

## ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА АНТИРУБЦОВОГО КРЕМА С ВЕРАПАМИЛОМ

С. В. Скальский<sup>1</sup>, М. А. Огай<sup>1</sup>, Т. Ф. Соколова<sup>1</sup>, Е. А. Лукша<sup>1</sup>, А. И. Сливкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 27.09.2016 г.

**Аннотация.** Разработан антирубцовый крем, содержащий в качестве базового компонента верапамил, сопутствующего - димексид, в качестве основы выбраны вода-вазелин-ланолин в определенном соотношении. Крем предназначен для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. На основании результатов технологических и биофармацевтических исследований был осуществлен выбор наиболее оптимальной концентрации верапамила и предпочтительной основы крема. Патогенетически обоснованный состав позволяет использовать его на всех этапах медицинской реабилитации больных, перенесших ожоговую травму для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

**Ключевые слова:** антирубцовый, верапамил, димексид, гипертрофический рубец, келоидный рубец, крем

**Abstract.** Developed antiscar cream containing as the basic component of the verapamil-associated - dimexide, as the basis of the selected water-vaseline-lanolin in a specific ratio. The cream is designed for the prevention and treatment of hypertrophic and keloid scars. Based on the results of the technological and biopharmaceutical studies were carried out to select the most optimal concentration of verapamil and the preferred basis of the cream. Pathogenesis-based composition allows it to be used at all stages of medical rehabilitation of patients with burn injury for the prevention and treatment of hypertrophic and keloid scars.

**Keywords:** antiscar, verapamil, dimexide, hypertrophic scar, keloid scar cream

Образование рубцов как следствие ожоговой травмы происходит достаточно часто и поиск новых способов лечения и профилактики келоидных рубцов продолжают оставаться одной из сложнейших и нерешенных медико-социальных проблем [1-3]. Известен способ консервативного лечения пострадавших вследствие ожоговой травмы по поводу образования келоидных и гипертрофических рубцов путем непосредственной инъекции раствора верапамила [4-6]. Авторы публикаций отмечают выраженную способность верапамила к рассасыванию патологических рубцов при инъекционном способе введения препарата в ткани рубца, но существенным недостатком методики считают чрезмерную болезненность процедуры, неравномерность воздействия лекарственного

средства на рубцовую и перифокальные ткани, опасность развития резорбтивных эффектов препарата, нарушения микроциркуляции и трофики тканей вследствие тугой инфильтрации вводимым раствором. Эти обстоятельства послужили основанием для разработки трансдермальной лекарственной формы, содержащей верапамил – антирубцового крема.

Целью работы явилась разработка антирубцового крема, содержащего верапамил, с обоснованием выбора компонентов для противорубцовой композиции и проведением технологических исследований по определению оптимального состава крема.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве модельной лекарственной формы для местного применения пациентам с гипертро-

© Скальский С. В., Огай М. А., Соколова Т. Ф., Лукша Е. А., Сливкин А. И., 2017

фическими/келоидными рубцами был разработан антирубцовый крем. Основным действующим веществом в оригинальном креме является БМКК верапамил, обладающий выраженным фармакологическим эффектом в отношении избыточной продукции заместительной соединительной ткани. Было подготовлено 5 смесей, содержащих различные количественные комбинации компонентов антирубцового крема: верапамил, ланолина, вазелина, димексида. Проведен диализ каждой смеси через полупроницаемую мембрану с отбором диализата для дальнейших исследований. На образец модели биологической мембраны [7] наносили слой разработанного антирубцового крема толщиной 1.0 – 1.5 мм площадью 25 см<sup>2</sup> (5см\*5см), общей массой 0.1 г. Полученную конструкцию закрепляли в держателе и погружали в химический стакан с 50.0 мл воды очищенной. Перемешивание вели на магнитной мешалке при скорости перемешивания приемного раствора 80 ± 1 об / мин. В ходе эксперимента систему термостатировали при температуре 37° ± 1 °С. Через заданные промежутки времени из стакана отбирали пробы в количестве 1 мл, восполняя объем водой очищенной. В отобранной пробе определяли содержание верапамила методом обращенно-фазовой ВЭЖХ высокого давления. Разделение диализата выполнено на жидкостном хроматографе " Shimadzu LC-20 Prominence " со спектрофотометрическим детектором (Я=254 нм) в изократическом режиме в следующих условиях:

- аналитическая колонка, заполненная сорбентом PerfectSil 300 ODS C<sub>18</sub>,
- 4.6 x 250 мм, с размером частиц 5 мкм;
- состав подвижной фазы: ацетонитрил – 0.1 % водный раствор кислоты фосфорной в соотношении 50:50;
- детектирование при длине волны 254 нм;
- температура колонки - комнатная;
- скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин;
- объем вводимой пробы 20 мкл.

