Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Губченко Тетяна Дмитрівна**

#### УДК 663.837:663.424:615.243

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ**

**лікувально-КОСМЕТИЧНОГО КРЕМУ**

**З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ГОРІХА ГРЕЦЬКОГО**

**15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи**

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор

БАШУРА ОЛЕКСАНДР ГЕННАДІЙОВИЧ,

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри косметології і аромології

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор

Гладух ЄвгенІЙ Володимирович

Національний фармацевтичний університет,

професор кафедри промислової фармації та економіки

ІПКСФ

кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

КОЗЛОВА НЕЛЛІ ГЕОРГІЇВНА,

ДП «Державний науковий центр лікарських засобів»,

завідувачка сектором супозиторних

лікарських форм

Захист відбудеться «28 » березня 2008 року о 12оо годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «\_27\_\_» лютого 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, професор Д.І. Дмитрієвський

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.**Проблемами попередження передчасного старіння займаються зараз не тільки геронтологи, але й косметологи. Це пов’язано з тим, що в ХХ сторіччі кількість людей похилого віку збільшилась приблизно з 4 до 13%, і за даними ВООЗ, їх кількість в майбутньому може подвоїтись. Все це визначає підвищену увагу до вивчення проблем в галузі старіння шкіри та пошуку засобів його попередження.

Високу популярність в останній час мають активні речовини рослинного походження, які виступають носіями цілого комплексу цінних біологічно активних сполук; вони обумовлюють м’яку специфічну (живильну, репаративну, зволожуючу) направленість дії на життєво важливі функції шкірних структур, мають низьку токсичність, що дозволяє тривало їх використовувати без суттєвих негативних змін. Разом з тим, більшість таких біологічно активних речовин, які використовуються, недостатньо вивчені, а саме, механізму їх біологічної дії. Особливо необхідно відзначити обмежену кількість косметичних засобів, які мають комплексну дію, що науково обгрунтована.

Оптимальною косметичною формою для догляду за шкірою є креми на основі емульсій першого роду, асортимент яких найбільше представлений на косметичному ринку, що обумовлено їх високою косметичною ефективністю, добрими споживчими характеристиками та рентабельністю.

Таким чином, актуальним завданням є розробка високоефективного косметичного засобу у формі крему з позитивною дією на функціональний стан шкіри при старінні з метою уповільнення її вікових змін з використанням комплексу активних речовин рослинного походження та проведення його поглиблених досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету “Створення лікувально-косметичних засобів” (номер державної реєстрації 0103U000482) та проблемної комісії "Фармація" МОЗ і АМН України.

**Мета і задачі дослідження.**Метою даної роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості лікувально-косметичного крему для сухої змарнілої шкіри обличчя, призначеного для профілактики її вікових змін і уповільнення процесів старіння.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

– проаналізувати та узагальнити літературні дані про застосування профілактичних кремів даного напрямку;

– провести додаткові експериментальні дослідження по стандартизації біологічно активної субстанції – густого екстракту листя горіху грецького (ГЕЛГГ);

– теоретично та експериментально обґрунтувати склад і технологію лікувально-косметичного крему з ГЕЛГГ, призначеного для догляду за сухою змарнілою шкірою обличчя з метою сповільнення її вікових змін;

– розробити методики аналізу крему з ГЕЛГГ, вивчити показники його якості та стабільність при зберіганні; обґрунтувати вид упаковки, умови зберігання та термін придатності;

– провести біологічні дослідження з метою вивчення специфічної дії та нешкідливості крему з ГЕЛГГ;

– розробити проект технологічної інструкції на крем з ГЕЛГГ і визначити шляхи впровадження розробленого препарату в промислове виробництво.

*Об'єкт дослідження* ***—*** крем з густим екстрактом листя горіха грецького.

*Предмет дослідження* ***—*** розробка складу і технології лікувально-косметичного засобу для місцевого застосування, призначеного для корекції вікових змін та попередження передчасного старіння на основі екстракту густого листя горіха грецького.

*Методи дослідження.*При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані фізико-хімічні, технологічні, реологічні, мікробіологічні та біологічні методи досліджень (визначення оптимальної концентрації діючих речовин, визначення специфічної активності та безпеки крему на модельних патологіях), які дозволяють об’єктивно оцінювати якісні характеристики косметичного крему на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів*.*** Розроблено науково-методичний підхід до створення косметичного крему з густим екстрактом листя горіха грецького для використання в косметології і дерматології.

Вперше на основі фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад та раціональну технологію косметичного засобу у формі крему на основі емульсії першого роду, яка містить біологічно активну речовину рослинного походження ***—*** густий екстракт листя горіха грецького. Розроблений косметичний крем призначений для догляду за сухою змарнілою шкірою обличчя з метою сповільнення її вікових змін.

Запропоновані методики визначення діючої речовини (ГЕЛГГ) в розробленому кремі. Вивчені показники якості крему, його стабільність при зберіганні, експериментально обґрунтовано упаковку, умови зберігання та термін придатності.

В експерименті на лабораторних тваринах вивчена специфічна місцева дія та нешкідливість запропонованого лікувально-косметичного крему, яка за рівнем специфічної дії перевищує препарат порівняння, призначений для догляду за сухою шкірою.

**Практичне значення одержаних результатів*.*** Створено і запропоновано для практичної косметології і дерматології новий лікувально-косметичний засіб – крем з густим екстрактом листя горіха грецького для догляду за сухою змарнілою шкірою обличчя для сповільнення її вікових змін.

