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

**Чуб Олена Вікторівна**

#### УДК 687.55:665.582.24:616.003.829.8

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ**

депігментуюЧОго тонІкУ

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

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків - 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету, Міністерство 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;

кандидат фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

**алмакаєва людмила григорівна**,

Державне підприємство „Державний науковий

центр лікарських засобів”, м. Харків,

завідувач лабораторії парантеральних та

оральних рідких лікарських засобів.

Захист відбудеться «\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 року о \_\_\_ 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 «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, проф. Д.І. Дмитрієвський

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Практикуючим косметологам нерідко приходиться вирішувати проблеми, які є скоріше прерогативою дерматології. Гіперпігментація шкіри (гіпермеланози, меланодермії) є найбільш частою причиною звернення до косметичного кабінету. Надлишкова кількість меланіну може відкладатися у епідермісі, придаючи шкірі коричнювате забарвлення, або в дермі, внаслідок чого шкіра набуває сірого або голубуватого відтінку.

Сучасні засоби відбілюючої дії містять по декілька активних речовин, які розрізняються за механізмом дії, ефективністю відбілювання і вираженістю дії на шкіряні покрови. Найчастіше включають активні субстанції, які зворотно пригнічують синтез меланіну в меланоцитах та є інгібіторами ферменту тирозинази, а також речовини, які зв’язують двовалентні іони металів, необхідні для процесу меланогенезу, крім того вводять протизапальні, антиоксидантні, зволожуючі та ін. компоненти.

Однак, не дивлячись на широкий асортимент косметичних препаратів даного напрямку, необхідно відмітити невеликий асортимент засобів рідкої форми випуску (тоніки), які є оптимальними по догляду за любим типом шкіри. Крім того, необхідно відмітити, що депігментуючі засоби, представлені на ринку України, у більшості випадків, закордонного виробництва і, відповідно, мають високу ціну.

Таким чином, розробка складу і технології вітчизняного депігментуючого тоніку, який має високу відбілюючу активність при мінімальній подразнюючій дії і більш доступний за ціною, є актуальною задачею.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами*.*** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідницьких робіт Національного фармацевтичного університету («Створення лікувальної косметики», № госрегістрації 0103U000482) і проблемної комісії "Фармація" МОЗ и АМН України.

**Мета і задачі дослідження*.*** Ціллю наших досліджень була розробка обґрунтованого складу, раціональної технології і сучасних методик контролю якості косметичного засобу з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою, призначеного для місцевого застосування при різноманітних гіперпігментаціях шкіри.

Для досягнення поставленої цілі необхідно було вирішити наступні задачі:

 - проаналізувати літературні данні з питань етіології, патогенезу і фармакотерапії гіпермеланозів;

 - провести комплексні технологічні, фізико-хімічні і біологічні дослідження експериментальних зразків з метою створення оптимального складу і технології тоніку з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою;

 - провести дослідження по вивченню показників якості розробленого засобу, а також методик їх контролю;

* вивчити стабільність депігментуючого тоніку та визначити умови і терміни його зберігання;

- вивчити специфічну активність і безпечність розробленого засобу при місцевому застосуванні;

- розробити і затвердити технологічну інструкцію на розроблений тонік;

- одержати гігієнічний висновок санітарно-епідеміологічної експертизи на розроблену рецептуру депігментуючого тоніку.

*Об’єкт дослідження* ***–*** тонік з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою.

*Предмет дослідження* ***-*** розробка складу і технології комплексного косметичного препарату з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою, призначеного для зовнішнього застосування з метою корекції гіперпігментацій різного походження. Вивчення технологічних і фізико-хімічних, мікробіологічних і біологічних властивостей розробленого тоніку.