Расчет данных производили с использованием программного обеспечения LC Solutions.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор верапамила в качестве основного действующего вещества антирубцового крема базируется на экспериментальных доказательствах наличия у БМКК верапамила фармакологического эффекта предотвращения избыточного формирования заместительной соединительной ткани. Ранее нами доказана оптимизация функций фи-

бробластов и образования соединительной ткани под действием верапамила, универсальность его действия на молекулярные механизмы активации перитонеальных фибробластов крысы и дермальных фибробластов человека, что и явилось патогенетическим обоснованием целесообразности использования верапамила как средства профилактики и лечения послеожоговых гипертрофических и келоидных рубцов. Полученный экспериментальный материал послужил основанием для создания новой лекарственной формы для местного применения – антирубцового крема с верапамиллом.

Известно, что скорость высвобождения лекарственного вещества и, следовательно, фармакологический эффект крема зависит от удачного сочетания лекарственных веществ и мазевой основы. Были исследованы следующие составы основ:

Вода-вазелин-эмульгатор T<sub>2</sub> в соотношении (30-60-10)

1. Вода-вазелин-ланолин (30-60-10)
2. Стеарин-вазелиновое масло-карбонат натрия-карбонат калия-вода (10-1.5-1-0.5-70)
3. Воск-спермацет-ланолин-персиковое масло-вода (1-1-2-8-10)

Установлено, что основа вода-вазелин-ланолин в соотношении 30:60:10 обеспечивает оптимальную скорость и полноту высвобождения входящих в ее состав лекарственных веществ. Вазелин в количестве 11-19 мас. % не изменяет скорость высвобождения верапамила из крема, менее 11 мас. % не обеспечивает должной консистенции, а более 19 мас. % увеличивает прочность связи верапамила с основой.

Введение в рецептуру ланолина в количестве 40-60 мас. % обеспечивает оптимальное высвобождение верапамила из крема, менее 40 мас. % - не позволяет обеспечить необходимую влагоемкость крема, а введение ланолина больше 60 мас. % уменьшает отдачу верапамила в ткани. В тех же интервалах ланолин является структурообразователем, смягчителем, повышающим влагоемкость компонентов крема.

В качестве консервирующего, противовоспалительного, антимикробного и противоотечного компонента, а также для повышения пенетрирующей способности крема в состав введен димексид в количестве 4-6 мас. %. Содержание его ниже 4 мас. % не обеспечивает пенетрирующего эффекта, надлежащей консистенции крема, снижается противовоспалительная, антимикробная активность димексида. Содержание димексида больше

6 мас. % повышает токсичность и ухудшает структуру крема, так как димексид, будучи сильным пенетратором, вызывает всасывание через кожу компонентов основы.

Предлагаемая основа антирубцового крема с верапамилом полностью "копирует" состав кожного жира по водно-жировому балансу и может служить активным проводником препарата через кожу в ткань рубца.

Для определения степени «отдачи» действующего вещества – верапамила, исследовали различные количественные комбинации данного лекарственного средства и ланолина, вазелина, димексида. Для экспериментальной проверки было подготовлено 5 смесей, содержащих различные количественные комбинации (композиции) компонентов антирубцового крема (табл.1).

Проведен диализ каждой смеси через полупроницаемую мембрану с отбором диализата и определением в нем количества верапамила методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления в изократическом режиме. Количественное содержание определяли с использованием в качестве стандартного образца субстанции верапамила гидрохлорида. В расчетах использовали показатель величины доминирующего пика с временем удерживания  $t_r$  4.44±0.2 min. Показатели диодно-матричного детектора для вещества с  $t_r$  4.44 min: UV  $\lambda_{max1}$  228 nm,  $\lambda_{max2}$  278 nm,  $\lambda_{min}$  250 nm – соответствуют стандартному образцу верапамила гидрохлорида [8] (рис. 1).

