ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ

*на правах рукописи*

C:\Users\Pavel\AppData\Local\Temp\Rar$DIa0.979\media\image1.jpeg

'**04.2** **0** **0.6** **2** **0** **89** **5** “

Белякова Александра Валерьевна

**РАЗРАБОТКА ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИЙ СИНТЕТИЧЕСКИХ УФ ФИЛЬТРОВ И БАВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

15.00.01 - Технология лекарств и организация фармацевтического дела

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук,

профессор В.А. Вайнштейн

Санкт-Петербург

2005

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4**

**ВВЕДЕНИЕ 5**

**Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Спектральный состав УФ излучения и его воздействие на организм че­ловека 10
2. История развития ФЗС и их место на современном парфюмерно- косметическом рынке 13
3. [Активные компоненты ФЗС 17](#bookmark6)
4. [Фотозащитные средства и рак кожи 25](#bookmark9)
5. [Методы тестирования фотозащитных средств 26](#bookmark10)
6. Основа косметических средств и факторы, влияющие на ее свойства.... 33
7. [Заключение 47](#bookmark16)

**Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Материалы исследования 48
2. Приборы, оборудование, условия измерений, программное

обеспечние 57

1. Методы и методики исследований 60

**ГЛАВА** 3. **ИЗУЧЕНИЕ ФОТОПОГЛОЩАЮЩИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ БАВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

* 1. Изучение фотопоглощающих свойств БАВ растительного происхождения 70
  2. Изучение влияния растительных и синтетических соединений на процессы перекисного окисления растительных масел 79

**Глава 4. ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЫТЯЖЕК ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИХ В СОСТАВЕ ФЗС**

1. [Сравнение экстрактивной способности растительных и синтетических масел 90](#bookmark28)
2. Изучение процесса двухфазной экстракции листьев крапивы с использованием растительных и синтетических масел в качестве неполярной фазы 93
3. Изучение антиоксидантной активности вытяжек из листьев крапивы.... 99 **Глава 5. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ**

**НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВ ФОТОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ**

1. [Разработка составов и технологий основ ФЗС 101](#bookmark30)
2. Изучение влияния технологии на реологические и органолептические свойства основ 103
3. [Обоснование технологии основ косметических эмульсий 115](#bookmark33)
4. Исследование влияния БАВ на реологические характеристики косметических эмульсий 116

**Глава 6. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА БЕРЕСТЫ В СОСТАВЕ ФЗС**

1. Качественный анализ сухого экстракта бересты 121
2. Разработка технологии введения СЭБ в состав эмульсионной фотоза­щитной композиции 122
3. Качественное и количественное определение бетулина в составе СЭБ и

косметических фотозащитных средств 125

**ВЫВОДЫ 134**

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 136**](#bookmark37)

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ПРИЛОЖЕНИЕ 3**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

BMDBM - бутилметоксидибензоилметан; СОТ - каприл-каприновые триглицериды; COLIPA - Европейская ассоциация косметики и парфюмерии;

ЕМС — эгилгексилметоксициннамат;

FDA - федеральное агентство по пищевой и фармацевтической промышленности; HMS - триметилгексилсалицилат;

IPD - Immediate Pigment Darkening (немедленное пигментное потемнение);

IPM - изопропилмиристат;

PFA - Protection Factor А (фактор защиты А);

PIT - phase inversion temperature (температура обращения фаз);

PPD - Persistent Pigment Darkening (стойкое пигментное потемнение);

RH-40 - гидрогенизированное оксиэтилироваиное касторовое масло; R0-40 - оксиэтилироваиное касторовое масло;

SPF - sun protection ґасЮг(фактор защиты от солнца);

АОА — антиоксидантная активность;

БАВ - биологически-активное вещество; ВЖК — высшие жирные кислоты;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

ВЭТСХ - высокоэффективная тонкослойная хроматография;

ГЛБ — гидрофильно-липофильный баланс; ДГК - дигидрокверцетин;

ДСЭ - двухфазная система экстрагентов;

ДЭ - двухфазная экстракция;

ДЭГ - диэтиленгликоль;

ИК - инфракрасный;

ИКС - инфракрасная спектроскопия;

ККМ - критическая концентрация мицеллообразования;

МГД — моноглицериды дистиллированные; МЭД - минимальная эритемная доза;

