение акне (и в дальнейшем розацеа) стало основным показанием к применению АзК, тогда

как использование АзК с целью депигментации отошло на второй план.

Механизм действия азелаиновой кислоты

Противовоспалительный эффект. Противовоспалительный эффект АзК продемонстрирован в целом ряде клинических исследований, однако в его основе лежат сразу несколько механизмов. Так, в исследовании на модели человеческих кератиноцитов показано, что АзК подавляет индуцированную УФ-В продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 6 и ФНО- α [11]. Провоспалительный эффект УФО связан, в частности, с фосфорилированием митоген- и стресс-индуцированной протеинкиназы p38 и транслокацией в ядро клетки p65 субъединицы фактора транскрипции NF- κB , где последний активирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, 6 и ФНО- α . АзК оказывает значительное ингибирующее влияние на этот процесс, а также усиливает экспрессию PPAR- γ , что сопровождается ингибированием клеточной пролиферации [11, 12].

Другой механизм, опосредующий противовоспалительный эффект АзК, это способность уменьшать свободнорадикальное окисление. Хотя АзК не оказывает влияния на нейтрофильный хемотаксис и фагоцитоз, она значительно уменьшает продукцию нейтрофилами супероксидных и гидроксильных радикалов [13]. Продемонстрирована *in vitro* способность АзК выступать в качестве скэвенджера гидроксильных радикалов, ингибировать реакции гидроксильных радикалов и подавлять перекисное окисление арахидоновой кислоты, вызванное свободными радикалами; в то же время, АзК не может быть скэвенджером супероксидных радикалов, вырабатываемых ксантин-ксантинооксидазной системой [14].

Антимикробный эффект. Исследования *in vitro* показали, что АзК обладает умеренной бактериостатической активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. capitis*, *S. hominis*, *Cutibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. При этом минимальная ингибирующая концентрация варьирует в диапазоне от 30 до 250 ммоль/л; в концентрации свыше 250 ммоль/л возможен бактерицидный эффект [9, 15, 16]. Грибы рода *Malassezia*, сами являющиеся продуцентами АзК, устойчивы к ее действию.

Важным представляется тот факт, что к АзК, в отличие от антибиотиков, не формируется бактериальной резистентности [17]. Более того, АзК сохраняет активность в отношении штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам, например метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) [18].

В исследованиях *in vivo* применение 20%-ного крема АзК приводило к снижению колонизационной плотности *Cutibacterium* spp. и *Staphylococcus* spp. на 96,7 и 99,6% (при изучении соскобов) [19] и на 97,7 и 99,9% (при изучении образцов, полученных из фолликулов) [20] соответственно. Выявленное уменьшение бактериальной обсемененности устья протока сальной железы после лечения АзК было подтверждено при помощи электронной трансмиссионной микроскопии [21]. В другом исследовании было продемонстрировано, что концентрация АзК в сально-волосном фолликуле через 2–4 ч после однократной аппликации превышает уровень, необходимый для ингибирования роста *S. acnes* и *S. epidermidis* у всех пациентов [22].

Уменьшение бактериальной колонизационной плотности обычно наблюдается не ранее чем через 1-2 месяца лечения АзК [20]. В одном исследовании было продемонстрировано, что колонизация *P. acnes* поверхности кожи и протока сальной железы через 1 месяц лечения АзК уменьшалась как минимум на один логарифмический цикл. Через 6 месяцев лечения АзК уменьшение колонизационной плотности бактерий семейства *Micrococcaceae* было более выраженным, чем *P. acnes* (в 224 и в 32 раза соответственно) [16, 19].

Предполагается, что антибактериальная активность АзК связана с изменением pH внутри бактериальных клеток [23]. АзК активно и неселективно транспортируется внутрь бактериальной клетки посредством трансмембранных белков-ионофоров [11]. Данный процесс является pH-зависимым – так, снижение pH с 6 до 4 приводит к 14-кратному увеличению поглощения АзК *S. acnes* [24]. Данный процесс вызывает внутриклеточное снижение pH, что влечет нарушение трансмембранного градиента pH; это, в свою очередь, приводит к нарушению бактериального метаболизма [23, 25]. При этом бактериальный синтез белка под воздействием АзК нарушается в значительно большей степени, чем синтез РНК и ДНК [24]. Описанный механизм действия делает формирование бактериальной резистентности маловероятным.

Влияние АзК на процессы ороговения, функцию сальных желез и ее антинеопластические свойства. АзК обладает антикератинизирующими и антинеопластическими свойствами. Она модифицирует процессы ороговения, в частности, за счет влияния на терминальные фазы дифференцировки эпидермиса, что выражается в уменьшении числа и размеров кератогиалиновых гранул и пучков тонофиламентов [9, 22]. Лечение АзК также приводит к уменьшению экспрессии филагтрина в зернистом слое эпидермиса пациентов с акне [26]. Под влиянием АзК отмечается значительное уменьшение толщины рогового слоя эпидермиса в акроинфундибулярной области, а в клетках рогового слоя наблюдается широкое и неравномерное распределение их цитоплазматического содержания. Иммуноцитохимические исследования показали, что АзК оказывает влияние на терминальные фазы ороговения и может приводить к нормализации распределения филагтрина в зернистом и роговом слоях подвергнутого обработке эпидермиса [9, 22, 26]. По выраженности уменьшения фолликулярного гиперкератоза действие АзК сопоставимо с эффектом ретиноидов [27].

