

Н. М. Задымова¹, М. В. Потешнова¹, Е. И. Морковин²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И МОРФОЛОГИИ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ КРЕМ ИЛИ МАЗЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет.

² Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Целью данной работы стало сравнительное изучение реологических свойств и морфологии оригинальных и воспроизведенных кремов и мазей для наружного применения, содержащих в качестве действующих веществ метилпреднизолон ацепонат, комбинацию бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфата и клотримазола. Для препаратов при помощи реометра при различных температурах получены кривые течения и вязкости, тиксотропные реограммы, зависимости от частоты модулей упругости и вязкости. Дополнительно проводили микроскопическую оценку морфологии препаратов. Наиболее существенные различия реологических и морфологических свойств выявили между кремами Тридерм и Акридерм ГК или Канизон плюс, мазями Тридерм и Акридерм ГК. Мази Адвантан и Комфодерм относились к различным классам дисперсных систем, в связи с чем их морфология и реологические свойства существенно различались.

Ключевые слова: крем; мазь; реология; топические стероиды; топические антимикробные средства; метилпреднизолон; бетаметазон; гентамицин; клотримазол.

В Российской Федерации зарегистрированы 3 торговых наименования комбинированных препаратов бетаметазон + гентамицин + клотримазол в лекарственных формах мазь или крем для наружного применения: Тридерм (“Шеринг-Плау Лабо Н. В.”, Бельгия), Акридерм ГК (ОАО “Акрихин”, Россия) и Канизон плюс (“Аджи Фармацевтикалз Лтд”, Индия) [1].

Возможная технологическая разница в процессах производства может влиять на качество готового препарата. В этой связи чрезвычайно ценными становятся сведения о физико-химических особенностях готовых лекарственных форм. В частности, проект руководства по качеству и эквивалентности топических лекарственных средств, доступный на сайте Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА), содержит рекомендации по определению микроструктуры и реологических свойств для оценки фармацевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов [2], однако, согласно Общей фармакопейной статье (ОФС) 1.4.1.0008.18 “Мази” (Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд.), перечень методов испытаний мягких лекарственных форм не включает реологические испытания [3]. В то же время доступны сведения о различиях реологических свойств кремов Тридерм, Акридерм ГК и Канизон плюс, подтверждающие необходимость проведения реологических испытаний при разработке воспроизведенных топических препаратов [4]. Таким образом, проведение реологических испытаний может быть необходимым для объективной оценки качества мягких лекарственных форм.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы стало сравнительное изучение реологических

свойств и морфологии широко применяемых топических препаратов, содержащих в качестве действующих веществ метилпреднизолон ацепонат, комбинацию бетаметазона дипропионата, гентамицина сульфата и клотримазола.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили оригинальные и воспроизведенные топические препараты в форме крема или мази от различных производителей. Были исследованы следующие серии препаратов.

Серия 1: кремы Тридерм (“Шеринг-Плау Лабо Н. В.”, Бельгия), Акридерм ГК (ОАО “Акрихин”, Россия) и Канизон плюс (“Аджи Фармацевтикалз Лтд”, Индия), содержащие бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат и клотримазол;

Серия 2: мази Тридерм (“Шеринг-Плау Лабо Н. В.”, Бельгия), Акридерм ГК (ОАО “Акрихин”, Россия), содержащие бетаметазона дипропионат, гентамицина сульфат и клотримазол;

Серия 3: кремы Адвантан (“Байер Хелскэр Мануфэкчуринг”, Италия) и Комфодерм К (ОАО “Акрихин”, Россия), содержащие метилпреднизолон ацепонат;

Серия 4: мази Адвантан (“Байер Хелскэр Мануфэкчуринг”, Италия) и Комфодерм (ОАО “Акрихин”, Россия), содержащие метилпреднизолон ацепонат.