*Методи дослідження.*При вирішенні поставлених у роботі задач, використовували загальноприйнятні органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, мікробіологічні і біологічні методи досліджень (визначення оптимальних концентрацій діючих речовин, вивчення специфічної активності і безпеки тоніків на модельних патологіях), які дозволяють об’єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники засобу, що розробляється, на підставі експериментально отриманих і статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів*.*** Розроблено науково-методичний підхід до створення депігментуючого тоніку, призначеного для застосування у практичній косметології і дерматології.

В результаті технологічних, фізико-хімічних, біологічних досліджень, вперше обґрунтовано раціональний склад і розроблено оптимальну технологію тоніку з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою, як високоефективного засобу відбілюючої дії.

 Розроблено методики визначення активних компонентів (койєвої кислоти і натрію аскорбілфосфату) у тоніку.

Досліджено стабільність депігментуючого тоніку з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою, визначено оптимальні упаковка, умови і термін зберігання.

 В експерименті на лабораторних тваринах вивчена нешкідливість розробленого тоніку.

Отримані результати дослідження стали підставою для створення нового косметичного засобу для місцевого застосування з використанням ефективних сучасних субстанцій відбілюючої дії.

 **Практичне значення одержаних результатів*.*** Створено і запропоновано для практичної косметології і дерматології новий депігментуючий препарат - тонік з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою для використання у комплексній терапії гіпермеланозів.

Розроблено і затверджено у Харківській обласній СЕС рецептуру на тонік відбілюючий (РЦУ 33119481-05Тн.-2004), технологічна інструкція на виробництво запропонованого препарату, отримано гігієнічний висновок санітарно-епідеміологічної експертизи м. Харкова (№ 05.02-06/37542 від 2004 р.), які регламентують якість і безпеку тоніку у процесі приготування, застосування та зберігання. Технологію виготовлення депігментуючого тоніку апробовано в умовах промислового виробництва на АТ “Ефект” (акт апробації від 25.10.2005 р.).

Фрагменти роботи впроваджено у виробництво АТ “Ефект” і у навчальний процес кафедри косметології і аромології Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 10.10.05 р.), курсу технології лікарських засобів Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 16.02.06 р.), кафедри технології ліків Медичного інституту Української асоціації народної медицини (акт впровадження від 21.03.06 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 24.03.06 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького (акт впровадження від 17.04.06 р.).

**Особистий вклад дисертанта*.*** Особисто авторомпроведено інформаційний пошук і аналіз літературних даних за сучасним станом етіопатогенезу гіпермеланозів, номенклатури відбілюючих речовин, вибору сучасних високоактивних субстанцій і допоміжних речовин для створення косметичного засобу депігментуючої дії місцевого застосування. Проведено фізико-хімічні і технологічні дослідження експериментальних зразків тоніків. Теоретично обґрунтовано і експериментально підтверджено ефективність нового комплексного косметичного засобу - тоніку з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою. Встановлено термін та умови придатності розробленого засобу. Узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості тоніку. Результати досліджень статистично оброблено, систематизовано і проаналізовано дисертантом. Розроблено і затверджено рецептуру і технологічну інструкцію на виробництво відбілюючого тоніку.

Особиста участь в усіх опублікованих працях зі співторами (Башурою О.Г., Малоштан Л.М., Барановою І.І., Стрілец О.П., Губар С.М., Мартинюк Т.В., Ковальовою Т.М.) вказується по тексту дисертації.

 **Апробація результатів дисертації*.*** Результати досліджень по темі дисертаційної роботи викладено і обговорено на: VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005 р.); науково-практичній конференції “Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2005 р.); науково-практичній конференції “Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього (Харків, 2006 р.); науково-практичній конференції “Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2007 р.);: Всеукраїнському конгресі „Сьогодення та майбутнє фармації” (Харків, 2008 р.).