На основі проведених досліджень розроблений проект технологічної інструкції на крем з ГЕЛГГ. Технологія виготовлення крему апробована в умовах промислового виробництва на АТ «Ефект» (акт впровадження від 09.01.2008).

Окремі фрагменти роботи впроваджені в виробництво АТ «Ефект» та навчальний процес кафедри косметології і аромології Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 15.09.2006), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 16.04.2006), на кафедрі технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 10.05.2006), на кафедрі технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 10.09.2007), на кафедрі фармації Кубанського державного медичного університету (акт впровадження від 27.09.2007).

**Особистий внесок дисертанта.** Автором здійснено інформаційний пошук, проаналізовані та узагальнені дані літератури з питань, що вирішуються. В наукових працях, опублікованих зі співавторами Башурою О.Г., Андрєєвою С.В., Ковальовою Т.М., Стрілець О.П., Кошовою О.Ю., дисертантом теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено технологію лікувально-косметичного крему з ГЕЛГГ; проведені дослідження властивостей розробленого крему; визначені основні показники якості, досліджена стабільність при зберіганні, складені технічні умови, проведено математико-статистичний аналіз результатів дослідження. Розроблено проект технологічної інструкції на виробництво препарату.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень за темою дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок» (Тернопіль, 2004), науково-практичній конференції «Лікувальна косметика: дійсність та майбутнє» (Харків, 2005), науково-практичній конференції «Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки контролюючі та правоохоронні органи» (Харків, 2005), міжвузівській студентській науковій конференції «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2006), в доповіді на VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005), науково-практичній конференції «Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього» (Харків, 2006), науково-практичній конференції «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури» (Харків, 2007).

**Публікації.** Основні результати роботи викладені в 10 наукових працях, в тому числі в 5 статтях, з яких 3 ­ в — наукових фахових виданнях і 5 тезах доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота проілюстрована 40 таблицями та 25 рисунками. Бібліографія включає 193 джерела літератури, з яких 51 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи викладена актуальність теми, сформульовані мета та основні завдання досліджень, визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** «Біологічні та косметологічні аспекти шкіри та косметичні засоби для догляду за шкірою» проаналізовані дані літератури, які стосуються проблем та теорій механізму старіння шкіри. Проведений маркетинговий аналіз насиченості українського ринку косметичними засобами для догляду за старіючою шкірою. Показано, що зусилля вчених та спеціалістів в галузі косметики направлені на пошук високоефективних антиоксидантів та подальше вивчення їх ролі в попередженні передчасного старіння шкіри.

Відмічено, що фенольні сполуки рослинного походження мають широке застосування в косметичній, фармацевтичній та харчовій промисловості як природні антиоксиданти. Вони перешкоджають та уповільнюють процеси окиснення в організмі та в шкірі. Обґрунтована актуальність розробки нового лікувально- косметичного засобу для змарнілої шкіри з біологічно активною речовиною, яка уповільнює процеси старіння шкіри.

У **другому розділі** «Об’єкти та методи досліджень» наведено обґрунтування загальної концепції та методів проведення досліджень, характеристика основних та допоміжних речовин, які використовуються при приготування лікувально-косметичного крему.

У цьому розділі також обґрунтовано вибір методик, які використані для проведення досліджень. Наведені та описані методи органолептичних, фізико-хімічних, мікробіологічних, реологічних та фармакологічних досліджень.

У **третьому розділі** «Розробка складу і технології лікувально-косметичного крему з густим екстрактом листя горіха грецького» представлені результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу та технології косметичного крему.

Для створення основи косметичного крему нами за допомогою реологічних досліджень обрано невисихаючу оливкову олію у концентрації 8% з урахуванням її специфічної зволожуючої дії. Ліпідна структура цієї олії здатна інтегруватись в роговий шар і відновлювати структурний баланс гідро-ліпідної оболонки.

До складу крему, як додаткове джерело біологічно активних речовин, що покращують стан сухої шкіри, була введена також олія обліпихи, яка підвищує еластичність шкіри. Велика кількість вітамінів, збалансованість ліпідного балансу в олії обліпиховій, обумовили її використання в концентрації 1%.

При розробці косметичного засобу на емульсійній основі значна увага приділялася вибору емульгаторів. З асортименту емульгаторів для створення емульсій першого роду нами був взятий комплексний емульгатор № 1, який дозволяє створювати стабільні емульсії та має пом’якшуючий ефект на шкіру. Для вибору його концентрації при створенні основи крему нами були досліджені фізико-хімічні властивості різних модельних систем (табл. 1).

Таблиця 1

Склад модельних емульсій для вибору концентрації емульгатора № 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Назва компонента | Модельні емульсії | | | | |
| вміст компонентів, % | | | | |
| № 1 | № 2 | № 3 | № 4 | № 5 |
| Олія оливкова | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Олія обліпихова | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Емульгатор № 1 | 1,0 | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 5,0 |
| Вода очищена | до 100,0 | | | | |

В експериментальних зразках варіювали кількість емульгатора № 1 від 1 до 5% при стандартній концентрації оливкової (8%) та обліпихової олії (1%) .

Стабільність експериментальних основ оцінювали на підставі вивчення термостабільності та колоїдної стабільності досліджуємих емульсій (табл. 2). При цьому було встановлено, що емульсії № 1 і 2 розшарувались, тому були виключені з наступних досліджень. Дослідні модельні системи № 3-5 виявили задовільні характеристики за вивчаємими показниками, але мали рідку консистенцію.

Таблиця 2

Стабільність експериментальних емульсій

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Модельна емульсія | Колоїдна стабільність | | Термостабільність | |
| Результати спостереження | Кремаж, мм | Результати спостереження | Кремаж, мм |
| 1  2  3  4  5 | Нестабільна  Нестабільна Стабільна  Стабільна  Стабільна | 4±1  3±1  -  -  - | Нестабільна  Нестабільна Стабільна  Стабільна  Стабільна | 6±1  4±1  -  -  - |

На підставі даних досліджень було зроблено висновок, що концентрація емульгатора № 1 в кількості 3, 4 та 5 % забезпечує фізико-хімічну стабільність емульсії, але не забезпечує необхідних реологічних та споживчих характеристик крему і потребує збільшення кількості емульгатора.

Відомо, що великі концентрації емульгаторів мають негативний вплив на шкіру (збільшення концентрації емульгатора № 1 призводить до зсуву рН основи у лужний бік, що є небажаним для старіючої шкіри).

Тому наступним етапом нашої роботи було вивчено можливості введення до складу розробляємого засобу додаткового комплексу емульгаторів, які дали б змогу забезпечити стабільність крему без зміни значення рН.

На підставі проведених досліджень було вибрано комбінацію емульгаторів: МСГ, який утворює більш тонкі дисперсні емульсії та спирти синтетичні жирні фракції С16-С21, які сприяють зволоженню шкіри. Для вибору оптимальної концентрації цих емульгаторів були досліджені структурно-механічні властивості кремів з різним співвідношенням емульгаторів (табл. 3). Для цього будували повні реограми плину одержаних емульсій в координатах: швидкість зсуву – напруга зсуву (рис. 1-2).

Наведені на рис. 1 і 2 криві свідчать про те, що плин досліджуємих зразків починається не відразу, лише після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період спадаючої напруги в’язкість зразків поступово відновлюється. Це підтверджує пластично-в’язкі та тиксотропні властивості дослідних емульсійних систем. При цьому характерно, що в період зменшення напруги зсуву відновлення структури запізнюється.

Таблиця 3

Склад модельних емульсій при виборі комбінації емульгаторів

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Компоненти емульсій | Модельні емульсії, № | | | | | | |
| вміст компонентів, % | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Олія оливкова | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
| Олія обліпихова | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Емульгатор № 1 | 3,0 | 3,0 | 5,0 | 4,0 | 3,0 | 3,0 | 5,0 |
| МСГ | 1,0 | 1,0 | 2,5 | 1,5 | 2,5 | 2,0 | 2,5 |
| Спирти С16-С21 | 1,0 | 1,5 | 1,5 | 1,0 | 1,5 | 1,0 | 2,0 |
| Вода очищена | до 100,0 | | | | | | |

На вищенаведених реограмах низхідні та висхідні криві утворюють петлю гістерезису, що підтверджує тиксотропність даних емульсійних систем. Характер реограм вказує на те, що зі збільшенням швидкості зсуву з’являється прямо пропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність основ до в’язко-пластичних систем, які володіють певною структурою.



Рис.1. Реограми плину зразків модельних емульсій № 1, 2, 3



Рис. 2. Реограми плину зразків модельних емульсій № 4, 5, 6, 7

Також наведені реограми плину свідчать, що при збільшенні суми емульгаторів другого роду петля гістерезису структурової системи майже відсутня. Ця залежність характерна для зразків основ № 3, 5, 6 та 7. Тиксотропні властивості в цьому випадку виражені несуттєво. Враховуючи все це нами для подальших досліджень були взяті зразки основ № 1, 2 і 4.

В останній час все частіше при складанні рецептур кремів для догляду за сухим типом шкіри як активний компонент використовують ланолін. Тому для отримання крему певної направленості дії, забезпечення необхідної консистенції, а також для покращення сенсорних характеристик до складу крему був уведений співемульгатор – ланолін безводний, який також має позитивний ефект на шкіру, пом’якшує її, запобігає лущенню, швидко всмоктується та допомагає в засвоєнні біологічно активних речовин крему шкірою.

Тому наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу ланоліну безводного на консистенцію дослідних основ та обґрунтування вибору його концентрації на основі реологічних та споживчих характеристик як в свіжоприготованих зразках, так і під час тривалого зберігання (протягом 15 місяців при температурі (20±2)ºС. Дослідні зразки емульсійних основ з ланоліном наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Склад емульсійних основ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Компоненти основ | Концентрація компонента, % | | |
| номер основи | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Олія оливкова | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
| Олія обліпихова | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Емульгатор № 1 | 3,0 | 3,0 | 4,0 |
| МСГ | 1,0 | 1,0 | 1,5 |
| Спирти С16-С21 | 1,0 | 1,5 | 1,0 |
| Ланолін б/в | 2,0 | 1,5 | 1,0 |
| Вода очищена | до 100,0 | | |

Для визначення оптимальної концентрації ланоліну нами була вивчена така важлива споживча характеристика емульсійних основ, як намазуємість. Для цього будували реограми плину експериментальних зразків основ в координатах: напруга зсуву – швидкість зсуву при 3-х швидкостях зсуву: 145,8, 218,7, 243 с-1 (рис. 3-5).