Для определения типа дисперсной системы, к которому относятся тестируемые кремы, исследовали их способность смешиваться с растворителями различной полярности (дистиллированная вода и гептан); помимо этого для каждого из исследуемых препаратов

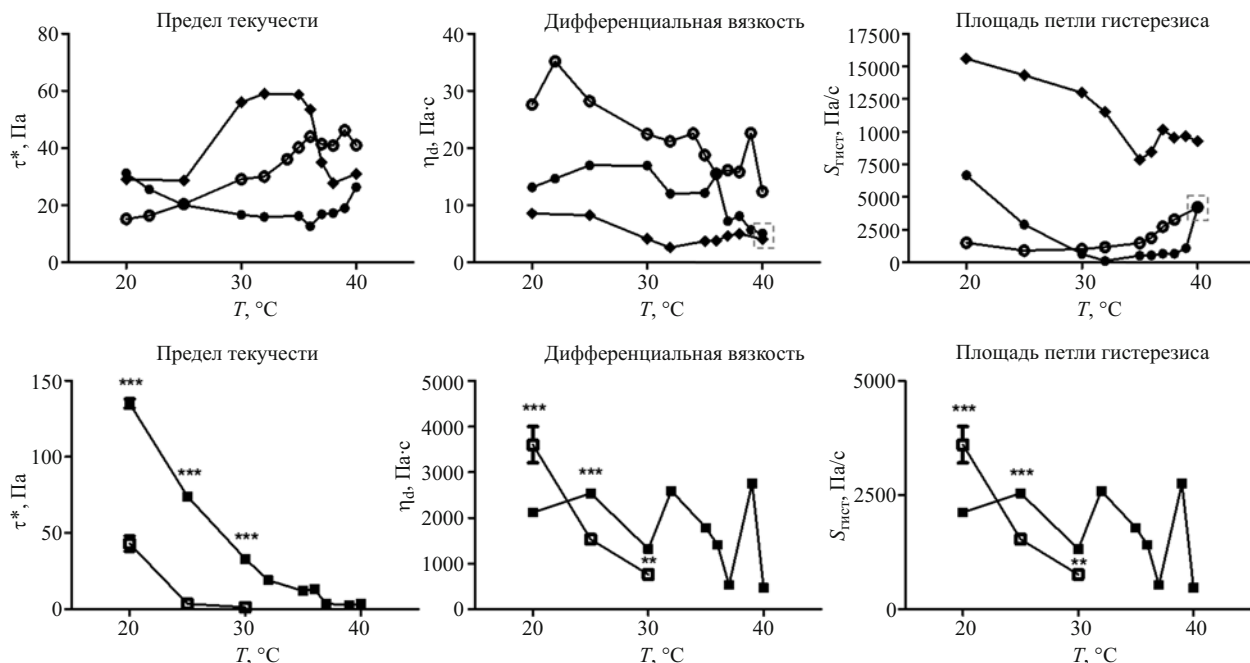


Рис. 1. Зависимость основных реологических показателей кремов Тридерм, Акридерм ГК и Канизон плюс (верхний ряд, ●, ○ и ◆ соответственно) и мазей Тридерм и Акридерм ГК (нижний ряд, ■ и □ соответственно) от температуры. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения; $n = 3$; коэффициент вариации $\leq 6\%$; верхний ряд: $p < 0,001$ при сравнении с показателями, полученными при испытании крема Тридерм, при помощи 2-way ANOVA с поправкой Бонферрони (кроме точек, выделенных пунктирной рамкой); нижний ряд: **, *** $p < 0,01$ и $p < 0,001$ для межгрупповых сравнений при помощи 2-way ANOVA с поправкой Бонферрони.

учитывали соотношение вспомогательных компонентов, заявленное в инструкции по медицинскому применению, способное оказывать существенное влияние

на реологические свойства [5, 6]. Реологические свойства топических препаратов изучали с помощью реометра HAAKE RheoStress 1 (Thermo Fisher Scientific, Германия). Для работы использовали измерительную систему плоскость — плоскость (при расстоянии между плоскостями 0,5 мм); через 3 мин после нанесения исследуемых препаратов на рабочую поверхность их излишки удаляли. Испытания проводили при 20 – 40 °C с использованием системы термостатирования на основе элементов Пельтье. Все тесты проводили в 3 повторностях для каждого из исследуемых препаратов; после проведения измерений образцы удаляли с обеих рабочих поверхностей сначала сухой бумажной салфеткой, потом ватой, смоченной этанолом, после чего рабочие поверхности протирали дистиллированной водой и сушили.