ОС-20 — оксиэ гилированные спирты;

П-АБК - л-аминобензойная кислота;

ПАВ - поверхностно-активное вещество; ПАК - полимеры акриловой кислоты ПГ - пропиленгликоль;

ПОЛ - перекисное окисление липидов;

ПХ - производные хлорофилла;

ПЧ — перекисное число;

РСО - рабочий стандартный образец;

СХ - сумма хлорофиллов;

СЭБ — сухой экстракт бересты;

ТГ -триглицериды;

ТУ - технические условия;

УФ - ультрафиолет, ультрафиолетовый; УФА - ультрафиолет типа А (320-400 нм); УФВ - ультрафиолет типа В (280-320 нм); ФЗС - фотозащитное средство;

ФМК - фосфорно-молибденовая кислота; ФП - фактор поглощения;

ХБО - химико-биологическое объединение;

**Актуальность темы**

Производство фотозащитных средств представляет собой одно из но­вых и активно развивающихся направлений парфюмерно-косметической от­расли [65]. Фотозащитные средства (ФЗС) применяются как здоровыми людьми, так и людьми, страдающими кожными заболеваниями, обострение которых наблюдается в летнее время [58]. Несмотря на то, что ассортимент фотозащитной продукции очень широк, постоянно ведутся исследования, на­правленные на улучшение качества УФ защиты и разработку новых эффек­тивных УФ фильтров. Возможность использования в составе ФЗС природ­ных соединений вызывает большой интерес производителей и потребителей в связи с тем, что открываются все новые факты, свидетельствующие о не­безопасности популярных до недавнего времени синтетических УФ фильтров [135].

Актуальным направлением исследований является изучение фотопо­глощающих свойств флавоноидов, их сочетаний и их комбинаций с синтети­ческими УФ фильтрами; оценка влияния этих соединений на процессы УФ индуцированного перекисного окисления растительных масел, входящих в состав косметических эмульсий.

Известно, что избыток УФ излучения оказывает повреждающее дейст­вие на клетки дермы и эпидермиса, вызывая образование свободных радика­лов, которые повышают риск развития меланомы. В связи с этим, введение в ФЗС веществ растительного происхождения, обладающих антиоксидантни­ми, противовоспалительными и антимеланомными свойствами, представля­ется важным. К числу перспективных для использования в косметике ве­ществ, оказывающих антимеланомное действие, относятся бетулин и его про­изводные [36].

Традиционно природные биологически активные вещества (БАВ) вво­дят в состав косметических продуктов в виде сухих, густых и жидких экс­трактов, а также в виде индивидуальных соединений, полученных путем

многоступенчатой очистки исходного извлечения. При этом разработка тех­нологии введения БАВ в состав композиции остается одной из наиболее важных задач при создании косметических средств.

В связи с вышеизложенным представлялось актуальным обоснование и разработка составов, технологий и методов качественного и количественного анализа ФЗС, содержащих комбинации синтетических УФ фильтров и БАВ растительного происхождения.

**Цель работы**

Разработка составов, технологий и методов анализа фотозащитных средств, содержащих комбинации соединений синтетического и раститель­ного происхождения.

**Задачи исследования**

1. Оценить фотопоглощающие свойства флавоноидов, их сочетаний и их комбинаций с синтетическими органическими УФ фильтрами;
2. Изучить влияние флавоноидов, сухого экстракта бересты (СЭБ) и син­тетических органических УФ фильтров на процессы УФ индуцированного псрекисного окисления растительных массл;
3. Изучить возможность получения эмолентов, содержащих липофильные БАВ листьев крапивы, и их последующего введения в состав ФЗС;
4. Оценить влияние состава и технологии на реологические свойства эмульсий;
5. Обосновать и разработать составы, технологии и методы анализа фото­защитных средств, включающих синтетические УФ фильтры и БАВ расти­тельного происхождения;
6. Разработать проекты нормативной и технологической документации на фотозащитные кремы, содержащие комбинации синтетических УФ фильтров и БАВ растительного происхождения.

б

**Научная новизна и теоретическая значимость**

1. Проведено сравнение фотопоглощающих свойств флавоноидов и син­тетических УФ фильтров. Установлено, что критическая длина волны, соот­ношение УФА/УФВ и фактор поглощения рутина, кверцетина, дигидроквер- цетина (ДПС) и фламина не уступают абсорбционным характеристикам син­тетических УФ фильтров - бутилметоксидибензоилметана (BMDBM), этил- гексилметоксициннамата (ЕМС) и тримегилгексилсалицилата (HMS).
2. Впервые показана возможность получения эмолентов, содержащих ли- пофильные БАВ, путем экстракции листьев крапивы компонентами масляной фазы эмульсий - синтетическими эфирами высших жирных кислот (ВЖК). Установлено наличие корреляции между растекаемостью эмолентов и их экстрагирующей способностью. Как правило, эмоленты с высоким значением растекаемости обладают лучшей экстрагирующей способностью в отноше­нии липофильных БАВ.
3. Изучено влияние метода обращения фаз на дисперсность и структури­рованность эмульсий м/в и в/м/в. Установлено, что наиболее выражено про­цессы структурообразования протекают в «густых» системах в/м/в, содер­жащих преимущественно оксиэтилированные эмульгаторы. В «жидких» эмульсиях м/в применение метода обращения фаз практически не оказывает влияния на структурированность, однако способствует образованию тонко­дисперсных систем с размером капель менее 1 мкм.
4. Установлено, что введение в состав основы эмолентов, содержащих липофильные БАВ листьев крапивы, приводит к снижению предела текуче­сти эмульсий м/в и в/м/в и не влияет на предел текучести эмульгелей.

**Практическая значимость**

1. Обоснована целесообразность и показана техническая возможность включения флавоноидов и СЭБ в состав косметических эмульсий.
2. Разработаны фотопоглощавощие комбинации на основе синтетических УФ фильтров и флавоноидов, позволяющие понизить содержание синтетиче­ских УФ фильтров в готовом ФЗС.
3. Определены технологические параметры получения эмолентов, содер­жащих липофильные БАВ листьев крапивы.
4. Совместно со специалистами химико-биологического объединения (ХБО) при РАН «Фирма Вита» разработан способ получения водно- диспергируемых концентратов СЭБ, обеспечивающих равномерное распре­деление бетулина в готовой косметической эмульсии.
5. Разработаны методики качественного и количественного определения бетулина в СЭБ и эмульсионных ФЗС методом ВЭТСХ с применением ден­ситометрии. Разработанные методики анализа - ИКС, ВЭТСХ апробированы и используются для стандартизации СЭБ и бетулина очищенного.
6. Разработаны составы и технологии фотозащитного крема для лица и фотозащитного крема для тела. Составлены проекты ТУ и технологические инструкции.
7. Разработаны методические указания к лабораторным работам «Техно­логия фотозащитных средств» и «Исследование влияния технологии на рео­логические свойства косметических эмульсий» по дисциплине «Технология косметических средств» для студентов 5 курса факультета промышленной технологии лекарств СПХФА.

**Апробация работы**

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на IX Меж­дународном Съезде «Фитофарм 2005» в рамках конференции молодых уче­ных Европейского Фитохимического Общества «Растения и Здоровье», Санкт-Петербург, Россия, 2005г. Материалы прошли апробацию на Между­народной научно-практической конференции, посвященной 85-летию акаде­мии "Выпускник фармацевтического вуза (факультета) в прошлом, настоя­щем и будущем", Санкт-Петербург, 2004г; научно-методической конферен­ции “Состояние и перспективы подготовки специалистов для фармацевтиче­ской отрасли”, Санкт-Петербург, 2004; **VI** Международном Съезде “Актуаль­ные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного про­исхождения”, Санкт-Петербург, 2002г.

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 работ.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Результаты сравнительного изучения абсорбционных характеристик флавоноидов, их сочетаний и их комбинаций с синтетическими органиче­скими УФ фильтрами;
2. Результаты исследования влияния флавоноидов и их сочетаний на про­цесс УФ индуцированного перекисного окисления соевого масла;
3. Результаты исследования процесса экстракции листьев крапивы ком­понентами масляной фазы эмульсий - маслом соевым, синтетическими эфи­рами высших жирных и угольной кислот;
4. Результаты исследования влияния состава и технологии на потреби­тельские и реологические характеристики косметических эмульсий;
5. Результаты разработки технологии введения СЭБ в ФЗС и методов ка­чественного и количественного определения бетулина в составе СЭБ и ФЗС.
6. Составы и технология ФЗС, разработанные на основании проведенных исследований.