АзК также обладает антипролиферативным и цитотоксическим эффектом. Если в низкой концентрации (1 мМ) такого эффекта обнаружено не было [9, 28], то в концентрации 10–40 мМ наблюдалась обратимая и зависящая от времени и концентрации антипролиферативная активность в отношении кератиноцитов, преимущественно за счет ингибирования синтеза ДНК [29, 30]. В концентрации свыше 40 мМ АзК обладает очевидным цитотоксическим эффектом в отношении мышечных и человеческих кератиноцитов [9, 30]. Неопластические клетки могут иметь дефектную мембрану, что облегчает поступление АзК в их цитоплазму и митохондрии и делает их более чувствительными к действию АзК [31]. Эти наблюдения привели к попыткам системного и местного лечения АзК меланом, не давшим, впрочем, убедительного результата [9, 32].

Клинически описанный эффект АзК выражается в угнетении комедогенеза – так, у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести через 45 дней лечения 20%-ным кремом АзК уменьшение комедонов составило 87% [33]. У пациентов с юношескими акне, по данным электронной сканирующей микроскопии, через 4 месяца лечения АзК уменьшение комедонов составило 26% [34]. При

этом применение 20%-ного крема АзК имело сопоставимую эффективность с 0,05%-ным кремом третиноина по критерию уменьшения комедонов, и по общей клинической эффективности [35].

Влияние АзК на продукцию кожного сала на сегодня убедительно не доказано. Известно, что кожные сальные железы андрогензависимы, при этом наиболее мощный стимулятор продукции сала – дигидротестостерон – образуется в результате конвертации тестостерона ферментом 5 α -редуктазой [36, 37]. В исследовании Stramatiadis и соавт. [38] сообщалось, что АзК конкурентно ингибирует данный фермент, тогда как в исследовании Nguyen и соавт. [9] этого продемонстрировать не удалось. В исследованиях на животных Limburg и соавт. [39] сообщали об угнетении липогенеза сальными железами, тогда как Rach и Topert [40] не выявили подобного эффекта. В то же время пациенты нередко сообщают о субъективном уменьшении сальности кожи через 1–2 месяца лечения АзК [10].

Депигментирующий эффект. Депигментирующее действие АзК может быть опосредовано конкурентным ингибированием тирозинкиназы – ключевого для меланогенеза фермента, или прямым цитотоксическим действием на меланоциты (особенно если речь идет об их неопластической трансформации) [6, 9]. Наружное применение 15–20%-ной АзК не оказывает депигментирующего эффекта в отношении нормальной кожи, солнечных и старческих веснушек, lentigo simplex, пигментированных себорейных бородавок и невусов. В то же время продемонстрирован клинический эффект при использовании АзК для лечения гиперпигментации, вызванной физическими и фотохимическими факторами, поствоспалительной меланодермы, мелазмы, хлоазмы и lentigo maligna [9, 32].

Фармакокинетика азелаиновой кислоты при наружном применении

Системная абсорбция АзК при наружном применении у человека невелика и составляет в среднем 3,6% нанесенного на кожу действующего вещества [41]. В отдельном исследовании после наружного нанесения 1 г 20%-ного крема АзК системная абсорбция действующего вещества составила около 3%, а достигнутая вследствие этого концентрация в плазме – 0,038 мкг/мл ($2,1 \times 10^{-7}$ М) [32]. При этом при использовании кремовой или гелевой основы системная абсорбция АзК, в отличие от пенетрации, не различается.

При нанесении на кожу, в сально-волосяном фолликуле достигается концентрация порядка 55 мкМ, из которых 3–5% пенетрирует в роговой слой эпидермиса и 9,5% – в прочие слои эпидермиса и дерму [42]. В другом исследовании достигнутая фолликулярная концентрация АзК оказалась еще выше – 2–250 мМ [24].

После нанесения на кожу 20%-ного крема АзК, 2% от суммарного апплицированного действующего вещества выводится с мочой в неизменном виде в течение 72 ч. Оставшаяся часть подвергшейся системной абсорбции АзК метаболизируется посредством митохондриального β -окисления до двухосновных кислот с меньшей длиной цепи (C7, C5), которые также частично выводятся с мочой [41]. Дальнейший их метаболизм приводит к образованию малонил-СоА и ацетил-СоА. Ацетил-СоА затем полностью утилизируется в цикле Кребса, окисляясь до углекислого газа и воды, тогда как малонил-СоА дальнейшему окислению не подвергается и используется при синтезе других жирных кислот [43].

В исследовании, в рамках которого изучалось влияние на кожу различных увлажняющих лосьонов, было продемонстрировано, что их использование как до, так и после нанесения 15%-ного геля АзК не влияет на параметры фармакокинетики последнего [44].

Безопасность и переносимость азелаиновой кислоты

В исследованиях на животных было продемонстрировано, что АзК не токсична и не обладает мутагенными или тератогенными свойствами [45, 46]. Внутривенное, внутриартериальное и эндолимфатическое инфузионное введение 15%-ного раствора натриевой соли АзК в течение до 1 недели здоровым лицам не приводило к каким-либо побочным эффектам. АзК была даже предложена в качестве субстрата для парентерального питания [47]. Описан один изолированный случай гипокалиемии после приема АзК внутрь в течение 12 недель в суточной дозе 12 г пациентом, страдавшим меланомой [48].