Величины площадей доминирующих пиков ВЭЖХ хроматограмм при исследовании различных концентраций стандартного образца верапамила гидрохлорида в растворе приведены в таблице 2.

Для проведения вычислений строили калибровочный график зависимости величины площади пика от концентрации верапамила гидрохлорида в водном растворе в диапазоне от 0.0025 до 0.5 %.

График зависимости описывается формулой:  $y = 70316067x - 155480$  (рис.). Коэффициент корре-

кции  $r=0.996$  свидетельствует о высокой линейной связи между показателем площади пика и концентрацией верапамила гидрохлорида в растворе.

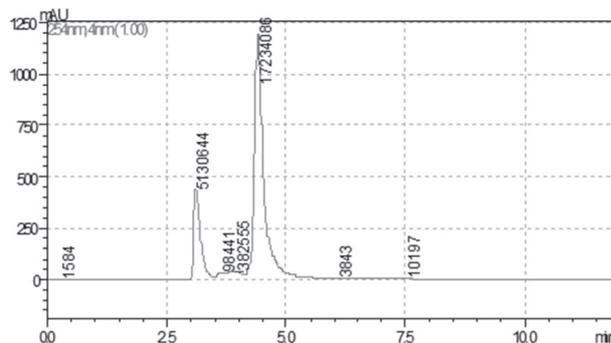


Рис. 1. ВЭЖХ хроматограмма раствора стандартного образца верапамила гидрохлорида

Таблица 2.

Зависимость площади пика от концентрации стандартного образца верапамила гидрохлорида в растворе

Концентрация верапамила в растворе, %	Площадь пика, mAU•min
0.0025	602246
0.03	2484379
0.05	3299295
0.075	5146793
0.1	6158436
0.125	7956231
0.15	10195628
0.2	13489625
0.25	17234088
0.3	21569874
0.4	29302684
0.5	34159775

Согласно проведенным исследованиям образцов смесей с различными количественными комбинациями компонентов антирубцового крема содержание верапамила в диализатах образцов колебалось от 0.01% до 0.05% (табл. 3). Наибольший процент высвобождения данного лекарственного средства из состава антирубцового крема регистрировался в образце № 3, а также в образцах № 2, № 4. Концентрация верапамила в диализатах смеси № 3 превосходила аналогичные в смесях № 1 в 4.7 раза, № 2 – в 1.3 раза, № 4 – 1.05 раза, № 5 – в 4.2 раза.

Таблица 1.

Количественные комбинации компонентов антирубцового крема в 5 экспериментальных смесях.

Компоненты	Смесь (содержание вещества, мас. %)				
	1	2	3	4	5
Ланолин безводный	30	40	50	60	70
Вазелин	23	19	15	11	7
Димексид	7	6	5	4	3
0.25 % раствора верапамила гидрохлорида	40	35	30	25	20
Всего:	100	100	100	100	100

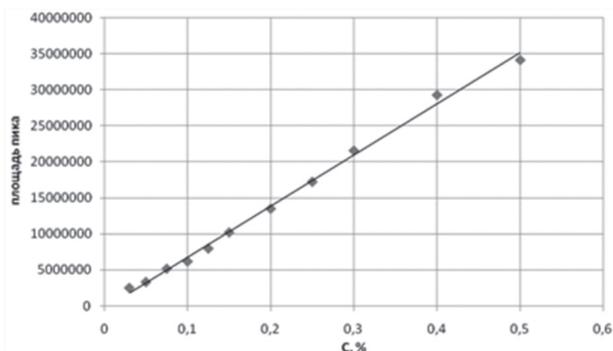


Рис. 2. График зависимости показателя площади пика от концентрации раствора верапамила гидрохлорида на ВЭЖХ-хроматограмме

Таблица 3.

Концентрация верапамила гидрохлорида в диализатах образцов исследуемых смесей.

