

УДК 615.454.1.122

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГЕЛЯ С ЦИКЛОФЕРОНОМ И МАСЛОМ ОБЛЕПИХИ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО РУБЦЕВАНИЯ****THE COMPOSITION OF THE GEL FOR THE PREVENTION OF SCARRING  
WITH CYCLOFERON AND SEA BUCKTHORN OIL ARE DEVELOPMENT****A.В. Майорова <sup>1</sup>, Р.М. Гаджиева <sup>1</sup>, К.Н. Корянова <sup>2</sup>  
A.V. Majorova <sup>1</sup>, R.M. Gadjeva <sup>1</sup>, K.N. Koryanova <sup>2</sup>**<sup>1)</sup> *Российский университет дружбы народов**Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3*<sup>2)</sup> *Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России  
Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11*<sup>1)</sup> *Peoples Friendship University of Russia**117198, Moscow, Miklucho-Maklaja St., 21, building 3*<sup>2)</sup> *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute- branch of Volgograd State Medical University  
Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11**E-mail: medesta@yandex.ru, roza270565@mail.ru*

**Ключевые слова:** гели, циклоферон, масло облепиховое, профилактика рубцов, ксантановая камедь, полисорбат-20.

**Key words:** gels, cycloferon, sea buckthorn oil, prevention of scarring, xanthan gum, polysorbate-20.

**Аннотация.** Целью настоящего исследования являлась разработка состава противорубцового геля с циклофероном и маслом облепихи. Проведено сравнительное исследование выбора оптимального гелеобразователя из испытуемых натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, ксантановая камедь. Кроме того, проведен выбор эмульгатора (для исследования использованы полисорбат-20, кремофор EL ®, цетарег-20). Для исследования использовались физико-химические методы определения стабильности, в том числе тесты для оценки термо- и коллоидной стабильности. На основании полученных результатов предложены гелеобразователь ксантановая камедь и эмульгатор полисорбат-20.

**Resume.** The purpose of study was to develop a composition of the anti-scar gel with cycloferon in concentration 5% and sea buckthorn oil in concentration 5%. A comparative study of the optimal gelling agent among sodium carboxymethylcellulose 2%, methylcellulose 2%, xanthan gum 2% with glycerol edition was carried out. Furthermore, the choice of emulsifier (used for research Polysorbate-20, cremophor EL ®, cetearate-20 oil in concentration 1%) was carried out. The physico-chemical methods of determining stability, including tests to assess the thermal and colloidal stability were used for optimal base and emulsifier research. Gelling agent xanthan gum and emulsifier polysorbate-20 on the based on the obtained results were proposed.

## Введение

Данные литературы свидетельствуют о том, что профилактика образования патологического рубца возможна. Отмечено, что ускоренная эпителизация является обязательным фактором для предотвращения образования рубцов, а замедленная (свыше 10–14 дней) значительно увеличивает частоту гипертрофического рубцевания. Имеются сведения, что предпосылки для формирования рубца возникают на второй и третьей стадиях раневого процесса, соответственно фазах грануляции и ремоделирования [Галлямова, Кардашова, 2009].

На 3-ей стадии раневого процесса рекомендованы к применению наружные лекарственные средства для улучшения обменных процессов и регенерации тканей, антиоксиданты, противовоспалительные препараты [Деримедведь и др., 2002]. Это витамины, нестероидные анаболические средства, иммуномодуляторы, биогенные стимуляторы, неспецифические стимуляторы регенерации (масло облепихи, масло шиповника, актовегин, апилак, солкосерил и др.) [Регистр лекарственных средств (РЛС), 2014].

Использование индукторов интерферона, в частности отечественного препарата «Циклоферон», представляет интерес исходя из того, что доказана эффективность циклоферона и как иммуно-



модулятора, и как препарата, положительно влияющего на тканевое дыхание, стимулирующего репарацию тканей в условиях гипоксии. Препарат оказывает ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов, стимулирует продукцию противовоспалительного цитокина, что еще раз подчеркивает целесообразность его применения в терапии рубцов, так как хроническое воспаление является стимулирующим фактором роста келоидов. Кроме того, имеются данные о перспективности использования для профилактики и лечения рубцов индукторов интерферона [Жидкова, 2014].

Исходя из специфики течения раневого процесса, способствовать профилактике образования рубца будут мази комплексного состава, обладающие противовоспалительным, антиоксидантным, иммуностимулирующим, ранозаживляющим действием, позволяющие оказывать сочетанное действие на все звенья процесса заживления раны.

### Цель

Целью настоящего исследования явилась разработка состава геля для профилактики рубцов с циклофероном и маслом облепихи.