**Публікації.**За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, в тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях і 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

**Об’єм і структура дисертації*. .*** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаної літератури і додатків. Повний обсяг роботи складає 156 сторінок, із них обсяг основного тексту 137 сторінок. Робота ілюстрована 24 таблицями і 19 рисунками. Бібліографія включає 189 джерел літератури, з них 90 - іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

 У **вступі** дисертаційної роботи викладено актуальність теми, сформульовано мета та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

**У першому розділі** «Сучасні аспекти відбілювання шкіри» проаналізовано дані літератури, які стосуються етіопатогенезу гіпермеланозів, номенклатури відбілюючих речовин. Виявлено, що сучасний депігментуючий засіб повинен містити декілька компонентів, які різностороннє діють на процес меланогенезу, а саме: інгібітори ферменту тирозинази та речовини, які зворотно пригнічують синтез меланіну. У результаті синергічної дії декількох відбілюючих компонентів, можливе зниження концентрації останніх, при цьому зберігається задана активність препарату і, відповідно, знижується токсична дія активних речовин. Відмічено, що відбілюючі засоби рідкої форми випуску, практично не представлено в асортименті даного сегменту продукції, хоча саме дана форма найбільш універсальна, так як підходить для любого типу шкіри, тому створення нового депігментуючого тоніку з комплексом сучасних відбілюючих субстанцій є актуальним и своєчасним.

У **другому розділі** «Об’єкти та методи досліджень» наведено обґрунтування загальної концепції та методів проведення досліджень, характеристику депігментуючих та допоміжних речовин, які використовувалися при приготуванні тоніку. У цьому розділі також обґрунтовано вибір методик, які використані для проведення досліджень. Наведені та описані методи органолептичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень

У **третьому розділі** «Розробка складу та технології депігментуючого тоніку з натрію аскорбілфосфатом і койєвою кислотою» представлено результати наукових та експериментальних досліджень з розробки складу та технології високоефективного відбілюючого засобу.

У зв’язку з тим, що нами розробляється засіб, який повинен впливати на гіпермеланози різної етіології в якості об’єктів для досліджень, виходячи із огляду літератури, попередньо було обрано відбілюючі речовини, які активно взаємодіють на різних стадіях механізму меланогенезу: арбутин, койєва кислота, натрію і магнію аскорбілфосфати.

Для вибору найбільш оптимальної похідної вітаміну С, нами було виготовлено водні розчини аскорбінової кислоти, натрію аскорбілфосфату і магнію аскорбілфосфату і вивчена їх стабільність при зберіганні протягом чотирьох місяців. У зв’язку з тим, що значення рН розчинів натрію та магнію аскорбілфосфатів було близько 9, то за допомогою лимонної кислоти вони були доведені до рН 6. Необхідно відмітити, що усі зразки, які зберігалися при денному світлі, вже через тиждень випробувань забарвились у коричневий колір, що свідчило про розпад усіх досліджуваних субстанцій, на підставі чого було зроблено висновок, що не тільки аскорбінова кислота, але і її похідні є світлочутливими. Тому у подальшому при розробці та дослідженні зразки зберігали у темному місці.

При порівняльному вивченні стабільності досліджуваних розчинів, встановлено, що натрію аскорбілфосфат був самим стабільним на протязі всього терміну спостережень, магнію аскорбілфосфат був менш стабільним, а аскорбінова кислота руйнувалася вже через тиждень (рис. 1).

Виходячи із проведеного експерименту для подальших досліджень в якості відбілюючої речовини було обрано найбільш стабільну похідну аскорбінової кислоти - натрію аскорбілфосфат.

Рис. 1. Порівняльна характеристика стабільності 3 % розчинів вітаміну С і його похідних: 1- натрію аскорбілфосфат; 2- магнію аскорбілфосфат; 3- аскорбінова кислота (t=20ºC)

З метою вибору оптимального стабілізатора для натрію аскорбілфосфату у тоніку, що розробляється нами до його складу були введені лимонна кислота (зразок № 1) і натрію сульфіт (зразок № 2) у концентрації по 0,02 %, зразок № 3 не містив стабілізатора (табл.1).