Наружные аппликации 20%-ной АзК хорошо переносятся, о каких-либо системных проявлениях токсичности не сообщалось [9]. К числу субъективных побочных эффектов, наблюдаемых при наружной терапии АзК, относятся чувство жжения, покалывания и зуда в месте нанесения; обычно эти неприятные ощущения регрессируют в те

чение первых 2–4 недель лечения [9, 49]. Большая часть местных побочных эффектов, по мнению авторов, была связана с использованием неподходящих очищающих средств, нанесением избыточных количеств крема АзК и его слишком энергичным втиранием [50]. Также сообщалось о легком шелушении при использовании АзК [9].

Немаловажным представляется отсутствие у АзК фотосенсибилизирующего потенциала. АзК не обладает свойствами хромофора – ее спектр поглощения находится ниже пика интенсивности солнечного света (500 нм) и ниже длины волны УФ-В (280–315 нм) и УФ-А (315–400 нм), что исключает вероятность фотосенсибилизации или фототоксичности. Это подтверждается данными постмаркетингового мониторинга безопасности – случаев фотореакций при использовании АзК не отмечено [51, 52]. Это выгодно отличает АзК от ряда других средств для лечения акне – так, у ретиноидов максимум поглощения составляет 300–400 нм (УФ-А), а доксициклин и БПО поглощают свет видимой части спектра [53, 54].

Азелаиновая кислота характеризуется хорошей местной переносимостью и менее выраженным раздражающим действием (зуд, жжение, пощипывание, эритема и шелушение в месте инъекции), по сравнению с гелем адапалена, 5%-ным бензоила пероксидом и третиноином [55, 53].

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

На сегодня накоплен обширный материал, основывающийся на многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, который позволяет утверждать, что эффективность наружной терапии АзК не уступает прочим средствам наружной терапии акне (табл. 1). Так, в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования через 3 месяца лечения 20%-ным кремом АзК или кремом-плацебо дважды в день, было продемонстрировано безусловное превосходство АзК (64 и 36% соответственно). В дальнейшем был проведен ряд сравнительных исследований с различными препаратами, применяющимися для лечения акне. Было установлено, что через 6 месяцев терапии эффективность 20%-ного крема АзК сравнима с эффективностью 0,05%-ного крема третиноина [38], 5%-ного геля БПО [57], 2%-ного крема эритромицина [6] и приема тетрациклина внутрь в дозе 0,5–1,0 г в день [58]; при этом при лечении кон-

глобальных акне эффективность крема АзК оказалась ниже, чем эффективность приема изотретиноина внутрь в суточной дозе 0,5–1 мг/кг/день [59]. Позднее 15%-ный гель АзК показал эффективность, равную 5%-ному гелю БПО, 1%-ному гелю клиндамицина (в данном исследовании побочные эффекты, проявлявшиеся чувством жжения и раздражения кожи, у АзК были выражены менее чем у БПО, но более чем у клиндамицина) и 0,1%-ному гелю адапалена (в последнем случае – при лечении поздних женских акне) [55, 56]. Также АзК обладает синергизмом при применении в комбинации с другими наружными средствами, в частности, антибактериальными; так, было продемонстрировано, что совместное применение АзК с клиндамицином, эритромицином или бензоила пероксидом приводит к повышению эффективности терапии [33, 60, 61].

Значительный успешный клинический опыт наружной терапии акне препаратами АзК накоплен и в нашей стране [62–69]. В Российской Федерации АзК представлена референтным (оригинальным) препаратом Скинорен® в форме 20%-ного крема и 15%-ного геля (ЛЕО Фарма, Дания), а также несколькими воспроизведенными продуктами (дженериками): 15%-ный гель Азелик® (ОАО Акрихин, РФ), 20%-ный крем Азикс-Дерм® (Сан Фармасьютикалс, Индия) и 20%-ный крем Скиноклир® (ООО Атолл, РФ).

Обращает на себя внимание, что все описанные выше исследования проводились на оригинальном препарате (Скинорен®), а потому остаётся открытым вопрос, до какой степени могут быть экстраполированы полученные данные на воспроизведенные продукты, производимые с использованием других субстанций и основ. Чтобы приблизиться к ответу на него, было проведено изучение некоторых характеристик указанных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ: ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ДИСПЕРГИРОВАНИЯ И ВЕЛИЧИНЫ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА РЕФЕРЕНТНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АзК

В экспериментальной работе по оценке критериев качества мягких форм (кремов и гелей), содержащих АзК, в референтном (оригинальном) препарате Скинорен® в форме 20%-ного крема и 15%-ного геля (ЛЕО Фарма, Дания) в сравнении с дженериками (15%-ный гель Азелик® (ОАО Акрихин, РФ), 20%-ный крем Азикс-Дерм® (Сан Фармасьютикалс, Индия) и 20%-ный крем Скиноклир® (ООО Атолл, РФ)) изучались такие па-

раметры, как степень диспергирования мягких форм по гидродинамическому радиусу (размерный фактор) и величина *дзета*-потенциала (фактор заряженности частиц испытуемых проб). Особое внимание авторов исследования обращено к коллоидной стабильности и размерному распределению мягких форм, содержащих АзК.

В последние годы с развитием новых технологий получения нано- и микрочастиц как систем доставки лекарственных средств все больше вни-

мания привлекают методы микронизации нерастворимых веществ, позволяющие перевести их в частицы микро- и наноразмера, что позволит повысить их растворимость и проницаемость через барьеры тканей. Под микронизацией понимается уменьшение размера частиц нерастворимого в воде вещества до 10 мкм и менее. Растворимость малых частиц выше, чем у крупных частиц за счет уменьшения радиуса, увеличения общей поверхности и поверхностного натяжения.