### Материалы и методы исследования

В работе использовалась субстанция циклоферон (ФСП 42-9316-08, ЗАО «Полисан», г. Санкт-Петербург), облепиховое масло Р №001841/01-2002 (ООО «Янтарное», Россия, Алтайский край, с. Шульгинка), метилцеллюлоза МЦ-8 (ТУ 2231-107-05742755-96), натрий-КМЦ (НД 42-11281-00), ксантановая камедь (Ph.Eur. 01/2008: 1277 cor. 6.0.), полисорбат-20 (Ph.Eur. 01/2008:0426), кремофор EL ® (CAS 61791-12-6 BASF Corp.), цетеарет-20 (CAS 68439-49-6).

Определение термостабильности и коллоидной стабильности проводили в соответствии с ГОСТ 29188.3-91. При нагревании 10.0 геля в хорошо закрытой пробирке в термостате при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение суток (24 часа) не должно быть расслоений (отсутствие коагуляции, уплотнения, помутнения, разжижения). При замораживании навески геля в пробирке до  $-20^\circ\text{C}$  и последующем постепенном оттаивании при комнатной температуре не должно быть расслоений.

### Результаты и их обсуждение

Процесс регенерации стимулирует группа масляных препаратов, содержащих ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, каротиноиды, токоферолы, витамины группы В, С, Р (вещество флавоноидной природы) и др.: масло шиповника, масло облепихи, каротолин [Регистр лекарственных средств (РЛС), 2014]. На основании данных о фармакологической активности нами было выбрано масло облепихи, известное как репаративное средство.

Основные требования к мазям предполагают не только подбор фармакологически активных веществ, но и выбор соответствующей мазевой основы. На этой стадии раневого процесса не применяют мази, обладающие сильными осмотическими свойствами. Большая часть составов для лечения рубцов представлена гелями на основе полимеров: полисилоксанов, карбомера и др., которые увлажняют очаг воспаления, защищают рану от пересыхания [Деримедведь Л.В. и др., 2002; Кремы, мази, гели от рубцов и шрамов, 2014].

Проведенные ранее исследования показали очевидность выбора для составов разработанных гелей в качестве действующих компонентов индуктора интерферона – циклоферона 5% [Жидкова, 2014] и неспецифического стимулятора репарации – масла облепихи 10% (с учетом концентрации в препарате «Олазоль») [Регистр лекарственных средств (РЛС), 2014].

В качестве основ для проведения исследования были выбраны, исходя из предварительной совместимости с циклофероном: гели метилцеллюлозы 2%, натрий-карбоксиметилцеллюлозы 2%, ксантановой камеди 2% с добавлением глицерина в концентрации 5% для всех составов. Предварительно были проведены исследования стабильности составов после введения масла непосредственно в гелевые основы без использования эмульгаторов. Все образцы после приготовления представляли собой стабильные однородные гели ярко-оранжевого цвета, легко распределяющиеся на коже. Далее проводили визуальное наблюдение за образцами через 24 часа и через неделю и отмечали произошедшие изменения. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как следует из данных таблицы, образцы расслаивались после непродолжительного хранения. Для увеличения стабильности составов была исследована возможность использования эмульгаторов. Масло облепихи содержит каротиноиды – вещества неустойчивые и разрушающиеся под действием различных факторов внешней среды (света, температуры).

Поэтому для стабилизации эмульсии были выбраны эмульгаторы, представляющие собой при комнатной температуре жидкости или легкоплавкие твердые вещества (полисорбат-20, кремофор EL ®, цетеарет-20) в количестве 1% от общей массы геля. Далее проводили контроль образцов через



24 часа и через неделю хранения при комнатной температуре отмечали визуально произошедшие изменения. Результаты исследования представлены в таблицах 2–3.

Таблица 1  
Table. 1

**Характеристика стабильности образцов гелей с циклофероном и маслом облепихи без эмульгатора**  
**The stability samples of gels with cycloferon and sea buckthorn oil without the emulsifier**

Состав	Характеристика	
	Через 24 часа после приготовления	Через неделю после приготовления
Натрий – КМЦ 2%	Стабилен, однороден	Расслоение эмульсии
МЦ-8 2%	Стабилен, однороден	Расслоение эмульсии
Ксантановая камедь 2%	Стабилен, однороден	Расслоение эмульсии

Таблица 2  
Table. 2

**Характеристика стабильности образцов гелей с циклофероном и маслом облепихи с эмульгаторами через 24 часа после приготовления**  
**The stability samples of gels with cycloferon and sea buckthorn oil with emulsifiers 24 hours after preparation**