Рис. 3. Намазуємість основи № 1 в процесі зберігання: 1 – свіжоприготована основа; 2 – через 3 місяці зберігання; 3 – через 6 місяців зберігання; 4 – через 9 місяців зберігання; 5 – через 12 місяців зберігання.

Отримані обмежені реограми наносили на графічне зображення реологічного оптимуму намазуємості для гідрофільних систем типу масло/вода (А,В,Г,Д,Е,К,Л,М). Намазуємість дослідних зразків основ кремів визнається задовільною в тому випадку, якщо отримана реограма плину повністю вкладається в площу, обмежену районом реологічного оптимуму.



Рис. 4. Намазуємість основи № 2 в процесі зберігання: 1 – свіжоприготована основа; 2– через 3 місяці зберігання; 3 – через 6 місяців зберігання; 4 – через 9 місяців зберігання; 5 – через 12 місяців зберігання.

Як видно з рис. 3, 4 намазуємість основ з 2% та 1,5% ланоліну не може бути визнана задовільною, тому що реограми їх плину виходять за район реологічного оптимуму намазуємості.



Рис. 5. Намазуємість основи № 3 в процесі зберігання: 1 – свіжоприготована основа; 2– через 3 місяці зберігання; 3 – через 6 місяців зберігання; 4 – через 9 місяців зберігання; 5 – через 12 місяців зберігання.

Як видно з рис. 5, реограми плину основи з вмістом 1% ланоліну повністю вкладаються в район реологічного оптимуму намазуємості, що свідчить про задовільну консистенцію основи № 3, яка гарантує рівномірне нанесення косметичного крему на шкіру обличчя як після виготовлення, так і після зберігання протягом року. При визначенні сенсорних характеристик досліджуваних основ, при нанесенні на шкіру основи № 1 та 2 були липкими, а основа № 3 добре всмоктувалась, не залишаючи сліду. Таким чином, зразок № 3 був оптимальним за реологічними та споживчими властивостями.

Для підвищення стабільності емульсійних систем до їх складу рекомендується додавати неводні розчинники, які підвищують структурну в’язкість, уповільнюють висихання емульсій м/в, впливають на всмоктуваність діючих речовин. В ролі зволожуючого компонента, був застосований 1,2-пропіленгліколь, який підвищує в’язкість та термостабільність емульсій. Для визначення оптимальної концентрації пропіленгліколю, нами було вивчено його вплив на розмір часток емульсій. Вплив концентрації пропіленгліколю (3, 5, 7 та 10%) на дисперсність емульсій вивчалась нами під мікроскопом. Дослідження показали, що емульсія з вмістом 3% пропіленгліколю мала більшу кількість часток невеликого розміру в порівнянні з плацебо. В рецептурах з вмістом 5 та 7 % пропіленгліколю спостерігали ще більшу кількість невеликих за розміром часток. Збільшення концентрації пропіленгліколю до 10% не виявило значного збільшення маленьких часток в порівнянні зі зразком з 7% пропіленгліколю. Тому нами була обрана остаточна концентрація пропіленгліколю – 7%. Для забезпечення вираженої гідратуючої дії, а також в ролі речовини, що підвищує швидкість всмоктування крему крізь шкіру, був використаний карбамід в концентрації 0,5%, дія якого підтверджена біологічними дослідженнями.

Як біологічно активну субстанцію в складі розробляємого крему було обрано густий екстракт листя горіха грецького, який проявляє виражену репаративну, антиоксидантну, протизапальну, ранозагоювальну дію.

З метою корекції вибору концентрації густого екстракту листя горіху грецького нами були проведені дослідження протизапальних властивостей косметичного крему з різною концентрацією біологічно активної речовини: 0,1, 0,25, 0,5 та 1%. Дослідження протизапальної дії крему з ГЕЛГГ проводили на моделі термічного запалення лапи у мишей (табл. 5)

Таблиця 5

Протизапальна активність крему з ГЕЛГГ

на моделі термічного запалення лапи у мишей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи тварин | Різниця в масі між лапами, ΔМ | Протизапальна  активність, % |
| Контрольна патологія | 46,75±5,48 | – |
| Крем з екстрактом горіха 0,1 % | 23,38±4,50\* | 50 |
| Крем з екстрактом горіха 0,25 % | 12,22±2,36\* | 74 |
| Крем з екстрактом горіха 0,5 % | 16,29±3,75\* | 65 |
| Крем з екстрактом горіха 1 % | 20,67±4,10\* | 56 |
| Крем “Евелін” (Польща). | 20,43±4,97\* | 56 |

Як показали проведені дослідження (табл. 5), всі зразки виявили виражені протизапальні властивості, але найбільшу активність (74 %) встановлено у групі тварин, яким наносили зразок крему з 0,25 % концентрацією діючої речовини. Крем з 0,25 % ГЕЛГГ за протизапальною активністю значно перевищує ефективність препарату порівняння – крему “Евелін”. Таким чином, отримані дані дозволяють констатувати виразну протизапальну активність зразка крему, що містить 0,25% густого екстракту листя горіха грецького, на моделі термічного запалення лапи у мишей і вибрати концентрацію ГЕЛГГ 0,25% як робочу.