Таблиця 1

**Вплив стабілізаторів на стабільність розчинів натрію аскорбілфосфату у дослідних зразках тоніку (через 30 днів, t=20Cº)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Час, доба** | **Кількісний вміст** **натрію аскорбілфосфату у тоніку, %** |
| № зразку | 1 | 2 | 3 |
| Початок | 5,00±0,02 | 5,00±0,01 | 5,00±0,01 |
| Через 10 | 4,91±0,02 | 4,89±0,03 | 4,52±0,01 |
| Через 20 | 4,85±0,03 | 4,80±0,01 | 3,22±0,03 |
| Через 30  | 4,82±0,01 | 3,90±0,02 | 2,90±0,02 |

Примітка: n=5, p<5

Як видно з даних табл. 1, вміст натрію аскорбілфосфату через 30 діб практично не змінився у експериментальних зразках тоніка за № 1, в зразках тоніків № 2 за рахунок невеликої антиоксидантної дії натрію сульфіту спостерігалось зменшення кількісного вмісту діючої речовини і суттєво знизився у зразку тоніку № 3, що обумовлено відсутністю в його складі антиоксиданту. Тому в якості стабілізатору було обрано кислоту лимонну, яка крім антиоксидантних властивостей знижувала значення рН до рівня 6,5, яке є фізіологічним для шкіри обличчя.

Наступним етапом було вивчення стабільності натрію аскорбілфосфату при різних значеннях рН тоніка (рис. 2). Дослідження проводилось при кімнатної температурі на протязі чотирьох місяців: необхідну кількість натрію аскорбілфосфату розчиняли безпосередньо у воді очищеній, а значення рН корегували за допомогою лимонної кислоти у інтервалі від 3,0 до 8,5. Даний інтервал рН допускається згідно ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні».

Рис. 2. Вплив величини рН на стабільність

 розчинів натрію аскорбілфосфату (t=20ºC)

Було відмічено, що, розчини натрію аскорбілфосфату з рН нижче 5 вже через 10 діб набували коричневого кольору, що свідчило про розпад активної речовини, що підтверджувалось кількісним визначенням даної субстанції. Експериментальні зразки, у яких значення рН було в межах від 5 до 7, зберігали свій початковий вигляд - були безбарвними і кількісний вміст натрію аскорбілфосфату практично не зменшувався і, відповідно, зберігався відбілюючий ефект. Тому у подальшому вивченні відбілюючої дії розчини натрію аскорбілфосфату додатково стабілізувались доведенням їх до рН 5,5-6,5 за допомогою лимонної кислоти. Також, відомо, що даний інтервал рН є найбільш оптимальним для рогового шару епідермісу, так як відповідає середньому значенню рН кислотної мантії шкіри.

Вивчення відбілюючих властивостей арбутину, койєвої кислоти і натрію аскорбілфосфатупроводили in vitro на гіперпігментованій шкаралупі курячих яєць, які занурювали в досліджувані розчини у безпечних концентраціях на протязі 15 днів (табл. 2).

Таблиця 2

**Порівняльне вивчення відбілюючої дії різних депігментуючих субстанцій у зразках тоніків**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Найменуваннявідбілюючої субстанції (й) | Концентрація, % | Відбілюючий ефект, % |
| 1. | **Койєва кислота** | 0,3 | 0 |
| 0,5 | 0 |
| 1,0 | 50 |
| 2. | Койєва кислота + натрію аскорбілфосфат | 0,2+0,5 | 2 |
| 0,2+1 | 7 |
| 0,2+1,5 | 10 |
| 1,0+5 | 70 |
| 3 | Арбутин | 0,3 | 0 |
| 0,5 | 0 |
| 1 | 20 |
| 4. | Арбутин +натрію аскорбілфосфат | 0,2+0,5 | 5 |
| 0,2+1 | 10 |
| 0,2+5 | 15 |
| 1+5 | 40 |
| 5. | Натрію аскорбілфосфат | 0,3 | 0 |
| 0,5 | 5 |
| 1 | 20 |
| 5 | 30 |
| Контроль | «В»\*-0 |

\* Забарвлення «В»\* - єдине стоматологічне по ТУ 64-2-869-02 (Україна, АТ «Стома»).