Образец состава (смеси) крема	Площадь пика, mAU•min	Концентрация верапамила гидрохлорида в диализате, %
1	579963	0.01
2	2548973	0.0385
3	3315268	0.0494
4	3160257	0.0472
5	1012335	0.017

Как показали проведенные фармакотехнологические разработки оптимального состава антирубцового крема с верапамилом, наиболее эффективными оказались смеси № 2, № 3, № 4. Соотношения лекарственного средства и вода-вазелин-ланолиновой основы в используемых в смесях обеспечивало оптимальную скорость и полноту высвобождения верапамила из крема, должную растекаемость и влагоемкость крема. Процентное соотношение указанных компонентов обоснованное теоретически и подтвержденное стендовыми испытаниями легло в основу создания антирубцового крема следующего состава (табл. 4):

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые сконструирована мягкая лекарственная форма для наружного применения - антирубцовый крем, содержащий в качестве базового компонента верапамил, сопутствующего - димексид, в качестве основы – вода-вазелин-ланолин в соотношении 30:60:10 при определенном количественном соотношении компонентов крема, предназначенный для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Экспериментально *in vitro* и *in vivo* обосновано использование основного действующего веще-

Таблица 4.

Состав и соотношение компонентов антирубцового крема.

Антирубцовый крем	
Компоненты:	Массовая доля:
верапамил	25 - 35%
димексид	4 - 6%
вазелин	11 - 19%
ланолин	40 - 60%

ства крема – верапамила. На основании результатов технологических и биофармацевтических исследований был осуществлен выбор наиболее оптимальной концентрации верапамила и предпочтительной основы крема.

Патогенетически обоснованный состав разработанного антирубцового крема на основе верапамила позволяет использовать его на всех этапах медицинской реабилитации больных, перенесших ожоговую травму для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов / Г.Э. Карапетян [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 3. — С. 70–73.
2. Кеннет А. Арндт. Коррекция рубцов / под ред. А. Арндта Кеннета — М.: Рид Элсивер, 2009. — 116 с.
3. Chike-Obi C.J. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management / C.J. Chike-Obi, P.D. Cole, A.E. Brissett // Semin Plast Surg. — 2009. — № 23. — P. 178–184.
4. Boggio R.F. Topical verapamil as a scar modulator / R.F. Boggio // Aesthetic plastic surgery. — 2014. — V. 38. — №. 5. — P. 968–975.
5. Danielsen P.L. Verapamil is Less Effective than Triamcinolone for Prevention of Keloid Scar Recurrence After Excision in a Randomized Controlled Trial / P.L. Danielsen // Acta dermatovenereologica. — 2016.
6. Wang R. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids / R. Wang // International wound journal. — 2015.
7. Способ получения моделей биологических мембран: пат. 2202835 РФ, МПК G 09 B 23/28 / Н.Ш. Кайшева Н.Ш., С.В. Москаленко. - № 2001121388/14; заявл. 30.07.2001; опубл. 20.04.2003. 12 с.
8. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII издание. Том I. Москва, 2007. ФС 42-0224-07 Верапамила гидрохлорид. — С. 519-521.

Скальский С. В., Огай М. А., Соколова Т. Ф., Лукаша Е. А., Сливкин А. И.

Омский государственный медицинский университет

Скальский С. В., кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии

Тел.: +7 913 601-22-11

E-mail: sergskalskiy@mail.ru

Omsk state medical University

Skalsky S. V., candidate of medical Sciences, associate Professor, head of Department of pharmacology, clinical pharmacology

Ph.: +7 913 601-22-11

E-mail: sergskalskiy@mail.ru

Огай М. А., доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, биотехнологии

Тел.: +7 983 621-76-55

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ogay M. A., doctor of pharmaceutical Sciences, associate Professor, head of Department of pharmaceutical technology, biotechnology

Ph.: +7 983 621-76-55

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Соколова Т. Ф., доктор медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии

Тел.: +7 (382) 23-02-58

E-mail: tfsokolova@mail.ru

Sokolova T. F., assistant Professor, Department of pharmacology, clinical pharmacology, doctor of medical Sciences

Ph.: +7 (382) 23-02-58

E-mail: tfsokolova@mail.ru

Лукаша Е. А., кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии

Тел.: +7 913 601-22-11

E-mail: chem68@mail.ru

Luksha E. A., candidate of pharmaceutical Sciences, associate Professor, head of Department of pharmaceutical, analytical and Toxicological chemistry

Ph.: 8(913)601-22-11

E-mail: chem68@mail.ru

Воронежский государственный университет

Сливкин А. И., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Тел.: +7 910 243-67-88

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh state University

Slivkin A. I., doctor of pharmaceutical Sciences, Professor, head of Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

Ph.: +7 910 243-67-88

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru