

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-15>

Результаты сравнительного метаболического анализа наружных лекарственных препаратов метилпреднизолона ацепоната *in vivo*

М.С. Нестеров¹,
Д.В. Хвостов²,
Р.А. Агельдинов¹

¹Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России,
Московская область, пос. Светлые Горы

²Федеральный научный центр пищевых систем
им. В.М. Горбатова Российской академии наук, Москва
E-mail: mdulya@gmail.com

Метилпреднизолона ацепонат (МРА) – последняя из разработанных молекул топических глюкокортикостероидов, дошедших до клинического применения, отличается благоприятным соотношением эффективности и безопасности. Особенностью данного соединения является его биотрансформация после наружного применения, когда из исходного действующего вещества МРА образуется более активный метаболит – метилпреднизолона 17-пропионат (17-MPP). Исходя из этого, можно вывести понятие метаболического профиля – содержание 17-MPP в коже после нанесения и соотношение МРА/17-MPP (метаболический индекс).

По истечении патентной защиты появились воспроизведенные препараты (дженерики) МРА, не прошедшие полного цикла клинических испытаний, метаболический профиль которых и эквивалентность оригинальному препарату неизвестны.

Проведено экспериментальное определение содержания МРА и его активного метаболита 17-MPP методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектропии высокого разрешения после нанесения на кожу лабораторных животных (мини-свиней) в разных временных точках. Установлено, что максимальное содержание метаболита 17-MPP соответствует максимальному уровню содержания активного компонента МРА и отражает связь уровня содержания мажорного метаболита с кожной трансформацией МРА.

Абсолютный максимум содержания метаболита 17-MPP установлен для оригинального препарата Адвантан® крем 0,1%. Метаболический индекс выше у препарата в виде крема по сравнению с мазью.

Наиболее высокое значение метаболического индекса получено для крема Адвантан®, превосходя таковой у крема-дженерика.

Выявленные различия метаболического профиля могут поставить под вопрос идентичность дженерика оригинальному препарату, в том числе из-за более высокого качества основы препарата Адвантан® и различий в составе основы.

Ключевые слова: дерматология, фармакология, метилпреднизолона ацепонат, метилпреднизолона пропионат, Адвантан®, референтный препарат, дженерик, метаболический профиль, метаболический индекс.

Для цитирования: Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А. Результаты сравнительного метаболического анализа наружных лекарственных препаратов метилпреднизолона ацепоната *in vivo*. Врач. 2021; 32 (7): 86–92. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-15>

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) являются «золотым стандартом» наружной терапии воспалительных дерматозов, обладают высокой противовоспалительной активностью и успешно применяются уже более 60 лет. ТГКС, обладая комплексным противовоспалительным, противозудным и иммуносупрессивным эффектом, являются препаратами выбора при лечении обострений атопического дерматита, псориаза, экземы и множества других кожных заболеваний.

Последней среди разработанных молекул ТГКС, дошедших до клинического применения, является метилпреднизолона ацепонат (methylprednisolone aсerоnate – МРА), который имеет наиболее благоприятное соотношение польза/риск в данном классе. По данным Немецкого общества дерматологов, у МРА самый высокий терапевтический индекс (соотношение риска побочных проявлений и терапевтического эффекта), что обусловлено его химической структурой [1–6].

В коже под воздействием ферментов-эстераз из МРА образуется активный метаболит 6α-метилпреднизолон-17-пропионат (17-MPP), который связывается с ГКС-рецепторами внутри клетки, что стимулирует серию биологических эффектов, одним из которых является индукция синтеза макрокортина, тормозящего высвобождение арахидоновой кислоты и снижающего выработку маркеров воспаления, таких как простагландины и лейкотриены [7]. В кровоток МРА попадает в минимальных концентрациях (0,27–2,5%), конъюгирует с глюкуроновой кислотой и инактивируется в печени; выводится из организма в виде других неактивных метаболитов, что значительно снижает риск развития системных побочных эффектов [7]. Благодаря депонированию в эпидермисе и высокому сродству к ГКС-рецепторам клеток кожи препарат может использоваться 1 раз в день при нанесении тонкого слоя на участки аллергического воспаления [8, 9].

На сегодняшний день метаболический профиль активной формы метаболита 17-MPP для имеющихся в клинической практике лекарственных форм МРА изучен недостаточно. Сравнение данного показателя для оригинального и воспроизведенных препаратов представляет научный интерес. Эффективность МРА в значительной мере обусловлена как его фармакокинетикой, так и фармакокинетикой его основного активного метаболита 17-MPP, которые определяются составом вспомогательных компонентов основы и технологией производства оригинальных и воспроизведенных препаратов.

Цель исследования – экспериментально определить содержание МРА и его активного метаболита 17-MPP методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектропии (ВЭЖХ-МС) высокого разрешения (ВР) после нанесения (через 0,5; 1; 6; 24 ч) на кожу лабораторных животных рекомендованных доз испытуемых препаратов – оригинального препарата Адвантан® и воспроизведенных препаратов (дженериков) Комфодерм®, содержащих 0,1% МРА.

МРА: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

МРА – ГКС, молекула которого имеет метильную группу в положении С6, что обуславливает ее высокую активность. Отсутствие фтора и хлора в положениях С6, С9 или С12, типичных для большинства сильных ТГКС, позволяет минимизировать местные и системные побочные эффекты (рис. 1). Двойная этерификация (в положениях С17 и С21) обеспечивает оптимальную липофильность молекулы, быстрое проникновение через эпидермис и высокую концен-

трацию в дерме. Это свойство принципиально отличает высокоактивный МРА от его слабоактивного предшественника метилпреднизолона [10].

МРА обладает уникальными физико-химическими и фармакокинетическими свойствами благодаря наличию коротких боковых цепей углеводородов в положениях С17 и С21. МРА имеет высокую липофильность и быстро проникает в кожу к очагу воспаления, создавая депо-эффект. Это является необходимым условием высокой эффективности, которая сопоставима с галогенизированными ГКС.