Контролювали відбілюючу дію, порівнюючи колір яєчної шкаралупи з «забарвленням єдиним стоматологічним» зразка (Україна, АТ «Стома»). Результати досліджень представлені в табл. 2, з якої видно що, найбільшою відбілюючою активністю серед досліджуваних депігментуючих субстанцій володіє койєва кислота у концентрації 1%, результати її дії перевищують дію інших досліджуваних речовин практично вдвічі. Недивлячись на заявлену багатьма косметичними фірмами високу депігментучу дію арбутину, у наших дослідженнях було відмічено найменший відбілюючий ефект (20%) при 1% концентрації арбутину (максимальна безпечна концентрація даного компонента). Необхідно відмітити, що усі речовини, що вивчали у концентрації до 0,5% не проявляли взагалі будь-якої освітлюючої дії на яєчну шкаралупу, слабкий ефект дав тільки натрію аскорбілфосфат (всього 5% освітлюючої дії). Таким чином, введення досліджуваних відбілюючих субстанцій у косметичні засоби, навіть у профілактичних цілях по догляду за чутливою шкірою, у концентрації менш ніж 0,5%, не має сенсу. Зі зростанням концентрації натрію аскорбілфосфату у розчині спостерігається тенденція до збільшення відбілюючого ефекту, а при 5% вмісту даної депігментуючої речовини (рекомендована безпечна концентрація) відбілюючий ефект збільшився до 30%.

Вивчення депігментуючої дії комплексу (арбутин+койєва кислота) є недоцільним, тому що ці речовини діють тільки вибірково на механізм меланогенезу: інгібуючи тирозиназу, вони не діють на пероксидазу.

Наступним етапом було вивчення відбілюючої дії комплексних інгібіторів: койєва кислота з натрію аскорбілфосфатом іарбутинзнатрію аскорбілфосфатом. Концентрацію досліджуваних речовин було взято максимально з вивчених за депігментуючою дією: койєва кислота і арбутин по 1%, а натрію аскорбілфосфат – 5%. Як видно, з даних табл. 2 комплекс (арбутин + натрію аскорбілфосфат) виявив певний відбілюючий ефект, але у незначній мірі – 40%. Вірогідно, що, у даному випадку проявилася активність тільки натрію аскорбілфосфату і за рахунок помірного інгібування мелагенезу. Зразок, що містив койєву кислоту і натрію аскорбілфосфат показав саму високу відбілюючу активність - 70% освітлюючої дії на яєчну шкаралупу.

З метою виявлення подразнюючої дії відбілюючих компонентів, що вивчались, нами було вивчено їх можливу алергизуючу дію. Критеріями оцінки впливу дослідних зразків на шкіряні покриви тварини були візуальні спостереження (еритеми, тріщини, гіперемії) і терміни їх розвитку у порівнянні з контрольними тваринами. Для даного експерименту було виготовлено тоніки з арбутином, койєвою кислотою і натрію аскорбілфосфатом у концентрації від 0,5 до 5%. Після закінчення експерименту було встановлено, що зразки з досліджуваними субстанціями не виявили сенсибілізуючих властивостей на 10-у і 20-у добу після нанесення на шкіру у концентраціях до 1% - койєвої кислоти і арбутину, до 5% - натрію аскорбілфосфату. Необхідно відмітити, що, у концентрації більше 1 % койєва кислота і арбутин виявляли алергизуючу дію, яка на 15-у добу проявлялась наявністю вираженої гіперемії, сильного лущення і відповідно, дані концентрації цих речовин було виключено із подальших досліджень.