Таблица 1. Сравнительные клинические исследования азелаиновой кислоты

Источник	Тип исследования	Длительность лечения	N	Лечение	Результат
Thielitz A, 2015 [54]	ПС; р	9 месяцев	10 6	15%-ный гель АзК, 0,1%-ный гель адапалена	Акне взрослых женщин. Равная эффективность АзК и адапалена при лучшей переносимости АзК
Iraji, 2007 [33]	ДС; р	45 дней	60	15%-ный гель АзК в сравнении с плацебо-гелем	АзК значительно эффективнее, чем плацебо, снижала количество поражений и индекс тяжести угрей (ASI)
Gollnick, 2004 [55]	МЦ; ДС, р	4 месяца	35 1	15%-ный гель АзК в сравнении с 5%-ным гелем БПО	АзК так же эффективно, как БПО и клиндамицин, снижала количество воспалительных элементов. Показатели местного жжения и раздражения были ниже, чем при применении БПО, но выше, чем при применении клиндамицина
	МЦ; ПС, р	4 месяца	22 9	15%-ный гель АзК в сравнении с 1%-ным гелем клиндамицина	
Cunliffe, 1989 [20]	ДС; р	3 месяца	40	20%-ная АзК, плацебо	АзК значительно снижала количество воспалительных элементов через один месяц и количество комедонов через два месяца лечения. Лечение также значительно снижало плотность бактерий в фолликулах.
Katsambas, 1989 [35]	ДС; р	3 месяца	29 1	20%-ный крем АзК, 0,05%-ный третиноин	АзК так же эффективно, как и третиноин, снижала количество комедонов и лучше переносилась
	ДС; р	3 месяца	92	20%-ный крем АзК, плацебо	
Cavicchini, 1989 [48]	МЦ; ПС, р	6 месяцев	30 9	20%-ный крем АзК в сравнении с 5%-ным БПО	АзК была такой же эффективной, как и БПО, при длительном лечении
Hjorth, 1989 [57]	МЦ, ДС, р	До бмесяцев	33 3	20%-ный крем АзК в сравнении с тетрациклином <i>per os</i>	АзК обладает равной эффективностью с системным тетрациклином

Микронизация способствует улучшению фармакокинетики действующего вещества, повышению его биодоступности и способности к пénéтрации в кожу (для наружных ЛС), улучшает переносимость терапии и увеличивает стабильность препаратов [70].

Известно, что снижение диаметра липосомных частиц (мицелл) повышает биодоступность лекарственных субстанций [71]. Этот эффект достигает максимума около 400–500 нм и далее биодоступность не изменяется.

Другим важным параметром является *дзета*-потенциал. Значение *дзета*-потенциала позволяет отнести липосомные частицы (мицеллы) к классу сильно заряженных или незаряженных структур, что свидетельствует о степени устойчивости коллоидной системы гелевой лекарственной формы (ГЛФ), ассоциированной с эффективностью биологического действия препарата.

В дисперсных системах на поверхности частиц (на границе раздела частица–дисперсионная среда) возникает двойной электрический слой (ДЭС). Двойной электрический слой представляет собой слой ионов, образующийся на поверхности частицы в результате адсорбции ионов из раствора или диссоциации поверхностных соединений. Поверхность частицы приобретает слой ионов определенного знака, равномерно распределенный по поверхности и создающий на ней поверхностный заряд. Эти ионы называют потенциалопределяющими (ПОИ). К поверхности частицы из жидкой среды притягиваются ионы противоположного знака, их называют противоионами.

Таким образом, двойной электрический слой состоит из потенциалопределяющих ионов и слоя противоионов, расположенных в дисперсионной среде. При движении частицы двойной электрический слой разрывается. Место разрыва при перемещении твердой и жидкой фаз друг относительно друга называется плоскостью скольжения. Плоскость скольжения лежит на границе между диффузными и адсорбционными слоями, либо в диффузном слое вблизи этой границы. Потенциал на плоскости скольжения называют электрокинетическим или *дзета*-потенциалом (ζ -потенциал), другими словами, *дзета*-потенциал – это разность потенциалов дисперсионной среды и неподвижного слоя жидкости, окружающего частицу.

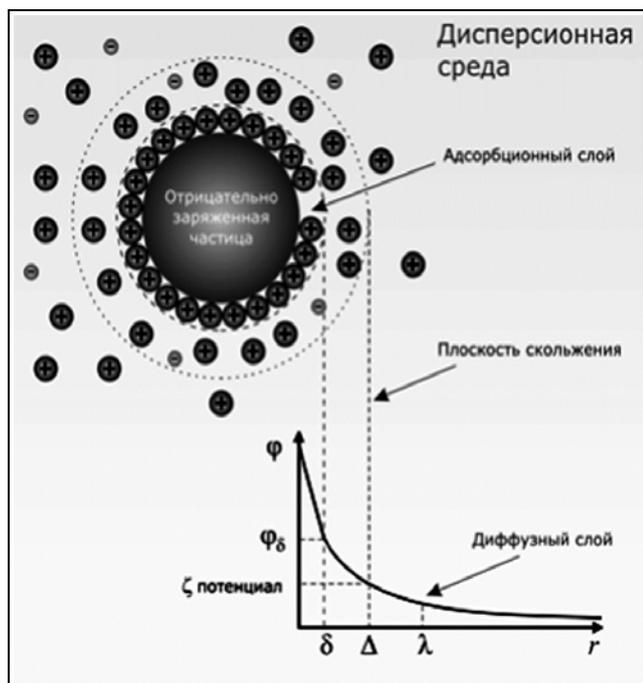
Теории двойного электрического слоя широко используются для интерпретации поверхност-

ных явлений. Однако не существует прямых методов измерения потенциалов на границе адсорбционного слоя. Для количественного определения величины электрического заряда в двойном электрическом слое широко используется *дзета*-потенциал. *Дзета*-потенциал не равен адсорбционному потенциалу или поверхностному потенциалу в двойном электрическом слое. Тем не менее *дзета*-потенциал часто является единственным доступным способом для оценки свойств двойного электрического слоя. Знание *дзета*-потенциала важно во многих областях производственной и исследовательской деятельности.