Вивчення впливу ГЕЛГГ на реологічні показники крему проводили за такою характеристикою, як структурна в’язкість, яку вивчали протягом передбачуваного терміну зберігання. Залежність структурної в’язкості дослідних зразків крему від швидкості зсуву в процесі його зберігання наведено на рис. 6. Як видно з рис. 6, введення ГЕЛГГ до складу розробленої основи практично не впливає на значення структурної в’язкості крему протягом всього терміну зберігання (1 рік).



Рис. 6. Залежність структурної в’язкості дослідних зразків крему від швидкості зсуву в процесі його зберігання: 1 – свіжоприготовлений крем; 2– через 3 місяці зберігання; 3 – через 6 місяців зберігання; 4 – через 9 місяців зберігання;

5 – через 12 місяців зберігання.

Таким чином, проведені реологічні дослідження дозволяють зробити висновок, що розроблений лікувально-косметичний крем зберігає свої стуктурно-механічні властивості та споживацькі характеристики протягом всього терміну зберігання.

При розробці складу та технології нами досліджено мікробіологічну чистоту косметичного крему, що розробляється, і встановлено, що він потребує введення консервантів. Вибір ефективних консервантів був проведений за критеріями ДФУ. Проведені дослідження підтвердили ефективність використання як консерванта для досліджуємого крему бензойної кислоти у концентрації 0,2%. Ефективність даного консерванта у меншій концентрації не можна гарантовано вважати прийнятною, а її підвищення недоцільне.

У процесі виготовлення стабільної емульсії з урахуванням температур плавлення твердих жирових компонентів масляної фази всі жирові компоненти крему (масло оливкове, емульгатор № 1, моностеарат гліцерину, спирти синтетичні фракцій С16-С21) одночасно нагрівають до температури (65-70) ºС. Олію обліпихову та ланолін безводний додають до розплаву твердих жирових компонентів безпосередньо перед емульгуванням, запобігаючи їх перегріву і пов’язаної з ним деструкції. Приготування водної фази крему включає нагрівання її до температури (66-71) ºС і розчинення у воді бензойної кислоти, карбаміду, пропіленгліколю та густого екстракту листя горіха грецького. При даному температурному режимі інгредієнти обох фаз взаєморозчиняються протягом 5 – 10 хвилин. З метою обґрунтування оптимальної температури введення до складу крему ГЕЛГГ, нами були проведені термогравіметричні дослідження зразку ГЕЛГГ. В інтервалі температур від 18ºС до 103ºС були вивчені процеси термічної поведінки зразка густого екстракту листя горіху грецького. Як видно з рис.7. швидкість втрати в масі при нагріванні є незначною і при досягненні температурі 70 ºС складає 1 мг від маси зразка, взятого для досліду. Подальше підвищення температури, було недоцільним, тому що приготування водної фази проходить при цій температурі. Таким чином, спираючись на дані дослідження, нами був вибраний спосіб введення ГЕЛГГ у крем у складі гідрофільної фази з температурою (66-71)ºС безпосередньо перед емульгуванням.

Враховуючи те, що порядок змішування масляної і водної фаз не має вирішального впливу на якість крему, нами був застосований метод інверсії фаз, що сприяє більш рівномірному розподілу масляної фази та підвищенню стабільності емульсії.

Режим штучного охолодження емульсії до досягнення температури 40-50 ºС обґрунтований проведеними реологічними дослідженнями. Побудовані криві плину зразків крему (рис. 8.), отриманих при натуральному охолодженні, мають більшу в’язкість і тому, на наш погляд, будуть утруднювати процес наповнення туб під час фасування крему. Введення в емульсію, охолоджену до температури (40-45) ºС, віддушки обумовлено її леткістю при більш високій температурі.

Технологія косметичних кремів закінчується стадією формування консистентної емульсії, яка полягає в тому, що після одержання кремів їх для загущення залишають на 1–2 дні. Це обумовлено тим, що до складу кремів вводиться комплекс емульгаторів в концентрації менше 5% для кожного з них, у зв’язку з чим процес структурування з утворенням просторової сітки відбувається з часом.

Технологічний процес виробництва і постадійний контроль крему з ГЕЛГГ складається з сукупності стадій: приготування масляної і водної фаз, стадії отримання емульсії, гомогенізації, стадії охолодження крему, визрівання крему, фасування, пакування, маркврування, блок-схема якого наведена на рис. 9.

42

70

103

ТГ

ДТГ

ДТА

Т

Т, оС

-120

-110

-100

-90

-80

-70

-60

-50

-40

-30

-20

-10

- 0

м = 46 мг

**–**

**–**

**–**

**–**

**–**

**26 мг**

**16 мг**

**6 мг**

**0 мг**

Рис. 7. Термогравіметричне дослідження зразка ГЕЛГГ



Рис. 8. Залежність структурної в’язкості зразка крему, отриманого при натуральному охолодженні (1) та при штучному охолодженні до температури 50ºС (2), до температури 40ºС (3), від швидкості зсуву.

