

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 ¹, Р.М. Гаджиева ¹, К.Н. Корянова ²
A.V. Majorova ¹, R.M. Gadjeva ¹, K.N. Koryanova ²**¹⁾ *Российский университет дружбы народов**Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3*²⁾ *Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России
Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11*¹⁾ *Peoples Friendship University of Russia**117198, Moscow, Miklucho-Maklaja St., 21, building 3*²⁾ *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°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°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)