Важность *дзета*-потенциала состоит в том, что его значение может быть связано с устойчивостью коллоидных дисперсий. Особую значимость приобретает этот показатель в оценке качества и стабильности мягких форм (гелей, мазей, кремов). *Дзета*-потенциал для таких лекарственных форм определяет степень и характер взаимодействия между частицами дисперсной системы. Оценка *дзета*-потенциала производится по модулю (без учёта знака) – чем больше положительное или отрицательное число, тем выше *дзета*-потенциал (табл 2).

Для молекул и частиц, которые достаточно малы, высокий *дзета*-потенциал будет означать стабильность, то есть раствор или дисперсия окажутся устойчивы по отношению к агрегации. В случае низкого *дзета*-потенциала притяжение превышает отталкивание, и устойчивость дисперсии будет нарушаться. Так, коллоиды с высоким *дзета*-потенциалом являются электрически стабилизированными, в то время как коллоиды с низким *дзета*-потенциалом склонны коагулировать или флокулировать (то есть частицы в них склонны к образованию комков, хлопьев и т.д., что снижает стабильность препарата, отрицательно влияет на сроки и требования к условиям хранения и в некоторых случаях может негативно сказаться на кожной фармакокинетики и итоговой клинической эффективности).

Значение *дзета*-потенциала, равное 10 мВ (положительное или отрицательное), можно рассматривать как среднее характерное значение для мягких лекарственных форм для условного разделения низкозаряженных поверхностей и высокозаряженных поверхностей. В таком случае, чем больше электрокинетический потенциал, тем устойчивее коллоид (рисунок).



Визуализация образования двойного электрического слоя и появления электрического дзета-потенциала в дисперсионных коллоидных смесях (мягких ГЛФ)

Таблица 2. Устойчивость коллоидной системы для различных значений дзета-потенциала

Дзета-потенциал	Устойчивость коллоидной системы
От 0 до ± 10 мВ	Плохая устойчивость (возможна коагуляция или флокуляция)
Больше ± 10 мВ	Хорошая устойчивость

Для определения размера микрочастиц и величины дзета-потенциала использовался метод динамического рассеяния света (ДРС). Метод лазерной корреляционной спектроскопии (или ДРС) широко используется при исследованиях молекулярных растворов. Измерения проводились на спектрометре Photocor Compact-Z (Россия).

Спектрометром измерялись радиусы частиц в растворах испытуемых мягких форм. Проводилось по четыре измерения каждого раствора. Обработка выполнялась программным обеспечением DynaLS: каналы коррелятора с 30 по 150, границы поиска решения от 0,01 до 10000 нм. Значения радиусов частиц и дзета-потенциала приведены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительные данные размерного распределения и дзета-потенциала (стабильности) растворов испытуемых препаратов

Препарат	Доля частиц указанного размера, %	Средний размер частиц, нм	Дзета-потенциал, мВ
<i>Лекарственная форма – гель</i>			
Скинорен, гель 15%	76,5	420	-14,5
Скиноклир гель 15%	59,7	615	5,7
Азелик, гель 15%	44,6	862	3,5
<i>Лекарственная форма – крем</i>			
Скинорен, крем 20%	54,4	527	-10,4
Азиск-Дерм, крем 20%	24,6	608	-3,8

Таким образом, данные дисперсионного размерного анализа для препарата Скинорен® в двух формах отражают высокую степень мицеллярной формы частиц в препарате. Примерно 76% геля Скинорен® и 54,4% крема Скинорен® имеют оптимальный для биодоступности АЗК размер по-

рядка 400–500 нм соответственно, демонстрируя очевидное преимущество перед изученными дженериками. Значение дзета-потенциала для геля и крема Скинорен® составляет наибольшее (по модулю) среди сравниваемых препаратов значение – 14,5 и 10,4 мВ соответственно, что свидетельству-

ет о наибольшей устойчивости коллоидных систем оригинального препарата в сравнительном анализе с дженериковыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспроизведенные (генерические) препараты с АФИ азелаиновой кислоты (Скиноклир®, Азелик®, Азикс-Дерм®) имеют более высокие значения гидродинамического радиуса (размерного фактора) и меньшие (по модулю) величины дзета-потенциала стабильности, что потенциально может отрицательно повлиять на сроки и требования к условиям хранения воспроизведённых лекарственных средств инегативно сказаться на кожной фармакокинетике и итоговой клинической эффективности последних. Данные экспериментальные наблюдения имеют обуславливающее значение в отличительных профилях биологического действия референтных препаратов (оригинаторов) от воспроизведённых (дженериков). Измеренные показатели гидродинамического радиуса и дзета-потенциала оказывают определяющее влияние на фармакокинетику, биодоступность и выраженность биологического эффекта действующего вещества азелаиновой кислоты в патогенезе воспалительных процессов кожи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / под ред. А.В. Самцова, Е.П. Аравийской. Москва, 2013. 20 с [Federal clinical guidelines for treatment of patients with acne. A.V. Samtsov, E.R. Araviyskaya (eds.). Moscow, 2013; 20 p. (in Russian)].
2. Hollnick H.P., Zouboulis C.C. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 301–312.
3. Pawin H., Chivot M., Beylot C., et al. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology*. 2007; 215(4):308–314.
4. Franzke N., Zimmer L., Schäfer I., Radermacher C., Kresken J., Augustin M. Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany – nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7: 1060–1063.
5. Nast A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(Suppl 1): 1–29.
6. Fitton A., Goa K.L. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs*. 1991; 41(5):780–798.
7. Caprilli F., Mercantini R., Nazzaro-Porro M., et al. Studies of the genus *Pityrosporum* in submerged culture. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*. 1973; 51:171–189.
8. Nazzaro-Porro M., Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol*. 1978; 71:205–208.
9. Nguyen Q.H., Bui T.P. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamics properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int. J. Dermatol*. 1995; 34(2):75–84.
10. Nazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., et al. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. *Br. J. Dermatol*. 1983; 109:45–48.
11. Mastrofrancesco A., Ottaviani M., Aspite N., Cardinali G., Izzo E., et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR γ activation. *Exp. Dermatol*. 2010; 19: 813–820.
12. Briganti S., Flori E., Mastrofrancesco A., Kovacs D., Camera E., et al. Azelaic acid reduced senescencelike phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPAR γ . *Exp. Dermatol*. 2013; 22: 41–47.
13. Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch. Dermatol. Res* 1991; 283: 162–166.
14. Passi S., Picardo M., De Luca C., Breathnach A.S., Nazzaro-Porro M. Scavenging activity of azelaic acid on hydroxyl radicals 'in vitro'. *Free Radic. Res. Commun*. 1991; 11: 329–338.
15. Leeming J., Holland K., Bojar R. The *in vitro* antimicrobial effect of azelaic acid. *Br. J. Dermatol*. 1986; 115:551–556.
16. King K., Leeming J., Holland K., Cunliffe W. The effect of azelaic acid on cutaneous microflora *in vivo* and *in vitro*. *J. Invest. Dermatol* 1985; 84: 438.
17. Ozkan M., Durmaz G., Sabuncu I., Saracoglu N., Akgun Y., Urer S. Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid on acne vulgaris and emergence of resistant coagulase-negative Staphylococci. *Turk. J. Med. Sci*. 2000; 30: 483–487.
18. Maple P.A., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. Comparison of the *in-vitro* activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother*. 1992; 29:661–668.
19. Bladon P.T., Burke B.M., Cunliffe W.J., Forster R.A., Holland K.T., King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br. J. Dermatol*. 1986; 114: 493–499.
20. Cunliffe W.J., Holland K.T. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh)* 1989; 143: 31–34.
21. Farag A., Ananieva L. Acne vulgaris: ultrastructure changes after treatment with 20% azelaic acid. *J. Dermatolog. Treat*. 1995; 6: 151–154.
22. Bojar R.A., Cutcliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Follicular concentrations of azelaic acid after a single topical application. *Br. J. Dermatol*. 1993; 129: 399–402.
23. Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T. Disruption of the transmembrane pH gradient – a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob. Chemother*. 1994; 34: 321–330.
24. Bojar R.A., Holland K.T., Cunliffe W.J. The *in vitro* antimicrobial effects of azelaic acid upon *Propionibacterium acnes* strain P37. *J. Antimicrob Chemother*. 1991; 28: 843–853.