Таким чином, виходячи з проведених досліджень, було обрано комплекс відбілюючих активних речовин: койєва кислота і натрію аскорбілфосфату у кількості 1% та 5% відповідно. Даний депігментуючий комплекс виявляв виражену відбілюючу дію, не проявляючи сенсибілізуючої дії.

У зв’язку з можливою легкою десквамуючою дією відбілюючих засобів до їх складу необхідно введення зволожуючої речовини. У подальшому дослідженні нами було використано гліцерин, як речовину, яка ефективно пом’якшує та зволожує шкіру, крім того, її рекомендують застосовувати в якості співрозчинника і підсилювача резорбції. Для проведення даного дослідження було виготовлено 5 експериментальних зразків тоніків з вмістом гліцерину від 2 до 10% (табл. 3, обґрунтування концентрації консервантів приведено нижче).

Зразки з більшою концентрацію гліцерину мали негативні суб’єктивні показники: залишалось відчуття «жирності» та «липкості» на шкірі, що не є бажаним при розробці сучасного косметичного засобу. Також відомо, що висока гігроскопічність гліцерину може привести до збезводнення і, відповідно, до висушування і подразнення шкіри.

Таблиця 3

**Склад експериментальних зразків тоніків**

|  |  |
| --- | --- |
| Назва компоненту, %  | № рецептури |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Койєва кислота | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Натрію аскорбілфосфат | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| Гліцерин  | - | 2,0 | 5,0 | 7,0 | 10,0 |
| Ніпагін  | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Гермаль115 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Лимонна кислота | до рН 5,5-6,5 |
| Вода очищена  | до 100,0 |

Дослідження гідрофільних властивостей шкіри при нанесенні досліджуваних засобів проводили за методом Капланського С.Я. на мурчаках, яки на протязі всього експерименту отримали 20 аплікацій тоніку. Як видно з даних табл. 4 вологість зразка № 5, який вміщує 10% гліцерину, при тривалому застосуванні оставалася оптимальною у порівнянні з контрольною групою, але і не перевищувала фізіологічної норми, що вказує про доцільність введення даного зволожуючого компоненту до тоніку у обраній концентрації. Також додавання гліцерину дозволяє суттєво знизити можливу десквамуючу дію, яка може утворитися за рахунок дії відбілюючих субстанцій.

Таблиця 4

**Вивчення гідрофільності шкіри**

**при тривалому нанесенні експериментальних зразків тоніків**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № тоніку | Термін дослідження, дні | Контроль | Дослід, % |
| № 1 | 30 | 66,9 +0,61 | 56,9 + 0,69 |
| № 2 | 30 | -//- | 58,3 + 0,41 |
| № 3 | 30 | -//- | 62,9 + 0,52 |
| № 4 | 30 | -//- | 64,3 + 0,45 |
| № 5 | 30 | -//- | 68,3 + 0,51\* |

Примітка: \* - відхилення достовірне щодо показників інтактної контрольної групи, n=7, р<0,05

З метою додаткового обґрунтування концентрації гліцерину нами були вивченні фізико-хімічних властивості експериментальних зразків тоніків № 2-5 з різною концентрацією гліцерину (табл. 5.).

# Таблиця 5

### Фізико-хімічні властивості експериментальних зразків тоніків

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № складу | Вміст гліцерину, ω, % | Питома електрична провідність,æ, См·м-1 | Поверхневий натяг,σ.103, Н/м | В’язкість відносна,η відн | Показник заломлення,nD |
| 1 | 1 | 0,00037+0,00201 | 33,30+0,02 | 1,125+0,004 | 1,3486+0,0001 |
| 2 | 2 | 0,00037+0,00410 | 33,01+0,02 | 1,140+0,003 | 1,3511+0,0002 |
| 3 | 5 | 0,00033+0,00311 | 32,01+0,10 | 1,231+0,006 | 1,3535+0,0001 |
| 4 | 7 | 0,00028+0,00401 | 31,61+0,10 | 1,311+0,004 | 1,3538+0,0001 |
| 5 | 10 | 0,00020+0,00302 | 31,21+0,10 | 1,399+0,004 | 1,3543+0,0002 |

Як свідчать дані табл. 5, підвищення вмісту гліцерину не призводить до значних змін вивчаємих показників. У зв’язку з погіршенням споживацьких властивостей тоніку при концентрації гліцерину вище 10%, нами на підставі аналізу одержаних результатів була обрана рецептура № 5. Даний склад мав оптимальні споживацькі, фізико-хімічні та біологічні показники.