ГКС, полученные из метилпреднизолона, могут быть этерифицированы в положении 21, в положении 17 или в обоих положениях одновременно. Этерификация гидроксильных групп стероидной группы алкановыми кислотами с короткой или средней длиной цепи повышает липофильность соединения. На ряде соединений, относящихся к совершенно разным химическим классам, было продемонстрировано, что проникновение в кожу и через кожу увеличивается с их липофильностью до достижения оптимального значения logP от 2 до 3. Дальнейшее увеличение липофильности снижает трансдермальную проницаемость, что продемонстрировано на примере эфиров эстрадиола. Например, этерификация метилпреднизолона ацетатным остатком в положении 21 и пропионатом в положении 17 сдвигает значение logP на 1,5 логарифмических единиц в оптимальный диапазон, где можно ожидать максимального проникновения через кожу. Для МРА logP составляет 2,92, что оптимально для максимального трансдермального проникновения [2]. Ранее показано, что оптимальное проникновение через фосфолипидные слои эпидермиса в дерму обеспечивается при коэффициенте липофильности (коэффициент распределения октанол/вода) – 2000–3000. Липофильность МРА значительно выше, чем у гидрокортизона и его производных, и находится в оптимальных пределах (коэффициент распределения октанол/вода – 2500). В коже МРА гидролизуется эстеразами по положению С21, в результате чего образуется высокоактивный 17-MPP, который затем частично метаболизируется в метилпреднизалона 21-пропионат (21-MPP) и метилпреднизолон (рис. 2). Средство 17-MPP внутриклеточным ГКС-рецепторам больше, чем у МРА и гидрокортизона, соответственно в 2,4 и 6,1 раза. Кроме того, процесс биоактивации в пораженной или воспаленной коже протекает активнее, чем в здоровой, поскольку эстеразная активность в очаге воспаления повышается. 17-MPP абсорбируется в кровь лишь в незначительных количествах и быстро инактивируется путем глюкуронизации. Отсутствие активного препарата в циркуляторном русле минимизирует риск возникновения нежелательных системных реакций [11–17].

В клинической практике используются оригинальные и воспроизведенные (дженерики) препараты, содержащие МРА. Основные формы препаратов (мази, крема, эмульсия) различны по составу вспомогательных компонентов и технологии их производства.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ МРА

Оригинальным препаратом МРА является лекарственный препарат Адвантан® (ЛЕО Фарма А/С, Дания), зарегистрированный в России в 4 лекарственных формах:

1) Адвантан® в форме косметического молочка (эмульсия) содержит 0,1% МРА; в основе эмульсии – низкое содержание жира и высокое содержание воды (67,5%). Препарат легко наносится на большие площади, обладает охлаждающим эффектом благодаря высокому содержанию воды, а также дезинфицирующим, дерматопротективным действием. Кроме того, компоненты основы эмульсии восстанавливают гидролипидную мантию кожи. Препарат может использоваться в терапии дерматозов, сопровождающихся острым, в том числе экссудативным воспалением, на участках чувствительной кожи и зонах естественной окклюзии (складки), а также для лечения солнечных ожогов и ряда других острых дерматозов.

2) Адвантан® крем содержит 0,1% МРА – белый непрозрачный крем с низким содержанием жира и высоким содержанием воды (60%). Препарат обладает увлажняющим действием и легко наносится. Крем рекомендуется использовать при остром и подостром воспалении без экссудации. Вспомогательные компоненты основы способствуют синтезу жиров клеточных мембран.

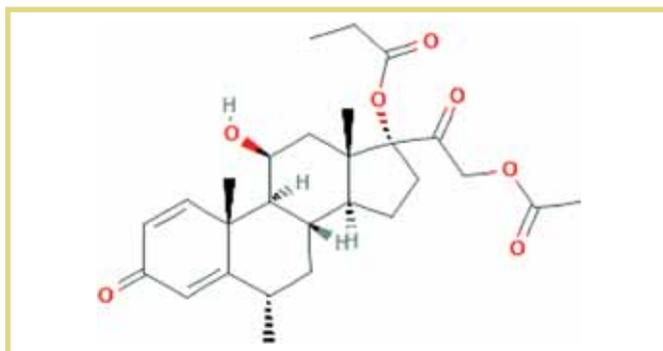


Рис. 1. Структурная формула МРА (Источник: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/63019>)

Fig. 1. Chemical structure of MPA (Source: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/63019>)

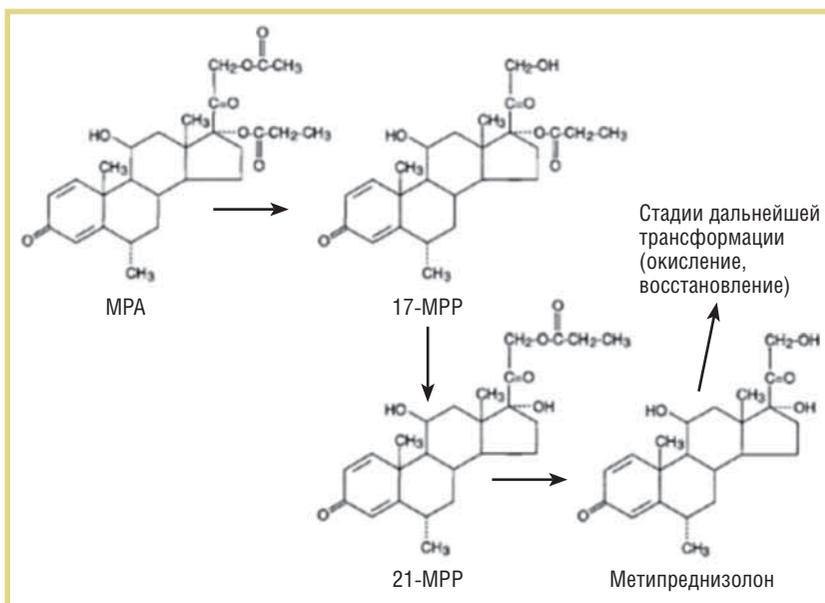


Рис. 2. Схема метаболизма МРА до активного метаболита 17-MPP [13]