25. Bojar R.A., Cutcliffe A.G., Graupe K., Cunliffe W.J., Holland K.T. Azelaic acid: a review of its antimicrobial properties. *Rec Contemp Pharmacother.* 1993; 4: 403–414.
26. Gollnick H., Mayer-da-Silva A., Orfanos C.E. Effects of azelaic acid on filaggrin, other cytokeratins and on the ultrastructure of human keratinocytes *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.* 1987; 89:452.
27. Barbaresi M., Hendricks I., Angius A., Cattaneo M., Monti M. The anticomedonic activity of azelaic acid investigated by means of scanning electron microscopy on horny layer biopsy. *J. Dermatolog. Treat.* 1991; 2: 55–57.
28. Geier G., Hauschild T., Bauer R., Kreysel H. Der Einfluss von Azelainsaure auf das Wachstum von Melanomzellkulturen im Vergleich zu Fibroblastenkulturen. *Hautarzt.* 1986; 37: 146–148.
29. Zaleski-Larsen L.A., Fabi S.G., McGraw T., Taylor M. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type. *Dermatol Surg.* 2016; 42(2): 139–149.
30. Galhaup I. Azelaic acid: mode of action at cellular and subcellular levels. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 75–82.
31. Passi S., Picardo M., Mingrone G., et al. Azelaic acid: biochemistry and metabolism. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 8–13.
32. Breathnach A., Nazzaro-Porro M., Passi S., Zina G. Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clinics Dermatol.* 1989; 7: 106–119.
33. Irajji F., Sadeghinia A., Shahmoradi Z., Siadat A.H., Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2007; 73: 94–96.
34. Angius A.G., Barbaresi M., Cattaneo M., Monti M., Caputo R. Evaluation of the anticomedo effect of azelaic acid using the technique of horny layer biopsy and scanning electron microscopy (in Italian). *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 1990; 125: XXXIII–XXXVI.
35. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh).* 1989; 143: 35–39.
36. Krishna G., Kligman A.M., editors. *Acne and Rosacea*, 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2000. 756 p.
37. Krishna S., Kim C., Kim J. Innate immunity in the pathogenesis of acne vulgaris. In: Shalita A.R., Del Rosso J.Q., Webster G.F., editors. *Acne Vulgaris*. London: Informa Healthcare; 2011: 12–27.
38. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I. Inhibition of 5 α -reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br. J. Dermatol.* 1988; 119: 627–632.
39. Limburg J., Zettergren J., Swanson J., et al. Topical effect of 6-Methylene progesterone and azelaic acid on hamster ear sebaceous gland lipogenesis and morphology. *J. Invest. Dermatol.* 1989; 92: 472.
40. Rach P., Topert M. Pharmacological investigation of azelaic acid. *J. Invest. Dermatol.* 1986; 86: 327.
41. Gollnick H.P., Krauthaim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology.* 2003; 206: 29–36.
42. Passi S., Nazzaro-Porro M., Picardo M., et al. Metabolism of straight saturated medium chain length C9 to C12 dicarboxylic acids. *J. Lipid Res.* 1983; 24: 1140–1147.
43. Del Rosso J.Q., Lehman P.A., Raney S.G. Impact of order of application of moisturizers on percutaneous absorption kinetics: evaluation of sequential application of moisturizer lotions and azelaic acid gel 15% using a human skin model. *Cutis.* 2009; 83: 119–124.
44. Mingrone G., Greco A., Nazzaro-Porro M., Passi S. Toxicity of azelaic acid. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1983; 9:447–455.
45. Topert M., Rach P., Siegmund F. Pharmacology and toxicology of azelaic acid. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 14–19.
46. Bertuzzi A., Gandolfi A., Salinari S., et al. Pharmacokinetic analysis of azelaic acid disodium salt. A proposed substrate for total parenteral nutrition. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 411–419.
47. Willshaw H.E., Rubinstein K. Azelaic acid in the treatment of ocular and adnexal malignant melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67: 54–57.
48. Gavicchini S., Gaputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic cream. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 40–44.
49. Verallo-Rowell V.M., Verallo V., Graupe K., et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 58–61.
50. Graupe K., Cunliffe W.J., Gollnick H.P., Zaumseil R.P. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis.* 1996; 57: 20–35.
51. Ortonne J.P., Lacour J.P. Assessment of the phototoxicity of azelaic acid using the modified method of Kaidbey and Kligman. *Nouv. Dermatol.* 1992; 11: 490–495.
52. Ferguson J., Johnson B.E. Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol. Ther.* 1989; 40: 123–135.
53. Onoue S., Seto Y., Gandy G., Yamada S. Drug induced phototoxicity; an early *in vitro* identification of phototoxic potential of new drug entities in drug discovery and development. *Curr. Drug Saf.* 2009; 4: 123–136.
54. Thielitz A., Lux A., Wiede A., Kropf S., Papakonstantinou E., Gollnick H. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29(4): 789–796.
55. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004; 2(10): 841–847.
56. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: S47–50.
57. Hjorth N., Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne: a clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh).* 1989; 143: 45–48.
58. Gollnick H., Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne: comparative trials. *J. Dermatol. Treat.* 1989; 1: 27–30.
59. Батыршина С.В., Гордеева А.М., Богданова М.А., Булгакова Д.Р. Эффективность геля скиноренв наружной терапии больных угревой болезнью и розацеа. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2004; 6: 3–6 [Batyreshina S.V., Gordееva A.M., Bogdanova M.A., Bulgakova D.R. Skinoren gel

- for topical treatment of acne vulgaris and rosacea. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2004; 6: 3–6 (in Russian)].
60. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M., Jaffary F., Aboutaleb N., Nassiri-Kashani M., Firooz A. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul. Toxicol.* 2011 Dec; 30(4): 286–291.
 61. Pazoki-Toroudi H., Nassiri-Kashani M., Tabatabaie H., Ajami M., Habibey R., Shizarpour M., Babakoochi S., Rahshenas M., Firooz A. Combination of azelaic acid 5% and erythromycin 2% in the treatment of acne vulgaris. *J. Dermatolog. Treat.* 2010 May; 21(3): 212–216.
 62. Пантелеева Г.А. Гель скинорен в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005; 1: 62–63 [Panteleeva G.A. Skinorengelin therapy of acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2005; 1: 62–63 (in Russian)].
 63. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Скинорен гель в терапии и профилактике акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2007; 4: 40–43 [Perlamutrov Ju.N., Olkhovskaya K.B. Skinorengelin therapy and prophylaxis of acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2007; 4: 40–43 (in Russian)].
 64. Юцковская Я.А., Маркелова Е.В., Таран М.Г., Ковальчук Е.В., Рахманова С.Н. Азелаиновая кислота в наружном лечении угревой болезни легкой и средней степеней тяжести. *Клиническая дерматология и венерология*. 2011; 5: 60–69 [Iutkovskaia Ia.A., Markelova E.V., Taran M.G., Koval'chuk E.V., Rakhmanova S.N. The use of azelaic acid in the external treatment of mild and moderately severe acne disease. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya* 2011; 5:60–69 (in Russian)].
 65. Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В. Азелаиновая кислота в практике врача-дерматолога и косметолога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 5: 11–17 [Matushevskaya E.V., Svirshchevskaia E.V. Azelaic acid in dermatological and cosmetological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014; 5: 11–17 (in Russian)].
 66. Стаценко А.В., Горбунов Ю.Г., Хайрутдинов В.Р., Шестопалов Н.Е., Антонова О.В. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; 5: 100–105 [Statsenco A.V., Gorbunov U.G., Khairutdinov V.R., Shestopalov N.E., Antonova O.V. Experience use of azelaic acid in patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014; 5: 100–105 (in Russian)].
 67. Самцов А.В. Новое в изучении акне у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; (1): 64–68 [Samtsov A.V. New aspects in studies of acne in women. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014; (1): 64–68 (in Russian)].
 68. Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Комплексная наружная терапия вульгарных угрей. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 3: 104–110 [Monakhov K.N., Dombrovskaya D.K. Comprehensive external therapy of acne vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2012; 3: 104–110 (in Russian)].
 69. Катханова О.А., Катханов А.М. Акне с позиции дерматолога и косметолога. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014; 4: 75–82 [Katkhanova O.A., Katkhanov M.A. Acne from the point of view of dermatologists and cosmetologists. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014; 4: 75–82 (in Russian)].
 70. Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В. Эффективность и безопасность микронизированных лекарственных препаратов и их применение в дерматологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14(5): 4–10 [Matushevskaya E.V., Svirshchevskaia E.V. Efficacy and safety of micronized medicines and their use in dermatological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015; 14(5): 4–10].
 71. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017; 9(2). DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.