Речовини, матеріали, напівпродукти Контроль виробництва

Олія оливкова, емульга

тор № 1, моностеарат гліцерину, олія обліпихова, спирти синтетичні фракції С16-С21, ланолін безводний

Температура, однорідність суміші

**Стадія 1**

**Приготування масляної фази**

Реактор

Повнота розчинення, температура, однорідність суміші

**Стадія 2**

**Приготування водної фази**

Реактор

Густий екстракт листя горіха грецького, бензойна кислота, карбамід, пропіленгліколь, вода

Температура, час та швидкість перемі-шування, однорід-ність маси

**Стадія 3**

**Отримання емульсії**

Реактор

Час перемішування, однорідність маси

**Стадія 4**

**Гомогенізація**

Гомогенізатор

Час перемішування, однорідність маси

**Стадія 5**

**Охолодження крему**

Реактор

Час витримування маси, температура

ратура

**Стадія 6**

**Визрівання крему**

Реактор

Пакування крему

Якість туб, маркірування (серія, термін придатності)

Нерозфасований крем, туби

**Стадія 7**

**Фасування крему в туби**

Тубонаповнювальний автомат

**Стадія 8**

**Пакування туб в пачки**

Автомат пакування туб в пачки

Листки-вкладиші, пачки

Комплектність, правильність друку

**Стадія 9**

**Пакування пачок в коробки**

Пакувальний стіл

Коробки, групові етикетки

Кількість пачок у ящику, правильність друку

Контроль готової продукції

Готова продукція

Рис. 9. Блок-схема технологічного процесу виробництва крему з ГЕЛГГ

У **четвертому розділі** «Фізико— хімічні дослідження та розробка методик аналізу крему з ГЕЛГГ» наведені результати фізико-хімічних досліджень та запропоновані методики аналізу лікувально-косметичного крему.

З метою розділення та кількісного визначення компонентів крему нами була використана газорідинна хроматографія. Використовуючи розроблену пробопідготовку, ми дослідили зразки крему з ГЕЛГГ, густого екстракту листя горіха грецького, розчинників, розчину жирової основи і зразка олії обліпихи в указаних вище умовах. Отримані хроматограми наведені на рисунках 10-14.



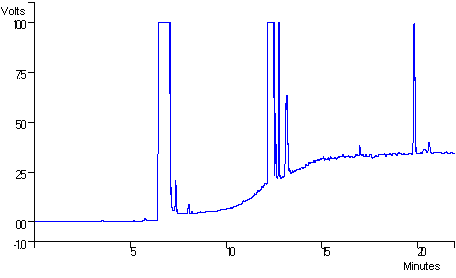


Рис.10. Хроматограма густого Рис.11. Хроматограма розчинників

екстракту листя горіха грецького (диметилацетамід – метанол 2:1)

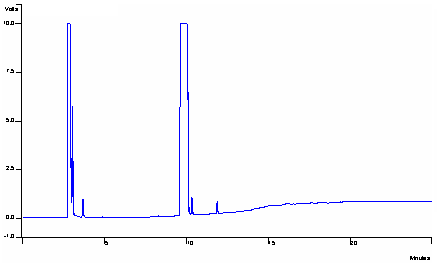
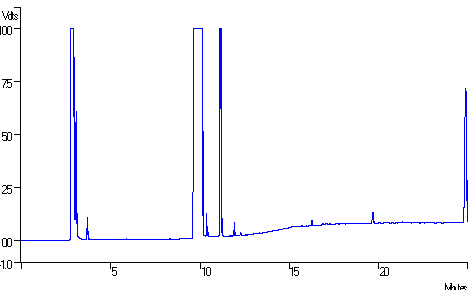


Рис.12. Хроматограма зразка олії Рис. 13. Хроматограма розчину

обліпихової основи крему



Рис. 14. Хроматограма крему з ГЕЛГГ.

Аналіз хроматограм свідчить, що у складі крему з ГЕЛГГ визначається пік речовини або групи речовин, час утримання яких співпадає з часом утримання піка на хроматограмі густого екстракту листя горіха грецького.

На рис. 12. наведена хроматограма 1 % зразка масла обліпихового, що відповідає концентрації, в якій це масло присутнє в кремі.

Газова хроматограма (рис.13) компонентів розчину основи крему дозволяє визначити порядок виходу піків складових речовин основи: олія оливкова, емульгатор № 1, кислота бензойна, пропіленгліколь, що служить підтвердженням, що всі піки речовин, які входять в зразок крему з ГЕЛГГ, добре розділяються і не перехрещуються з піками визначаємих речовин, що підтверджує ефективність розробленої методики визначення. Таким чином, запропоновану методику можна вважати якісним і напівкількісним методом визначення ГЕЛГГ в кремі.

Результати вивчення стабільності крему з ГЕЛГГ протягом 1 року зберігання в алюмінієвих тубах з лаковим покриттям та скляних банках з непрозорого скла свідчать про те, що органолептичні та фізико-хімічні показники, які характеризують якість крему, не виходять за межі, встановлені в нормативній документації, при зберіганні зразків при кімнатній температурі.

У **п’ятому розділі** «Вивчення біологічних властивостей лікувально-косметичного крему з ГЕЛГГ» наведено результати фармакологічних досліджень, які дозволили встановити виразні протизапальні властивості крему з густим екстрактом листя горіха грецького на моделі гострого термічного запалення лапи у мишей та контактного дерматиту неалергічного характеру в мурчаків, який викликали аплікаціями скипидару.

Було встановлено, що крем з ГЕЛГГ проявляє зволожуючу дію, але не впливає на секрецію ліпідів шкірою при тривалому нанесенні.

Дослідження дерматотоксичності та алергізувальних властивостей крему показало відсутність негативної дії препарату на фізіологічний стан шкіри та сенсибілізацію організму експериментальних тварин.