При розробці тоніку нами досліджено його мікробіологічну чистоту, та встановлено, що є доцільним використання одночасно двох консервантів: ніпагіну і гермалю-115, що дозволить знизити початкове дозування у декілька разів. Оцінку ефективності обраного комплексу консервантів з різними концентраціями у зразках тоніку проводили за критеріями ДФУ. Для встановлення активнодіючої концентрації досліджуваних консервантів було виготовлено зразки депігментуючого тоніку з наступним співвідношенням ніпагіну і гермалю-115 - 0,2:0,4; 0,2:0,3; 0,2:0,2; 0,15:0,15 відповідно (див. табл. 7).

Таблиця 7

**Обґрунтування концентрації досліджуваних консервантів у зразках депігментуючого тоніку**

|  |  |
| --- | --- |
| **Консервант,****%** | **Термін дослідження** |
| **Через 28 діб після обсіменіння** |
| **Бактерії** | **Гриби** |
| **S. aureus** | **Ps. aeruginosa** | **C. albicans** | **A. niger** |
| Ніпагін 0,2Гермаль-115 0,4 | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО |
| Ніпагін 0,2Гермаль-115 0,3 | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО |
| Ніпагін 0,2Гермаль-115 0,2 | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО |
| Ніпагін 0,15Гермаль-115 0,15 | Не спостерігається збільшення КУО | Не спостерігається збільшення КУО | Спостерігається збільшення КУО | Спостерігається збільшення КУО |

Виходячи з проведеного експерименту оптимальним є співвідношення ніпагіну:гермалю-115 в концентрації 0,2%:0,2%. Подальше зниження концентрації досліджуваних консервантів є необґрунтованим, тому що спостерігалося збільшення росту КУО (грибів), а підвищення недоцільне.

Таким чином, теоретично і експериментально, у результаті проведених комплексних фізико-хімічних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень, обґрунтовано склад депігментуючого тоніку, що рекомендується для любого типа шкіри, %: койєва кислота 1,0; натрію аскорбілфосфат 5,0, гліцерин 10,0; ніпагін 0,2, гермаль-115 0,2; лимонна кислота до рН 5,5-6,5; вода очищена до 100,0.

При виробництві тоніку використовували типову технологічну схему: розчинення водорозчинних речовин (койєву кислоту, натрію аскорбілфосфат, гермаль 115) у воді очищеній; розчинення ніпагіну у гліцерині; змішування обох розчинів, регулювання рН за допомогою лимонної кислоти; фільтрація. Технологічна схема виробництва представлена на рис. 6.

У **четвертому розділі «**Вивчення фізико-хімічних властивостей, розробка методик аналізу і дослідження умов і термінів зберігання депігментуючого тоніку» вивчені в результаті комплексних експериментальних досліджень показники якості депігментуючого тоніку: органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах) та фізико-хімічні (рН, масова доля гліцерину, масова доля сухого залишку, відносна в’язкість, показник заломлення, поверхневий натяг).

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активних компонентів запропонованого тоніку: койєвої кислоти (методом високоефективної рідинної хроматографії), натрію аскорбілфосфату (методом йодометрії).

Дані методики аналізу добре відтворюється и дають статистично достовірні результати.

Експериментально доведена стабільність за обраними фізико-хімічними і мікробіологічними показниками розробленого засобу при двох температурних режимах: (20±5)ºС і (12,5±1,5)ºС в межах 2 років.