Поступила 19 марта 2021 г.

ANALYSIS OF REFERENT AND GENERIC DRUGS OF AZELAIC ACID IN TERMS OF THE HYDRODYNAMIC RADIUS OF PARTICLES AND ZETA-POTENTIAL

© Authors, 2021

M.S. Nesterov

Head of the Laboratory of Bioanalytical Research,
Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
(Moscow region, Krasnogorsky district, village Bright mountains, Russia)
E-mail: mdulya@gmail.com

D.V. Khvostov

Junior Research Scientist, the Laboratory of Molecular Biology and Bioinformatics,
V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems, Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
E-mail: daniil_hvostov@mail.ru

R.A. Ageldinov

Research Scientist, Laboratory for Bioanalytical Research,
Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
(Moscow region, Krasnogorsky district, village Bright mountains, Russia)
E-mail: ageldinov@gmail.com

D.D. Petrunin

Ph.D. (Med.), Scientific Affairs Associate, Russia & CIS,

LEO Pharma (Moscow, Russia)

E-mail: prof.preobrazhenskii@gmail.com

For a long time azelaic acid (AZA) have been used for the topical treatment of acne, rosacea and melasma; cumulative clinical data acquired in high-quality randomized clinical trials of azelaic acid referent remedy demonstrates it's efficacy and good safety profile. In recent time several AZA generic drugs have entered Russian market. In this experimental work, the size factor and zeta-potential (charge factor) of AZA particles in tested samples of the referent product Skinoren® and generics was studied. It was found out that AZA generics have higher parameters of hydrodynamic radius (size factor) and smaller (in module) parameters of zeta-potential than the referent product; this can have a potentially negative impact on stability, shelf life and storage conditions of generics and, in some cases, potentially can affect cutaneous pharmacokinetics and resulting clinical efficacy of the latter.

Key words: *azelaic acid, referent drug, generic, particle size, zeta-potential.*

For citation: Nesterov M.S., Khvostov D.V., Ageldinov R.A., Petrunin D.D. Analysis of referent and generic drugs of azelaic acid in terms of the hydrodynamic radius of particles and zeta-potential. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(5):57-68. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-08>



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российская академия наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
(ФГБНУ ВИЛАР)

**Международная научная конференция
«90 ЛЕТ – ОТ РАСТЕНИЯ ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Уважаемые коллеги!

В 2021 г. исполняется 90 лет Всероссийскому научно-исследовательскому институту лекарственных и ароматических растений и 70 лет Ботаническому саду ВИЛАР. К юбилейным датам приурочено проведение **Международной научной конференции «90 ЛЕТ – ОТ РАСТЕНИЯ ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**, которая состоится **10–11 июня 2021 г.**

Направления работы конференции:

- лекарственное растениеведение;
- метаболомика биообъектов;
- биотехнология в растениеводстве, фармации и медицине;
- поиск новых биологически активных веществ и разработка на их основе новых лекарственных препаратов;

- доклинические исследования новых лекарственных средств.

Форма участия:

- устный доклад и публикация (очно / дистанционно);
- устный доклад (очно / дистанционно);
- публикация (заочно);
- слушатель (очно / дистанционно).

Формат конференции возможен как в очном, так и в онлайн режиме в зависимости от эпидемиологической обстановки в г. Москва. Рабочие языки конференции – русский, английский.

По завершении работы конференции на e-mail, указанный при регистрации, будет отправлен сертификат участника.

По всем вопросам, связанным с участием в конференции, вы можете обращаться в секретариат на почту – conference@vilarnii.ru, а также по телефону в рабочие дни (с понедельника по пятницу с 10:00 ч до 16:00 ч по московскому времени): +7-495-388-11-09 Елена Валерьевна Борисенко; +7-916-461-16-57 Александр Сергеевич Гуленков (WhatsApp, Telegram)

**Информация на сайте ФГБНУ ВИЛАР в разделе «Конференции»:
<http://vilarnii.ru/iubileinaya-konferentciya-2021/>**