Тиксотропные свойства образцов исследовали в стационарном режиме при линейном возрастании скорости деформации до 200 с^{-1} и ее последующем линейном уменьшении до нуля (в режиме CR), получая кривые течения. Предел текучести определяли при контролируемом напряжении сдвига (режим CS). Для регистрации перехода гель — золь испытания проводили в динамическом режиме при воздействии осциллирующего напряжения сдвига, определяя отношение модулей потерь и накопления (G''/G'). Морфологию эмульсий исследовали методом оптической микроскопии [3, 7], используя микроскоп Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия), снабженный цифровым фотоаппаратом Canon Power Shot A620. Исследуемые препараты наносили тонким слоем на предметное стекло и на-

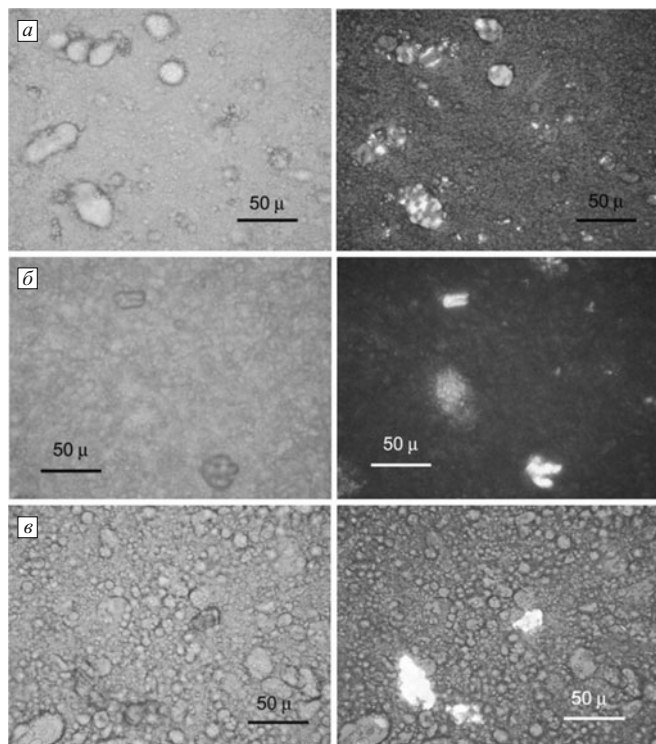


Рис. 2. Репрезентативные микрофотографии образцов кремов Тридерм (а), Акридерм ГК (б) и Канизон плюс (в) в неполяризованном (слева) и поляризованном (справа) свете; 50 μ — 50 мкм.

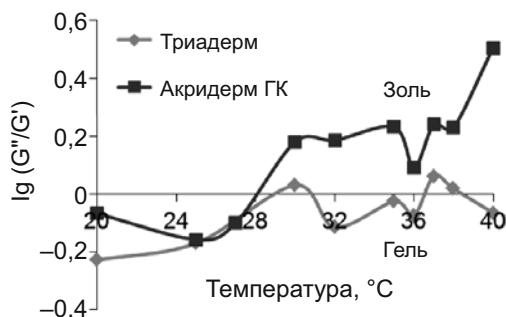


Рис. 3. Зависимости логарифма отношения G''/G' от температуры для мазей Тридерм и Акридерм ГК при амплитуде напряжений $\tau_0 = 3$ Па и частоте 1 Гц (представлены средние арифметические значения; $n = 3$; коэффициент вариации $\leq 6\%$).