Fig. 2. Scheme of MPA metabolism to the active metabolite 17-MPP [13]

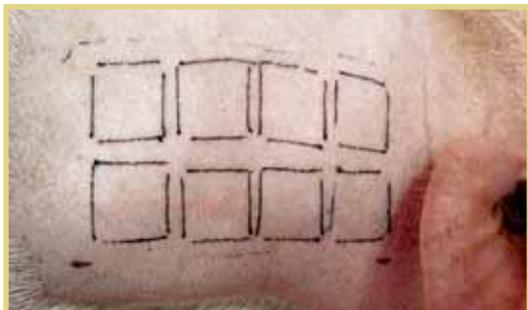


Рис. 3. Разметка зон нанесения образцов скотч-проб: вид кожных участков до аппликации препаратов
Fig. 3. Marking the areas of application of the scotch-tape samples: view of the skin areas before the application of the preparations

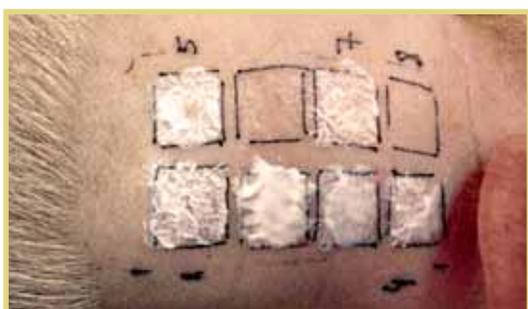


Рис. 4. Рабочая область нанесения образцов скотч-проб для определения содержания метаболитов МРА: вид кожных участков после аппликаций испытуемых препаратов
Fig. 4. Working area for scotch sample application to determine the content of MPA metabolites: view of skin areas after application of test preparations

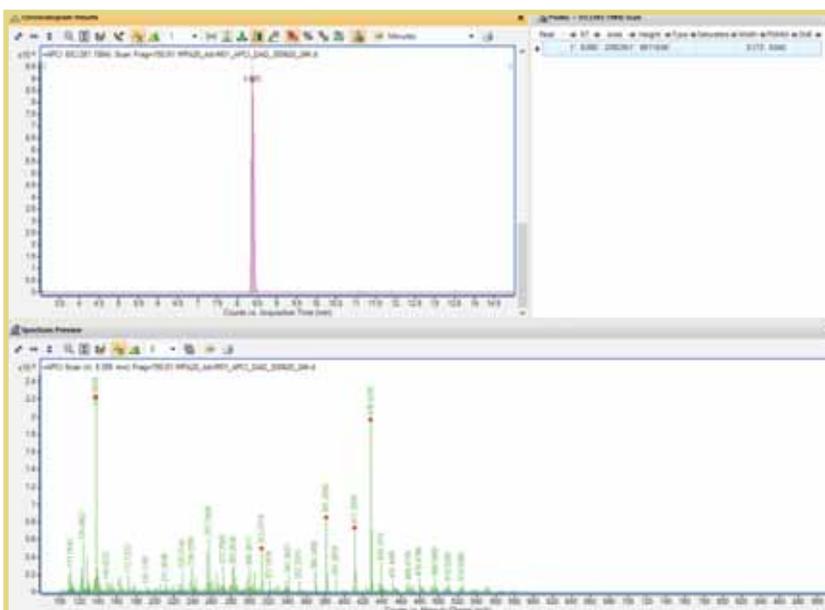


Рис. 5. Масс-спектр в полном ионном токе положительной АРСИ-ионизации первого порядка МРА при нормализованной энергии соударений 30 эВ
Fig. 5. Mass spectrum in full abundance of positive АРСИ-ionization of first order МРА with normalised collision energy of 30 eV

3) Адвантан® мазь содержит 0,1% МРА – лекарственная форма со сбалансированным содержанием жира и воды (содержание воды – 30%) подходит для кожных заболеваний, сопровождающихся подострым и хроническим воспалением с сухостью, шелушением, лихенификацией. Благодаря наличию воды наносится легче, чем традиционные безводные мази. Оказывает смягчающее, защитное и ранозаживляющее действие за счет компонентов основы.

4) Адвантан® жирная мазь содержит 0,1% МРА – безводный липогель, обладающий выраженным окклюзионным эффектом, используется при хроническом воспалении с выраженным гиперкератозом, трещинами, корками и т.д. Создает на коже защитную пленку, смягчает и увлажняет кожу.

По степени активности указанные лекарственные формы препарата Адвантан® относятся к сильному (III) классу [5].

Воспроизведенными препаратами (дженериками) на основе МРА в России являются лекарственные средства Комфодерм® (компания АО «Акрихин», Россия), к которым относятся Комфодерм®, Комфодерм® К, Комфодерм® М2.

Данные препараты зарегистрированы по упрощенным схемам, то есть они не подлежали определению взаимозаменяемости ввиду того, что МРА, являющийся действующим веществом Комфодерма, разрешен для медицинского применения в Российской Федерации более 20 лет (Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a621db08-8240-4e08-a4a6-73f17e7659fb&t=).