Полисорбат-20	Кремофор EL®	Цетеарет-20
Гель натрий-КМЦ		
Стабилен, однороден	Стабилен, однороден	Стабилен, однороден
Гель МЦ-8		
Стабилен, однороден	Стабилен, однороден	Стабилен, однороден
Гель ксантановой камеди		
Стабилен, однороден	Стабилен, однороден	Стабилен, однороден

Таблица 3  
Table. 3

**Характеристика стабильности образцов гелей с циклофероном маслом облепихи с эмульгаторами через 7 дней после приготовления**  
**The stability samples of gels with cycloferon and sea buckthorn oil with emulsifiers 7 days after preparation**

Полисорбат-20	Кремофор EL®	Цетеарет-20
Гель натрий-КМЦ		
Стабилен, однороден	Расслоение эмульсии	Расслоение эмульсии
Гель МЦ-8		
Стабилен, однороден	Расслоение эмульсии	Расслоение эмульсии
Гель ксантановой камеди		
Стабилен, однороден	Стабилен, однороден	Стабилен, однороден

Таблица 4  
Table. 4

**Результаты исследования термо- и коллоидной стабильности гелей с облепиховым маслом**  
**The thermal and colloidal stability of the gel with cycloferon and sea buckthorn oil study results**

Испытуемые образцы	Коллоидная стабильность	Термостабильность	
		Нагревание	Замораживание
Гель МЦ-8, эмульгатор полисорбат-20	–	–	+
Гель натрий-КМЦ, эмульгатор полисорбат-20	–	–	+
Гель ксантановой камеди, эмульгатор полисорбат-20	+	+	+
Гель ксантановой камеди, эмульгатор кремофор	+	+	–
Гель ксантановой камеди, эмульгатор цетеарет-20	+	+	–



Образцы, оставшиеся стабильными после хранения в течение недели, подвергали испытаниям на термо- и коллоидную стабильность. Использовали дополнительный тест на испытание термо-стабильности – замораживание. При замораживании навески геля в пробирке до  $-20^{\circ}\text{C}$  и последующем постепенном оттаивании при комнатной температуре не должно быть расслоений. Результаты исследования представлены в таблице 4. Как следует из этой таблицы, критериям соответствовал гель на основе ксантановой камеди с использованием эмульгатора полисорбат-20.

### Выводы

Таким образом, для состава геля для профилактики рубцов на основании экспериментальных исследований в качестве гелеобразователя рекомендуется ксантановая камедь, а эмульгатора – полисорбат-20.

### Список литературы References

- Галлямова Ю.А., Кардашова З.З., 2009. Гипертрофические и келоидные рубцы. Лечащий врач, 10.  
Gallyamova Yu.A., Kardashova Z.Z., 2009. Gipertroficheskie i keloidnye rubcy [Hypertrophic and keloidny hems]. Lechashchij vrach, 10. (in Russian)
- Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Загорий Г.В., Гуторов С.А., 2002. Рациональное применение мазей. Провизор. 1: 20–22.  
Derimedved' L.V., Percev I.M., Zagorij G.V., Gutorov S.A., 2002. Racional'noe primenenie mazej [Rational use of ointments]. Provizor. 1: 20–22. (in Russian)
- Жидкова Ю.Ю. 2014. Разработка состава и фармакотехнологические исследования композитных гелей для профилактики гипертрофических и келоидных рубцов: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. Пятигорск, 24.  
Zhidkova J.J. 2014. Razrabotka sostava i farmakotekhnologicheskie issledovanija kompozitnyh gelej dlja profilaktiki gipertroficheskikh i keloidnyh rubcov [Development of structure and farmakotekhnologicheskyy researches of composite gels for prevention hypertrophic and the keloidnykh of hems]: Abstract. dis. ... doc. farm. sciences. Pjatigorsk, 24. (in Russian)
- Кремы, мази, гели от рубцов и шрамов. 2014. Пластическая хирургия. Косметология. Анти-эйдж: официальный сайт URL: <http://www.tecrussia.ru>. (9 сентября 2014).
- Kremy, mazi, geli ot rubcov i shramov [Creams, ointments, gels from hems and scars]. 2014. Plasticheskaya hirurgiya. Kosmetologiya. Anti-ehjdzh: oficial'nyj sajt URL: <http://www.tecrussia.ru>. (9 sentyabrya 2014). (in Russian)
- Регистр лекарственных средств (РЛС), 2014. URL: <http://www.rlsnet.ru>. (9 сентября 2014).
- Registr lekarstvennyh sredstv (RLS) [Register of Medicines (RM)], 2014. URL: <http://www.rlsnet.ru>. (9 sentyabrya 2014). (in Russian)