**ОБЩИЕ ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что в УФ области абсорбционные характеристики флавоноидов (рутин, кверцетин, дигидрокверцетин, фламин) и их смесей не уступают характеристикам синтетических органических УФ фильтров - BMDBM, HMS, ЕМС. Доказано, что введение флавоноидов в состав ФЗС по­зволяет существенно снизить концентрацию синтетических УФ фильтров, сохранив при этом требуемый уровень УФ защиты.
2. Впервые изучен процесс экстракции листьев крапивы компонентами масляной фазы эмульсий на примере пяти синтетических эфиров ВЖК и син­тетического эфира угольной кислоты. Установлено наличие корреляции ме­жду растекаемостью эмолентов и их экстрагирующей способностью. Отме­чено, что наилучшими экстрагентами липофильных БАВ являются эмоленты с высоким значением растекаемости.
3. Установлено, что эмульгирование с обращением фаз позволяет по­лучать высокоструктурированные эмульсии при условии, если в системе содержится достаточное количество оксиэтилированных эмульгаторов. В «жидких» эмульсиях м/в применение метода обращения фаз практически не оказывает влияния на структурированность, однако способствует образова­нию тонкодиспсрсных систем с размером капель менее 1 мкм.
4. Установлено, что введение эмолентов, содержащих липофильные БАВ листьев крапивы, в состав эмульсий увеличивает период структурообра- зования с 24 до 48 часов и приводит к снижению их предела текучести в 1,2 -
5. раза. В случае эмульгелей предел текучести не изменяется.
6. Разработаны методики качественного и количественного определе­ния бетулина в составе СЭБ и эмульсионных ФЗС методом ВЭТСХ с приме­нением денситометрии. По оригинальной методике получен очищенный об­разец бетулина, с содержанием основного компонента 99,19%, который мо­жет быть использован в качестве РСО при анализе.
7. Разработаны составы и технологии фотозащитного крема для лица и фотозащитного крема для тела, содержащих комбинации синтетических УФ фильтров и БАВ растительного происхождения. Составлены проекты ТУ и технологические инструкции.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллин И.Ф., Чернышева Н.Н., Турова Е.Н. и др. Экспрессная оценка антиоксидантной активности растительного сырья // Сырье и упаковка. 2002. №9. С. *24*—*26.*
2. Айтова Е.Н., Тульский B.C., Карачев В.М. Ультрафиолет и упаковка // Сырье и упаковка. 2004-2005. №10. С. 30—31.
3. Арнау Дж.-П. Косметические ламеллярные эмульсии на основе фос­фолипидов: физиологические свойства // Косметика & медицина.
4. № 5-6. С. 48—53.
5. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов.-М. Мир, 1986,- 422 с.
6. Вайнштейн В.А., Масленникова Н.А., Борц M.C., Николаева Е.Г., Ла- евский И.С., Белякова А.В. «Активная добавка для косметических средств и способ ее получения» Заявка на патент № 20041133333/20014324 от 29.04.04.
7. Владимиров Л.В., Меньшикова И.Г. и др. Лечение больных псориа­зом ультрафиолетовой средневолновой фототерапией узкого спектра 311 нм // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 4. С. 29—32.
8. Гаврилин М.В. Применение полимеров и сополимеров производных акриловой кислоты и этиленоксида в фармации (обзор) // Химико­фармацевтический журнал. 2001. № 1, том 35. C.33—37.
9. Гвоздева И.А. Новые тенденции на современном рынке солнцезащит­ных средств // Сырье и упаковка. 2002. №4. С. 20—21.
10. Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. Коллоидная хи­мия.—СПб. Изд-во «Лань», 2003.— 336 с.
11. Горшкова А.В., Вайнштейн В.А., Хаззаа И.Х. Экстрагирование травы зверобоя растворителями, применяемыми в составах лекарственных и косметических средств // Материалы VII международного съезда “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”—СПб, 2003. С. 29—35.
12. ГОСТ 26593-85 Масла растительные. Метод определения перекисно­го числа.
13. ГОСТ 29188.2-91 Изделия косметические. Метод определения водо­родного показателя pH.
14. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения ста­бильности эмульсии.
15. ГОСТ 29189-91 Кремы косметические. Общие технические условия.
16. Государственная фармакопея СССР. Выпуск 1. Общие методы анали­за. 11 -е издание.-М. Медицина, 1987.-335 с.
17. Государственная фармакопея СССР. Выпуск 2. Общие методы анали­

за. Лекарственное растительное сырье. 11-е издание—М. Медицина, 1990.-397 с.

1. Гринкевич Н.И., Сафронович Л.Н. Химический анализ лекарственно­го сырья.-М. Высшая школа, 1983.-312 с.
2. Гуринович Л.К., Гесслер Н.Н., Бузов В.Н. Фотосинтезирующая масса зеленых растений - неиссякаемый источник биологически активных веществ. 2004. <http://www.farosplus.ru>
3. Гуринович Л.К., Пучкова Т.А. Хлорофилл и его производные в кос­метике. // Les nouvelles esthetiques (русское издание). 2001. №1, 10— 13 (2001).
4. Гусакова С.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Хушбактова З.А. Липофильные экстракты в фитотерапии и фитокосметике: получение и биологиче­ские свойства // Химия природных соединений. 1998. №4. С.437— 449.
5. Диппе Р., Клетте Э., Манн Т. Сравнение четырех различных методов, используемых при оценке in vitro эффективности УФА-защиты солн­цезащитных продуктов // SOFW-Joumal (русская версия). 2005. №2. С. 18—26.
6. Дитц Т. Основные свойства косметических масел и их влияние на косметические эмульсии // Косметика & Медицина. 1999. №5-6. С. 63—69.
7. Дитц Т., Хамайер П. Приготовление эмульсий «неправильным спосо­бом»: параметры, влияющие на приготовление эмульсий методом объединения обращенных фаз // SOFW-Joumal (русская версия). 2001. *Ш.* С. 52—57.
8. Диффи Б. Солнцезащитная косметика и меланома: будущее выглядит оптимистично //Косметика и медицина. 2005. №4. С. 16—19.
9. Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоид­ная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов.—М. Высшая школа, 1990. —487с.
10. Зорин Н. Косметологические и дерматологические аспекгы действия УФ-облучепия // Косметика & Медицина. 2002. №3. С. 38—39.
11. Иванова С.А., Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Особенности массопе- реноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов // Химико-фармацевтический журнал. 2003. №8. С. 30—33.
12. Иванова С.А., Демченко Ю.Т., Каухова И.Е. и др. Изучение влияния вида масляной фазы на количество и стабильность каротиноидов, из­влекаемых из плодов рябины и шиповника ДСЭ // Материалы VII ме­ждународного съезда “Актуальные проблемы создания новых лекар­ственных препаратов природного происхождения”—СПб, 2003. С. 32—36.
13. Иванова С.А., Демченко Ю.Т., Каухова И.Е. и др. Изучение особен­ностей экстрагирования липофильных веществ из растительного сы­рья двухфазной системой экстрагентов и органическими растворите­лями // Материалы VI международного съезда “Актуальные пробле­мы создания новых лекарственных препаратов природного происхо­ждения”.—СПб, 2002. С. 69—72.
14. Иванова С.А., Скочипец С.Е., Скочипец М.Е. и др. Экстракция пло­дов рябины и шиповника двухфазной системой экстрагентов // Фар­мация. 2003. №6. С. 22-25.
15. Йорданов Д., Николов П. Фитотерапия.—София. Медицина и физ­культура, 1972. —346 с.
16. Кава Р., Анцманн А., Якверт В. Концепция создания солнцезащитных средств: солнце-излучение-защита // Косметика & Медицина. 2000. №4. С. 35—47.
17. Ким В. Принципы подбора эмульгаторов для косметических эмуль­сий // Красота для профессионалов. 2001. № 3 (13). С. 10—12.
18. Клаус-Петер Виттерн «Солнечная» косметика: Что нового? Обзор ос­новных тенденций рынка // Косметика & Медицина. 2002. № 3. С. 40—41.
19. Клюжин Е.С., Фомин В.А., Фисенко М.Б., Переплетчикова Т.Л. Ак­риловые загустители для косметики и медицины // Материалы научн. конференции «Косметические средства и сырье: безопасность и эф­фективность». —М., 1999. С. 29