Топическая линия Комфодерм® представлена мазью, кремом в комбинации с мочевиной (Комфодерм® М2 – зарегистрирован как оригинальный препарат, а не дженерик) или простым кремом, в основе которого есть неуточненное количество неуточненных керамидов (Комфодерм® К). Крем Комфодерм® М2 содержит МРА в концентрации 0,1% и 2% мочевины как второе действующее вещество; обращает на себя внимание, что в данной концентрации мочевина не обладает ни кератолитическим, ни заметным увлажняющим действием (начинается с 4–5%) [18]. Крем Комфодерм® К содержит МРА 0,1%; данный препарат является дженериком и не имеет других действующих веществ, однако в состав липидов основы включено неуточненное количество неуточненных керамидов (ранее в составе указывалось содержание 0,5% керамидов); несмотря на рекламные утверждения, данная концентрация также представляется недостаточной для достижения положительного влияния на параметры эпидермального барьера.

Наличие дополнительных активных веществ и компонентов основы, отличающихся от прошедшего полный цикл клинических испытаний оригинального препарата, может отразиться на фармакокинетике и фармакодинамике МРА и нуждается в дополнительном изучении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент на животных. В эксперименте использовали здоровых светлогорских мини-свиней массой 18–20 кг, содержащихся в условиях рекомендованного содержания с соблюдением принципов защиты позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

На очищенную и выбритую поверхность кожи мини-свиней наносили эквивалентные дозы препарата – 180–200 мг (мазь, крем, эмульсия) на волярную сторону предплечья с открытой площадью кожи 2,0–2,4 см² (доза – 80–100 мг/см²). Каждый препарат использовали на 2 животных, каждое из животных также использовалось для сравнительных аппликаций всех испытуемых препаратов. Сравнительные

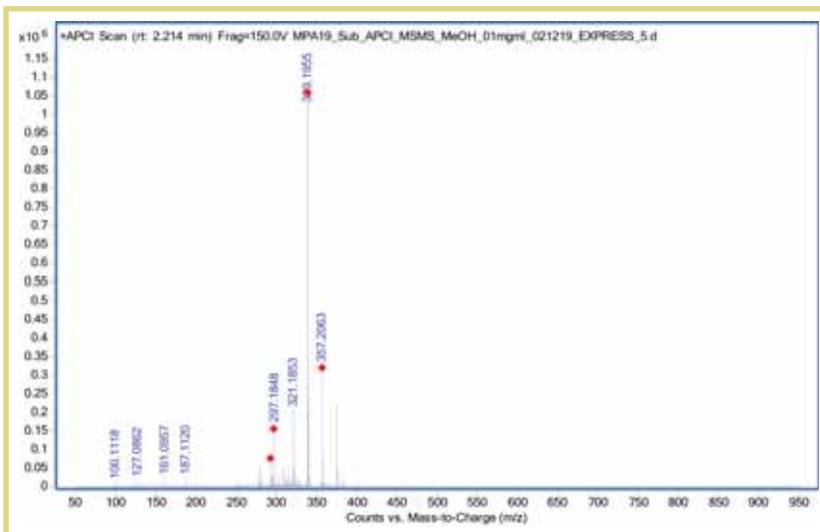


Рис. 6. Масс-спектр в полном ионном токе положительной АРСІ-ионизации первого порядка субстанции МРА при нормализованной энергии соударений 30 эВ
Fig. 6. Mass spectrum in full abundance of positive АРСІ-ионизации of first order МРА substance with normalised collision energy of 30 eV

аппликации располагались на расстоянии 1 см друг от друга, а также на расстоянии ≥ 6 см от волосяного покрова (рис. 3, 4). В тесте метаболического профилирования испытывали следующие препараты: Адвантан® эмульсия 0,1%, Адвантан® крем 0,1%, Адвантан® мазь жирная 0,1%, Адвантан® мазь 0,1%, Комфодерм® К крем 0,1%, Комфодерм® мазь 0,1%.

Хроматомасс-спектрометрический анализ выполняли методом ВЭЖХ-МС ВР с использованием жидкостного хроматографа модели 1290 Infinity II «Agilent Technologies», оснащенного насосом, 2-канальным дегазатором, оборудованного системой автоматического ввода пробы Multisampler 1290 Analytical head 10 μ l с масс-спектрометрическим детектором QTOF 6545XT с электрораспылительной ионизацией Dual Jet Stream (Agilent Technologies, США) и химионизацией при атмосферном давлении АРСІ (Agilent Technologies, США).

Регистрацию хроматомасс-спектров испытуемых проб проводили в двух режимах ионизации – ионизация электроспрея (ElectroSpray Ionization – ESI) и химионизация при атмосферном давлении (Atmospheric Pressure Chemical

Ionization – АРСІ).

Наибольшей чувствительностью и стабильностью к вспомогательным компонентам жидких форм испытуемых образцов мазей, кремов и эмульсии обладает АРСІ-ионизация (рис. 5, 6).

Для установления эквивалентности профилей биологического действия по метаболическому тесту (МТ) на основании полученных данных ВЭЖХ-МС-анализа выполняли идентификацию метаболитов по точной массе соединения, расчет относительных площадей для каждого испытуемого препарата в выбранные временные точки, которые позволили оценить степень эквивалентности профилей МТ исследуемых лекарственных препаратов.

Биологическая матрица: скотч-пробы с кожи мини-свиней для испытуемых препаратов (мазей, кремов и эмульсии);

Метод подготовки образца: скотч-экстракты получали экстрагированием скотч-пленки после снятия аппликации проб с кожных лоскутов экстрагирующим буфером (этанол и вода в соотношении – 50:50) в течение 4 ч при 37°C для соответствующих испытуемых препаратов.

Дополнительно изучены особенности фрагментации и определяемости активного фармацевтического ингредиента (АФИ) МРА в условиях положительной и отрицательной ESI- и АРСІ-ионизации. Для этого вероятностный спектр фрагментов аналита МРА получали с использованием открытой платформы ПО CFM-ID (Competitive Fragmentation Modeling) в положительной и отрицательной моде ионизации (табл. 1).

Полученные спектры фрагментации проверены и сопоставлены с экспериментальными масс-спектрами МРА в обоих модах ионизации.

Наибольшую чувствительность и представленность характеристичными ионами продемонстрировала АРСІ-ионизация в положительной полярности. В табл. 1 отражены наиболее интенсивные ионы, представленные в экспериментальных спектрах фрагментации МРА.

Наиболее представленным фрагментом в масс-спектрах МРА при АРСІ-положительной ионизации является фрагмент с отношением масса/заряд (m/z) – 381,2060; его структурная формула приведена на рис. 7.

Характеристическим для метаболита 17-МРР выбран ион с точной моноизотопной массой 431,2418 а.е.м.

Хроматографическое разделение осуществляли на обращенно-фазной хромато-графической колонке Poroshell 120 EC C18 2.7 μ м, 4,6 \times 50 мм

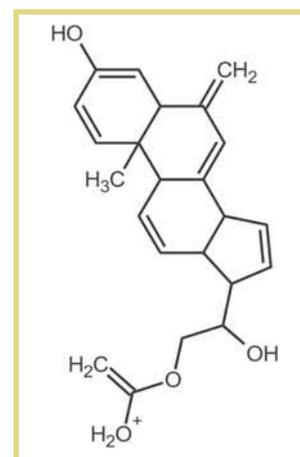


Рис. 7. Структурная формула наиболее интенсивного иона МРА (381,2060 m/z) в спектрах ESI-, АРСІ-положительной ионизации фрагмента
Fig. 7. Chemical structure of the most intense МРА ion (381.2060 m/z) in ESI spectra, АРСІ-positive ionization of a fragment

Таблица 1
Характеристические ионы фрагментации МРА в условиях положительной и отрицательной ESI- и АРСІ-фрагментации на ВЭЖХ-МС/МС ВР

Table 1
Characteristic fragmentation ions of МРА under conditions of positive and negative ESI and АРСІ fragmentation on high-resolution HPLC-MS/MS

Ионизация	Масса/заряд (m/z)
ESI-, АРСІ-положительная ионизация	175,1100; 265,1500; 271,2000; 281,1500; 285,1800; 287,2000; 289,2100; 297,1800; 353,2100; 357,2000; 359,2200; 381,2060; 395,2200; 399,2100; 473,2500
ESI-, АРСІ-отрицательная ионизация	313,18; 339,19; 353,21; 355,19; 371,22; 397,20; 411,21; 415,21; 453,22; 471,23

(Agilent Technologies, США). Температура разделения 40°C. Элюирование осуществляли в градиентном режиме (35% Б – 0–2,0 мин; 35–90% Б – 2,0–4,0 мин; 90% Б – 4,0–7,5 мин; 35% Б – 7,51–9,0 мин). Подвижная фаза состояла из растворов: раствор А – деионизованная вода с добавкой 0,1% муравьиной кислоты; раствор Б – ацетонитрил с добавкой 0,1% муравьиной кислоты. Скорость потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. Объем пробы – 5 мкл. Время удерживания (R_t) МРА – в среднем $8,34 \pm 0,2$ мин. Время анализа единичного образца – $14,0 \pm 0,2$ мин.

На рис. 8 представлена хроматограмма экстрактов бланковой (модельной) пробы скотч-экстрактов, не содержащей МРА (субстанция не наносилась на кожный лоскут); на рис. 9 – типичные хроматограммы скотч-экстрактов испытуемых мягких форм (мазь, крем, эмульсия), содержащих определяемый АФИ МРА.

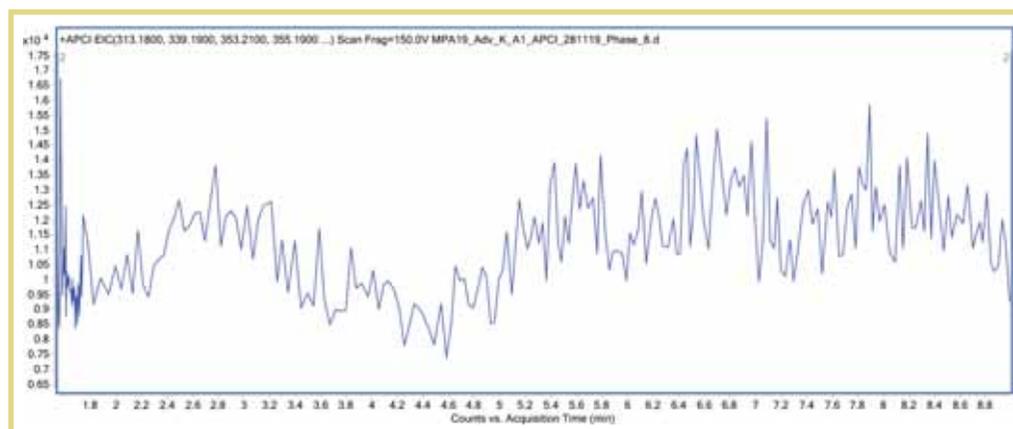


Рис. 8. Хроматограмма модельной бланковой пробы, не содержащей МРА
Fig. 8. Chromatogram of a model blank sample that does not contain MPA

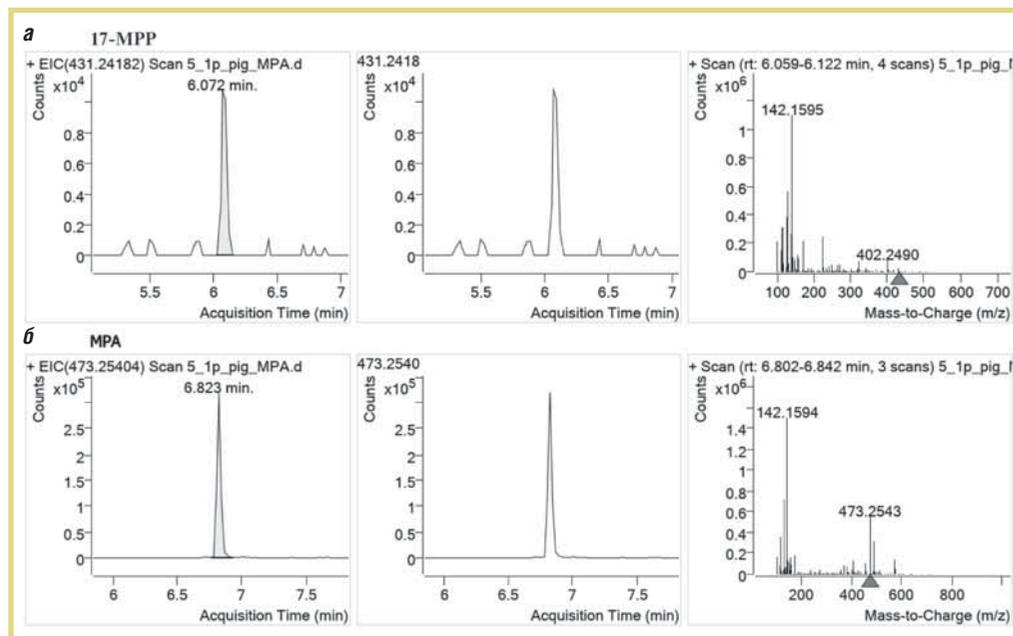


Рис. 9. Хроматограмма скотч-экстракта мази Адвантан® содержащей 17-MPP (а) и исходный компонент МРА (б)
Fig. 9. Chromatogram of Advantan® ointment scotch extract containing the metabolite 17-MPP (a) and the initial component of MPA (b)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В полученных хроматограммах скотч-проб выполняли поиск точных масс, соответствующих действующему веществу МРА и его основным метаболитам. Надежному определению во всех пробах соответствуют соединения исходного МРА и его мажорного метаболита 17-MPP.

Полученные относительные площади для метаболита 17-MPP нормированы на содержание общего белка в пробах и коррелируют с содержанием действующего вещества МРА в скотч-пробах.

На рис. 10, 11 приведены профили содержания для скотч-проб испытуемых препаратов по метаболиту 17-MPP и действующему компоненту МРА.

Установлено, что максимальное содержание метаболита 17-MPP соответствует максимальному уровню содержания активного компонента МРА и отражает связь уровня содержания мажорного метаболита с кожной трансформацией МРА. Динамика образования метаболита 17-MPP имеет для большинства препаратов максимум в интервале времени 0,5–1,0 ч.

Абсолютный максимум содержания как действующего вещества МРА, так и метаболита 17-MPP, установлен для препарата Адвантан® крем 0,1% – на временных точках 0,5 и 1 ч эти показатели примерно в 5 раз превосходили наиболее близкую лекарственную форму дженерика (Комфодерм® К крем).

Значение метаболического индекса (МИ) для препаратов с учетом содержания действующего компонента МРА рассчитывали как среднее трех значений на временных точках 0,5; 1 и 6 ч для отношения метаболита 17-MPP к содержанию активного компонента МРА:

$$MI = S(17-MPP) / S(MPA).$$

Минимальное значение МИ, равное 0,033, получено для эмульсии Адвантан® и принято за единицу. Коэффициент МИ для прочих исследованных лекарственных форм вычислялся относительно данного параметра. Минимальное значение МИ для эмульсии Адвантан® обусловлено легкой текстурой этой лекарственной формы.

Абсолютное содержание метаболита 17-MPP на временных точках 0,5 и 1 ч для крема-дженерика было ниже, чем для крема Адвантан®, пре-

вышая его только с точки в 6 ч, что косвенно является подтверждением более медленного и слабого эффекта дженерика (табл. 2).

В группе мазей максимальный МИ получен для препарата Адвантан® мазь 0,1% и равен 1,35 (см. табл. 2). У практически идентичных друг другу по составу вспомогательных компо-

нентов безводных мазей Адвантан® мазь жирная 0,1% и Комфодерм® мазь 0,1% МИ составил 1,03 и 1,12 соответственно. Обращает на себя внимание, что МИ для мазей значительно ниже, чем для кремов, а абсолютное содержание действующего вещества МРА и метаболита 17-MPP – значительно ниже, чем у всей группы кремов.

Возможным объяснением является более затрудненное высвобождение действующего вещества из мазевой основы, чем из кремовой, а также возможное отрицательное влияние эффекта окклюзии на кожный метаболизм МРА. Более высокие значения МИ, полученные для мази Адвантан® 0,1% (в сравнении с Адвантан® мазь жирная 0,1% и Комфодерм® мазь 0,1%), можно объяснить содержанием воды (30%) в основе мази, что делает ее промежуточной формой между кремами и безводными мазями.

Максимальный параметр осветленности кожного фрагмента после применения исследуемых средств получен для препарата Адвантан® крем 0,1% через 12 ч после удаления крема с кожи (рис. 12). По убыванию максимального эффекта осветленности испытуемые препараты составляли ряд – Адвантан® крем 0,1%, Адвантан® эмульсия 0,1%, Адвантан® мазь жирная 0,1%, Адвантан® мазь 0,1%, Комфодерм® К крем 0,1%, Комфодерм® мазь 0,1%.