крывали покровным стеклом, после чего анализировали образцы в неполяризованном и поляризованном свете при температуре $(22 \pm 1)^\circ\text{C}$. Площадь петель гистерезиса ($S_{\text{гист}}$) и значения основных реологических параметров (предела текучести τ^* , структурной вязкости η_d) рассчитывали при помощи программы HAAKE RheoWin Software, Thermo Fisher Scientific).

Результаты и их обсуждение

Все препараты, изученные в данной работе, обладали типичными реологическими свойствами, свидетельствующими о принадлежности препаратов к коагуляционным пространственным структурам, а именно — наличием предела текучести, уменьшением эффективной вязкости на несколько десятичных порядков с ростом напряжения сдвига (т.е. аномалией вязкости), тиксотропией и упруго-вязким поведением. Кремы Тридерм, Акридерм ГК и Канизон плюс (серия 1), содержащие примерно 57 масс. % воды, относятся к концентрированным эмульсиям масло/вода [8] и обладают перечисленными выше реологическими свойствами. Все 3 препарата легко разбавлялись водой, диспергируясь в ней, но практически не смешивались с неполярным гептаном. Значения предела текучести, дифференциальной вязкости и площади петли гистерезиса препаратов Акридерм ГК и Канизон статистически значимо отличались от соответствующих показателей крема Тридерм ($p < 0,001$ для фактора “препарат” в двухфакторном дисперсионном анализе [2-way analysis of variance, ANOVA] и $p < 0,001$ для межгрупповых сравнений методом 2-way ANOVA с поправкой Бонферрони). В области температур 30–35 °С, охватывающей весь температурный диапазон кожи человека, у крема Тридерм отметили наименьшие значения предела текучести, свидетельствующие о менее прочной коагуляционной структуре в сравнении с другими препаратами из данной серии (рис. 1). Это является возможным преимуществом крема Тридерм по сравнению с дженериками, поскольку позволяет прогнозировать более эффективное высвобождение лекарственных веществ из менее структурированной матрицы [5].

При микроскопии образцов выявили, что наиболее грубодисперсная система была характерна для крема

Канизон плюс (рис. 2). В высокодисперсном креме Акридерм ГК обнаружили наличие кристаллов размером 20–30 мкм, которые могут быть результатом кристаллизации клотримазола. Подобное явление может приводить к снижению эффективности препарата. В высокодисперсном креме Тридерм признаков кристаллизации действующих веществ не отметили.

Мази Тридерм и Акридерм ГК, в которых отсутствует вода, представляют собой дисперсии твердого парафина в неполярной жидкой среде. При 30–35 °С мазь Тридерм сохраняла коагуляционную структуру, обладающую упруго-вязкими свойствами и оптимальными значениями предела текучести. При 28 °С мазь Акридерм ГК переходила из геля в золь, становясь неструктурированной жидкостью (рис. 3); это означает, что при температуре 30–36 °С может происходить избыточное выделение действующих веществ и, как следствие, ускоренная элиминация мази с наружных покровов. Помимо этого, данное явление может снижать удобство применения мази, в частности, препарат может стекать с поверхности кожи и пачкать одежду [5]. Как и в предыдущей серии, морфология препаратов различалась: дисперсность препарата Тридерм была выше, размер кристаллических зародышей не превышал 15 мкм. Мазь Акридерм ГК содержала сравнительно крупные кристаллы (до 100 мкм). Известно, что чем меньше размер частиц, тем больше их химический потенциал и тем выше растворимость [9]. Поэтому можно предположить, что выделение клотримазола из мази Тридерм, в которой он находится в ультрадисперсном состоянии, будет более эффективным, чем из мази Акридерм ГК, где данное действующее вещество присутствует в виде достаточно крупных кристаллов. Такое различие в морфологической структуре препаратов обычно обусловлено разным качеством исходной фармацевтической субстанции.

Кремы Адвантан и Комфодерм К (серия 3) содержат примерно 58 масс. % воды и представляют собой эмульсии масло/вода. При температурах 30–36 °С они представляют собой эмульгели, которым присущи вышеперечисленные типичные реологические свойства. Основные реологические показатели данных лекарственных форм препаратов существенно не различались (рис. 4). Мази Адвантан и Комфодерм (серия 4) относятся к разным классам дисперсных систем несмотря на то, что они представляют собой соответственно оригинальный и воспроизведенный препараты: мазь Адвантан — концентрированная эмульсия вода/масло, а мазь Комфодерм, не содержащая полярных растворителей — дисперсия твердого парафина в неполярной жидкой среде. В связи с этим возникли существенные различия в реологических свойствах (рис. 4) и морфологии препаратов. У препаратов серии Адвантан в обеих лекарственных формах предел текучести, дифференциальная вязкость и площадь петель гистерезиса статистически значимо отличались от соответствующих показателей препаратов серии Комфодерм ($p < 0,0001$ для фактора “препарат” в 2-way ANOVA). При 39,5 °С у мази Комфодерм происходил

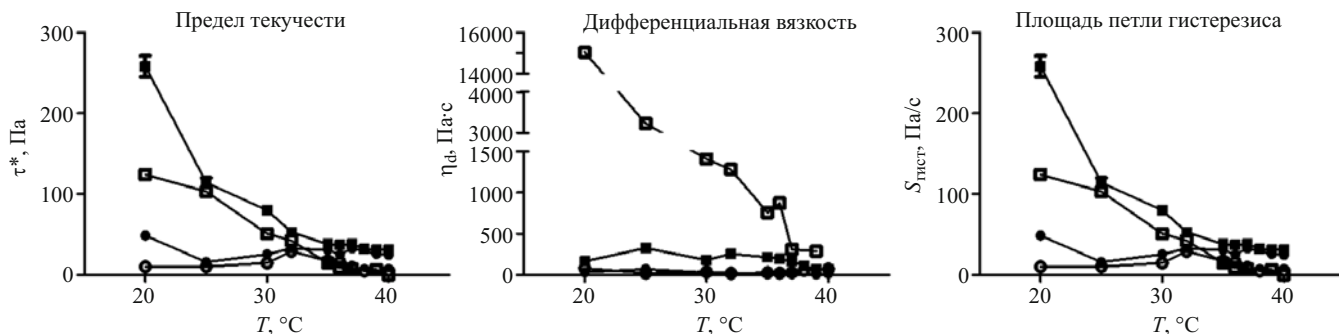


Рис. 4. Зависимость основных реологических показателей препаратов Адвантан (● — крем, ■ — мазь) и Комфодерм К (○ — крем, □ — мазь) от температуры. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения; $n = 3$; коэффициент вариации $\leq 6\%$; различия между показателями для препаратов серий Адвантан и Комфодерм в соответствующих лекарственных формах статистически значимы при $p < 0,0001$ (для фактора “препарат” в 2-way ANOVA).

фазовый переход из геля в золь, который может приводить к изменению фармакокинетики препарата у лиц с повышенной температурой тела. Фазового перехода из геля в золь при испытаниях мази Адвантан не наблюдали.

Морфология исследуемых препаратов в целом соответствовала требованиям. Препараты Канизон плюс, Акридерм ГК, Комфодерм отличались более грубой дисперсией компонентов, которая может приводить к ухудшению распределения и снижению их эффективности. При микроскопии указанных препаратов отмечали признаки кристаллизации действующих веществ, которых не наблюдали при исследовании оригинальных препаратов, что может быть следствием более высокого качества фармацевтической субстанции, использованной при изготовлении препаратов Тридерм и Адвантан, однако размер частиц соответствовал критериям, указанным в ОФС 1.4.1.0008.18 и не превышал 100 мкм [3]. В то же время в указанной ОФС не описаны требования к реологическим свойствам препаратов и не охарактеризованы методы соответствующих испытаний (за исключением субъективных критериев — органолептических свойств и видимых признаков физической нестабильности, критериями которой являются агрегация частиц, фазовое расслоение и коагуляция). Вместе с тем существует ОФС 1.2.1.0015.15 [10], в соответствии с которой проводили данную работу. В этой ОФС перечислены методы определения реологических свойств лекарственных средств, которые упомянуты и в проекте руководства ЕМА по качеству и эквивалентности топических лекарственных средств [2]. Наиболее существенные различия реологических и морфологических свойств выявили между кремами Тридерм (оригинальный препарат) и Акридерм ГК или Канизон плюс (воспроизведенные препараты), мазями Тридерм (оригинальный препарат) и Акридерм ГК (воспроизведенный препарат), а также мазями Адвантан и Комфодерм. Оригинальные препараты Тридерм и Адвантан в режиме динамических испытаний не претерпевали фазового перехода из геля в золь и быстрее восстанавливали коагуляционную структуру; у воспроизведенных препаратов — мазей Акридерм ГК, и Комфодерм —

отмечали фазовые переходы из геля в золь при температурах кожи человека. Подобные различия в реологических свойствах могут приводить к снижению удобства применения воспроизведенных препаратов и уменьшению их фармакодинамической эффективности, которое может быть обусловлено изменением распределения действующих веществ по поверхности кожи.

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО “Байер”.

Статья подготовлена ООО “Статэндокс” при финансовой поддержке АО “Байер”.

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов и свою независимость при подготовке содержания статьи, пересмотрах статьи и формировании выводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс], URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата доступа: 20.02.2019).
2. European Medicines Agency. *Draft Guideline on quality and equivalence of topical products EMA/CHMP/QWP/708282/2018* [электронный ресурс], URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products-en.pdf> (дата доступа: 18.12.2019).
3. *Общая фармакопейная статья 1.4.1.0008.18 Мази*, Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд., т. 2 (2018).
4. Е. И. Молохова, Ю. В. Сорокина, *Антибиот. химиотер.*, **59**(5), 6 (2014).
5. Н. М. Задымова, *Коллоид. ж.*, **75**(5), 543 – 556 (2013).
6. С. Nagelreiter, Е. Kratochvilova, С. Valenta, *Int. J. Pharm.*, **478**(2), 429 – 438 (2015).
7. *Общая фармакопейная статья 1.2.1.0009.15 Оптическая микроскопия*, Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд., т. 1, Москва (2018).
8. С. Р. Деркач, *Реология эмульсий: очерки по коллоидной химии*, Наука, Санкт-Петербург (2012).
9. Е. Д. Щукин, А. В. Перцов, Е. А. Амелина, *Коллоид. химия*, Высшая школа, Москва (2007).
10. *Общая фармакопейная статья 1.2.1.0015.15 Вязкость*, Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд., т. 1, Москва (2018).

Поступила 03.07.19

COMPARATIVE STUDY OF THE RHEOLOGY AND MORPHOLOGY OF TOPICAL MEDICATIONS FORMULATED AS CREAMS OR OINTMENTS FOR EXTERNAL APPLICATION

N. M. Zadymova¹, M. V. Poteshnova¹, and E. I. Morkovin²

¹ Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow GSP-1, 1199911 Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

This work was aimed at comparative study of the rheology and morphology of referent and generic creams and ointments for cutaneous use, containing methylprednisolone acetate or combinations of betamethasone, gentamicin, and clotrimazole. The flow rheometry at different temperatures was used to measure the viscosity curves of both formulations, thixotropic rheograms, and frequency dependences of the elastic and viscosity moduli. The morphology of samples was studied by optical microscopy. The most significant differences in rheological and morphological properties were found between the creams of Triderm, Akriderm GC, and Canison Plus and between the ointments of Triderm and Akriderm GC. The ointments of Advantan and Comfoderm were found to belong to different classes of phase dispersion, resulting in significantly different morphology and rheology characteristics.

Keywords: cream; ointment; rheology; topical steroids; topical antimicrobials; methylprednisolone; betamethasone; gentamicin; clotrimazole.