Дослідження хронічної токсичності крему з ГЕЛГГ показало відсутність токсичного впливу при його тривалому застосуванні на функції життєво важливих органів і систем організму експериментальних тварин.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. З використанням системного підходу на основі проведених біологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних та реологічних досліджень вперше запропоновано склад та розроблено технологію нового лікувально-косметичного крему на основі біологічно активної субстанції – густого екстракту листя горіха грецького (ГЕЛГГ). Розроблений крем призначений для догляду за сухою змарнілою шкірою та для корекції вікових змін шкіри.
2. На підставі комплексних досліджень експериментальних зразків обґрунтовано введення допоміжних речовин (емульгатора № 1— 4,0, моностеарату гліцерину— 1,5, спиртів синтетичних жирних фракції С16-С21—1,0, ланоліну безводного— 1,0, 1,2-пропіленгліколю— 7,0, кислоти бензойної—0,2, карбаміду— 0,5, віддушки для косметичних виробів— 0,5 та води (решта), використання яких забезпечує одержання стабільної при тривалому зберіганні емульсії типу м/в з необхідними фізико-хімічними та структурно-механічними показниками.
3. Теоретично та експериментально обґрунтована технологія крему з ГЕЛГГ, яка передбачає певний температурний режим приготування та порядок введення діючих і допоміжних речовин до водної та масляної фаз, а також оптимальні режими гомогенізації та охолодження, на основі якої складена технологічна інструкція на виробництво даного косметического засобу. Технологія крему апробована в умовах виробництва на базі АТ «Ефект».
4. Проведені дослідження щодо вибору основних показників якості розробленого крему, а також методів їх контролю. Проведений термогравіметричний аналіз ГЕЛГГ.
5. Експериментально доведена стабільність крему з ГЕЛГГ протягом строку придатності косметичних кремів (1 рік) у заданому температурному режимі - (20±2)ºС.
6. Проведені біологічні дослідження крему з ГЕЛГГ виявили специфічну місцеву дію (протизапальну, репаративну та зволожуючу) і біологічну нешкідливість, що підтверджено результатами вивчення алергізуючої та місцево- подразнювальної дії на лабораторних тваринах.
7. На підставі проведених досліджень отриманий гігієнічний висновок на лікувально-косметичний крем для догляду за сухою змарнілою шкірою № 05.02.03.02-04/37542 від 21.09.04. (виданий обласною СЕС м. Харкова) про його відповідність санітарно-гігієничним нормам і можливості виробництва та використання на території України.
8. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес деяких вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів України і Росії.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Губченко Т.Д. Розробка методик кількісного визначення поліфенольних сполук у кремі з густим екстрактом листя грецького горіха / Т.Д. Губченко, С.В. Андрєєва, Т.М. Ковальова // Медична хімія. – 2005. – Том 7. – № 1. – С. 98–100 (*Особистий внесок* – участь у дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних. Підготовка статті).
2. Губченко Т.Д. Изучение состава крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого (ГЭЛОГ) методом газожидкостной хроматографии / Т.Д. Губченко, С.В. Андреева // Зб. наук. ст. КМАПО. – 2005. – Випуск 14, Кн. 2. – С. 722–726 (*Особистий внесок* – участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
3. Изучение эффективности консерванта в креме с густым экстрактом листьев ореха грецкого / Т.Д. Губченко, А.Г. Башура, О.П. Стрилец, С.В. Андреева // Зб. наук. статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної практики».– Випуск XV. Том 1. – 2006. – С. 321–325 (*Особистий внесок* – участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
4. Губченко Т.Д. Разработка состава и технологии лечебно-косметического крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого / Т.Д. Губченко, А.Г. Башура, В.П. Чер-ных // Врач и аптека XXI века. – 2007. – № 6. – С. 40–41 (*Особистий внесок* – участь у дослідженні, проведення експерименту. Підготовка статті).
5. Губченко Т.Д. Изучение специфического действия и безопасности крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого / Т.Д. Губченко, Л.В. Яковлева // Врач и аптека XXI века. – 2007. – № 9. – С. 49–51 (*Особистий внесок* – участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).
6. Губченко Т.Д. Розробка косметичного засобу з густим екстрактом листя горіха грецького / Т.Д. Губченко, С.В. Андрєєва, Т.М. Ковальова // Мат. наук.-практ. конф. «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок». – Тернопіль, 2004. – С. 156–158.
7. Губченко Т.Д. Разработка и обоснование основы крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого / Т.Д. Губченко, А.Г. Башура, С.В. Андреева // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Мат. VI Нац. з’їзду фармац. України. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 207–208.
8. Губченко Т.Д. Изучение стабильности крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого / Т.Д. Губченко, А.Г. Башура, О.П. Стрилец // Мат. наук.-практ. конф. «Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи» //Ліки України (додаток). – 2005. – № 9 (98) – С. 169 – 170.
9. Губченко Т.Д. Вплив пропіленгліколю на стабільність лікувально-профілактичного крему / Мат. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури». – Х., 2007. – С. 163–164.
10. Губченко Т.Д. Вивчення протизапальної властивості крему з густим екстрактом листя горіха грецького / Т.Д. Губченко, С.В. Андрєєва, О.Ю. Кошова // Мат. наук.-практ. конф. «Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього». – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 4–5.

**Губченко Т.Д. Розробка складу та технології лікувально-косметичного крему з густим екстрактом листя горіха грецького. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 2008.