В ходе научного исследования получены следующие результаты экспериментальных тестов:

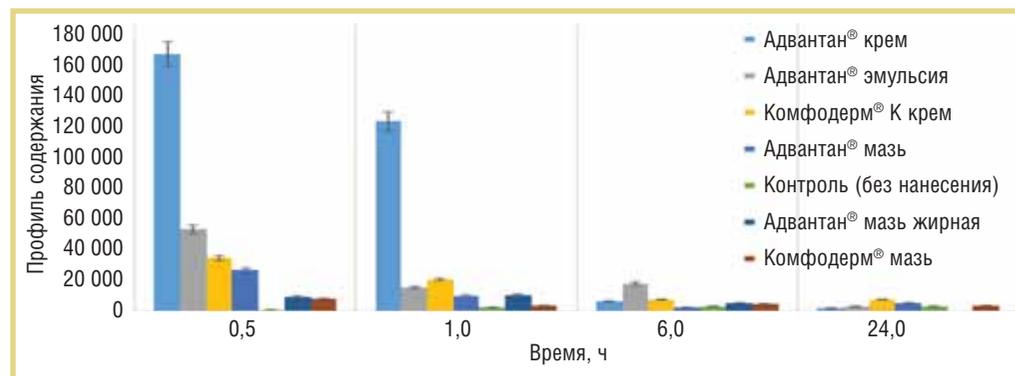


Рис. 10. Метаболический профиль содержания мажорного метаболита 17-MPP в скотч-экстрактах испытуемых препаратов во времени (0,5; 1; 6; 24 ч)

Fig. 10. Metabolic profile of 17-MPP major metabolite content in test drugs scotch extracts over time (0.5; 1; 6; 24 h)

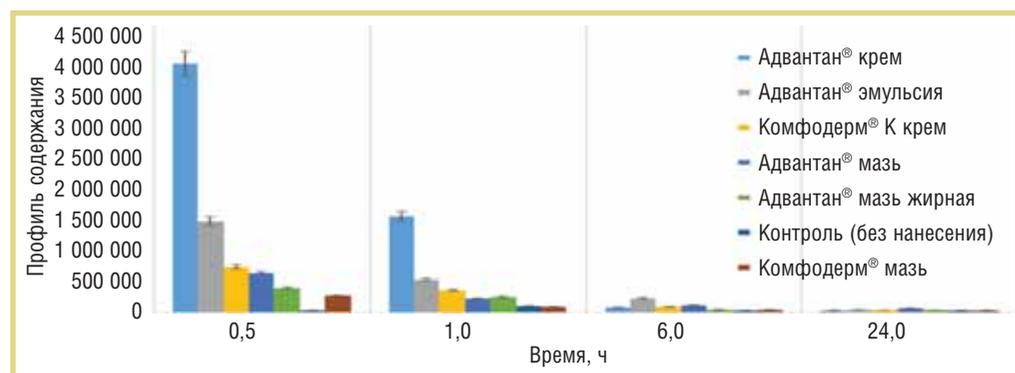


Рис. 11. Профиль содержания действующего компонента МРА в скотч-экстрактах испытуемых препаратов во времени (0,5; 1; 6; 24 ч)

Fig. 11. Content profile of MPA active ingredient in scotch extracts of the test preparation over time (0.5; 1; 6; 24 h)

Таблица 2
МИ и коэффициент МИ в группе испытуемых скотч-проб, рассчитанный как среднее трех значений S(MPP)/S(MPA) на временных точках 0,5; 1 и 6 ч

Table 2
Metabolic index and metabolic index ratio in the scotch test group calculated as the average of three S(MPP)/S(MPA) values at time points 0.5; 1 and 6 hours

Препарат	МИ	Коэффициент МИ
Адвантан® эмульсия 0,1%	0,033	1,0
Адвантан® крем 0,1%	0,060	1,84
Комфодерм® крем К 0,1%	0,053	1,62
Адвантан® мазь 0,1%	0,044	1,35
Адвантан® мазь жирная 0,1%	0,034	1,03
Комфодерм® мазь 0,1%	0,037	1,12

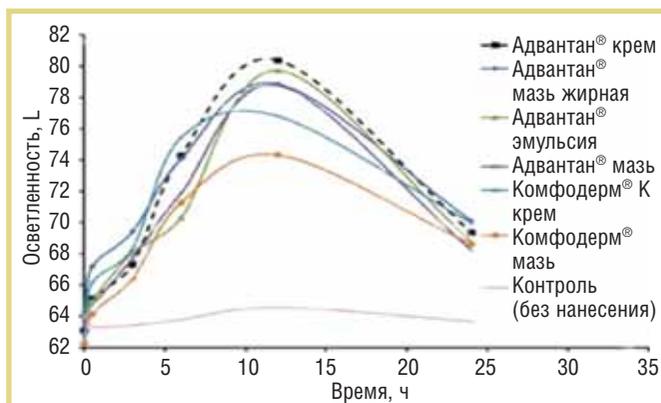


Рис. 12. Динамика осветленности кожных фрагментов мини-свиней после удаления испытуемых препаратов (0–24 ч)

Fig. 12. Dynamics lightness skin fragments mini-pigs after removal of test drugs (0–24 h)

1. Успешно применен *in vitro* метод оценки профиля биологического действия АФИ МРА в МТ с поверхности кожных лоскутов лабораторных животных методом кожного стриппирования и последующего ВЭЖХ-МС-анализа метаболитов для испытуемых мягких форм мазей, кремов и эмульсий, содержащих МРА в эквивалентных дозах.

2. Установлено, что максимальное содержание метаболита 17-МРР соответствует максимальному уровню содержания активного компонента МРА и отражает связь уровня содержания мажорного метаболита с кожной трансформацией МРА. Динамика образования метаболита 17-МРР имеет максимум в интервале времени 0,5–1,0 ч для большинства лекарственных форм.

3. Абсолютный максимум содержания метаболита 17-МРР установлен для препарата Адвантан® крем 0,1%. МИ выше у кремовых форм в сравнении с мазями. При этом для мази Адвантан® этот показатель выше, чем для безводных мазей Адвантан® жирная мазь 0,1% и Комфодерм® мазь 0,1%. Это можно объяснить содержанием в ее составе воды (30%), что делает ее промежуточной формой между кремами и безводными мазями. Наиболее высокое значение МИ получено для препарата Адвантан® крем 0,1%, который превосходит таковой у Комфодерм® К крем (1,84 и 1,62 соответственно).

4. Установлены отличия МИ и профилей содержания метаболита 17-МРР и АФИ МРА для всех испытуемых препаратов, в том числе воспроизведенных (дженериков), профиль которых, исходя из парадигмы разработки воспроизведенных лекарственных средств, в теории должен соответствовать оригинальному. Так, для крема Адвантан® абсолютное содержание действующего вещества МРА и метаболита 17-МРР на временных точках 0,5 и 1 ч превосходили наиболее близкую лекарственную форму дженерика (Комфодерм® К крем) примерно в 5 раз.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А. и др. Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (5): 52–8 [Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A. et al. Peculiarities of external therapy of atopic dermatitis in children: role of methylprednisolone aceponate. *Pediatric pharmacology*. 2014; 11 (5): 52–8 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1165

2. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. *Int J Clin Pract*. 2006; 60 (1): 85–92. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x

3. Zaumseil R.P., Fuhrmann H., Kecskes A. et al. Methylprednisolone aceponate (Advantan) – an effective topical corticoid therapy with few side effects. *Jahrb Dermatol*. 1992; 3: 247–63 (in German).

4. Fritsch P. Clinical experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in eczema. *JDermatolog Treat*. 1992; 3(Suppl.2):17–9. DOI:10.3109/09546639209092768

5. Luger T., Loske K.D., Elsner P. et al. Topical skin therapy with glucocorticoids-therapeutic index. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004; 2 (7): 629–34 (in German). DOI: 10.1046/j.1439-0353.2004.03626.x

6. Волкова Е.Н., Ланге Д.А., Родина Ю.А. и др. Метилпреднизолона ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 8 (5): 97–102 [Volkova E.N., Lange D.A., Rodina Yu.A. et al. The use of methylprednisolone aceponate in the combined treatment of chronic dermatoses: analysis of erroneous applications. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2010; 8 (5): 97–102 (in Russ.)].

7. Blume-Peytavi U., Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(5):508–15. DOI:10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x

8. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Шимановский Н.Л. Опыт применения адвантана в лечении атопического дерматита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2000; 79 (5): 18 [Korotky N.G., Taganov A.V., Shimanovsky N.L. Experience of advantan usage in treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky*. 2000; 79 (5): 18 (in Russ.)].

9. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017; 56 (6): 691–7. DOI: 10.1111/ijd.13485

10. Täuber U. Dermocorticosteroids: Structure, activity, pharmacokinetics. *Eur J Dermatol*. 1994; 6: 3–13.

11. Täuber U. Skin pharmacokinetics of a new topical glucocorticosteroid MPA; in Scott RC, Guy RH, Hadgraft J (eds): Prediction of Percutaneous Penetration. London, IBC Technical Services, 1990; pp. 37–48.

12. Dermatological and Transdermal Formulations. Ed. by Kenneth A. Walters. 2002.

13. Täuber U. Pharmacokinetics and 'bioactivation' of MPA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1994; 3 (Suppl. 1): S23–S31. DOI: 10.1111/j.1468-3083.1994.tb01060.x

14. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47 (2): 198–208. DOI: 10.1067/mjd.2002.124617

15. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19 (7): 614–8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00706.x

16. Peserico A., Städtler G., Sebastian M. et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008; 158 (4): 801–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x

17. Günther, C., Kecskes, A., Staks, T. et al. Percutaneous Absorption of Methylprednisolone Aceponate following Topical Application of Advantan® Lotion on Intact, Inflamed and Stripped Skin of Male Volunteers. *Skin Pharmacol Physiol*. 1998; 11 (1), 35–42. DOI: 10.1159/000029806

18. Loden M, Maibach I (eds.). Treatment of Dry Skin Syndrome: The Art and Science of Moisturizers. Berlin: Springer, 2012.

RESULTS OF COMPARATIVE METABOLIC ANALYSIS OF TOPICAL DRUG FORMULATIONS OF METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE *IN VIVO*

M. Nesterov¹, D. Khvostov², R. Ageldinov¹

¹Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical

and Biological Agency of Russia, Moscow Region, Svetlyye Gory

²V.M. Gorbatov Federal Scientific Center for Food Systems Russian Academy of Sciences, Moscow

Methylprednisolone aceponate (MPA) is the latest glucocorticosteroid molecule developed for topical use, having advantageous ratio of safety and efficacy. Peculiarity of MPA is it's biotransformation after the application when primary MPA is transformed into more active metabolite methylprednisolone 17-propionate (17-MPP). This ensue the definition of metabolic profile – cutaneous concentration of 17-MPP after the application and MPA/17-MPP ratio (metabolic index). After the patent expiration appeared generic MPA drugs which didn't pass through the full cycle of clinical trials. Metabolic profile of these generics and it's equivalence to the original product is unknown. In the frames of this research the detection of MPA and it's active metabolite 17-MPP after the application to the skin of laboratory animals (mini-pigs) was performed via HPLC-MS at several time-points. It was elicited that maximum 17-MPP concentration corresponds to maximum concentration of MPA, thus reflecting the correlation between cutaneous concentration of major metabolite and MPA local transformation. The absolute maximum of 17-MPP concentration and metabolic index was observed for the original drug Advantan® cream 0.1%, overwhelming same parameters for generic cream. This may be the result of differences in vehicles. The elicited metabolic profile differences potentially can question the equivalence of the original drug and generics.

Key words: dermatology, pharmacology, methylprednisolone aceponate, methylprednisolone propionate, Advantan®, referent drug, generic, metabolic profile, metabolic index.

For citation: Nesterov M., Khvostov D., Ageldinov R. Results of comparative metabolic analysis of topical drug formulations of methylprednisolone aceponate *in vivo*. *Vrach*. 2021; 32 (7): 86–92. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-07-15>