Метою дисертаційної роботи є вивчення технологічних властивостей біологічно активної речовини – густого екстракту листя горіха грецького (ГЕЛГГ) – і створення на її основі науково обґрунтованого складу лікувально-косметичного крему, призначеного для догляду за сухою змарнілою шкірою з метою попередження її вікових змін.

На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень вперше науково обґрунтовано оптимальний склад та технологію лікувально-косметичного крему на емульсійній основі з ГЕЛГГ для догляду за старіючою шкірою.

Вперше вивчені технологічні параметри ГЕЛГГ, що дало змогу обґрунтувати введення його до косметичного препарату. Розроблено методики якісного та кількісного визначення ГЕЛГГ в лікувально-косметичному кремі. Розроблено та апробовано в промислових умовах технологію косметичного крему. Розроблено технологічну інструкцію на лікувально-косметичний крем.

**Ключові слова:** густий екстракт листя горіха грецького, лікувально-косметичний крем, емульгатори, технологія.

**Губченко Т.Д. Разработка состава и технологии лечебно-косметического крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, 2008.

Целью диссертационной работы является изучение технологических свойств биологически активного вещества — густого экстракта листьев ореха грецкого– и создание на его основе научно обоснованного состава лечебно-косметического крема, предназначенного для ухода за сухой увядающей кожей с целью профилактики ее возрастных изменений.

На основании результатов технологических, физико-химических и биологических исследований впервые научно обоснован оптимальный состав и технология лечебно-косметического крема на эмульсионной основе с густым экстрактом листьев ореха грецкого для ухода за стареющей кожей.

Важными показателями, которые обеспечивают биофармацевтические и потребительские свойства косметических кремов, являются их структурно-механические и реологические параметры. В результате экспериментальных исследований по изучению влияния соотношения компонентов основы на технологические и реологические свойства модельных основ установлено оптимальное количество компонентов основы: масло оливковое–8%, масло облепиховое – 1%, эмульгатор № 1– 4%, МСГ–1,5%, спирты синтетические фракции С16-С21 – 1%, ланолин безводный – 1%, пропиленгликоль –7%.

С целью выбора оптимальной концентрации биологически активного вещества в составе разрабатываемого крема— густого экстракта листьев ореха грецкого– проведены биологические исследования, которые доказали наличие у крема противовоспалительного, ранозаживляющего, увлажняющего действия. Фармакологические исследования позволили определить оптимальную концентрацию ГЭЛОГ, которая составляет 0,25%.

Одно из основных требований к качеству косметических кремов – стабильность к микробной контаминации. Нами была изучена антимикробная активность таких консервантов, как: кислота борная, бензойная, нипагин, нипазол и их комбинации. Экспериментально установлено, что концентрация кислоты бензойной 0,2% обеспечивает стабильность крема в течение всего срока хранения (1 год).

Таким образом, в результате проведенных исследований, экспериментально обоснован состав лечебно-косметического крема с густым экстрактом листьев ореха грецкого.

С целью обоснования температурного режима ведения технологического процесса нами был проведен термогравиметрический анализ ГЭЛОГ. Установлено, что его введение в гидрофильную фазу крема можно проводить при температуре, не превышающей 71ºС.

Изучение влияния температуры на структурно-механические свойства разработанного крема позволило экспериментально установить, что стадию фасовки крема в тубы необходимо проводить при температуре 40–50ºС.

Также в эксперименте была доказана необходимость стадии созревания крема.

Впервые разработана и апробирована в промышленных условиях АО «Эффект» технология производства косметического крема. Разработана технологическая инструкция на косметическое средство.

Разработаны методики качественного и количественного определения ГЭЛОГ в лечебно-косметическом креме. Точность и воспроизводимость методик анализа подтверждена результатами статистической обработки экспериментальных данных.

Установлены условия хранения и подобрана рациональная упаковка лечебно-косметического крема, которые обеспечивают его стабильность в течение одного года хранения.

В результате проведенных биологических исследований доказано наличие противоспалительного, репаративного, увлажняющего действия крема, а также его фармакологическая безвредность при длительном применении.

**Ключевые слова:** густой экстракт листьев ореха грецкого, лечебно-косметический крем, эмульгаторы, технология.

**Gubchenko T. D. The development of composition and technology of curative cream with think extract of walnut leaves –** Manuscript.

Dissertation on gaining scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality15.00.01 – technology of drugs and organization of pharmacy business. National University of Pharmacy, Kharkov, 2007.

The aim of our thesis is technological properties studying of biological active substance – the think extract of walnut leaves and creation, on the basis of scientific grounded composition, the curative cream, intended for dry aging skin care for its aging changes prevention.

On the basis of technological, physico-chemical and biological investigation results, the optimal composition and technology of curative cream on emulsive base of think extract of walnut leaves skin care have been scientifically grounded.

The techniques of qualitative and quantities detection of think extract of walnut leaves in curative cream have been developed.

At first the technology of cosmetic preparation has been developed and tested in the industrial conditions. The industrial instruction for cosmetic item has been developed. The storaring conditions have been stated and rational curative cream packing have been selected.

**Key words:** think extract of walnut leaves, curative cream, emulgator, technology.

Підписано до друку 25.02.2008. Формат 60х84/16

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк різографія.

Умовний друк. арк.. 1,1. Тираж 100 пр. Зам. № 23.

Надруковано ФОП “Аза маєва В.Р.”

Свідоцтво про держреєстрацію В02 № 229277 від 06.06.2001р.

м. Харків, вул. Познанська 6, кв. 84.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>