За результатами досліджень стабільності розроблено рекомендації стосовно первинного пакування - флакони з темного скла.

У **п’ятому розділі** «Біологічні дослідження депігментуючого тоніку з койєвою кислотою і натрію аскорбілфосфатом» проведені комплексні експериментальні дослідження нешкідливості тоніку (відповідно до ДСанПін 2.2.9.027-99 і ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні»).

Встановлено, що розроблений тонік відноситься до IV класу малотоксичних речовин.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали* |  | Виготовлення тоніку |  | *Контроль в процесі виробництва* |
|  |  |  |  |  |
| Койєва кислота, аскорбілфосфат натрію, гермаль 115, вода очищена |  | **Стадія 1**Приготування водної фазиВаги, реактор |  | Маса, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
| Ніпагін, гліцерин |  | **Стадія 2****Приготування розчину консервантів**Ваги, реактор |  | Маса, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
| Кислота лимонна |  | **Стадія 3****Приготування тоніку**Реактор |  | Швидкість та час перемішування |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Стадія 4****Фільтрація тоніку**Фільтрувальний апарат |  | Контроль проміжної продукції |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Пакування тоніку |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Тонік зі стадії 4, флакони, кришки, етикетки |  | **Стадія 5**Упаковка тоніку у флакониАвтомат упаковки |  | Комплектність, печать, маркування |
|  |  |  |  |  |
| Коробки, групові етикетки |  | **Стадія 6**Упаковка флаконів в коробкиПакувальний стіл |  | Комплектність, печать, маркування |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Готова продукція |  | Контроль готової продукції |

Рис. 6. Блок-схема технологічного процесу виробництва депігментуючого тоніку

Індекс гострої токсичності при введенні в шлунок - 1 бал, індекс гострої токсичності при нанесенні на шкіру - 0 балів, індекс шкіряно-подразнюючої дії - 0 балів, індекс сенсибілізуючої| дії - 0 балів. В результаті проведення досліджень будь-яких негативних суб'єктивних або об'єктивних змін шкіри на місцях аплікацій не виявлено.

На підставі проведених досліджень було отримано |одержувати| гігієнічний висновок № 05.02-06/37542, виданий обласною СЕС м. Харкова на депігментуючий тонік по догляду за шкірою, який свідчить про те, що дана продукція відповідає санітарно-гігієнічним нормам і вимогам, встановленим на території України (регламентують якість і безпеку даного засобу у процесі приготування, застосування та зберігання).

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Вперше з використанням системного підходу на основі технологічних, біологічних, фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень розроблено склад і технологію високоефективного депігментуючого тоніку з метою корекції гіперпігментацій різних етіологій| для будь-якого типу шкіри, що містить сучасні субстанції: койєву| кислоту і натрію аскорбілфосфат|.
2. На підставі фізико-хімічних і біологічних досліджень до складу тоніка обрано і обґрунтовано введення відбілюючих субстанцій: койєва кислота, як інгібітор тирозинази| і натрію аскорбілфосфат|, як інгібітор пероксидази| (у концентраціях 1 % і 5% відповідно), які в комплексі діють на усі етапи синтезу меланіну.
3. У результаті проведених комплексних досліджень обґрунтовано введення допоміжних речовин (гліцерину - 10%, ніпагін у - 0,2%, гермалю 115 - 0,2%, лимонної кислоти до рН 5,5-6,5, води очищеної решта), використання яких забезпечує отримання стабільної системи при тривалому зберіганні з необхідними споживчими і фізико-хімічними властивостями.
4. Вивчено органолептичні та фізико-хімічні показники розробленого засобу і доведено, що депігментуючий тонік відповідає вимогам наведеним в ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні», а також додатково для кількісного визначення койєвої кислоти обрано метод високоефективної рідинної хроматографії з попередньою пробопідготовкою, для кількісного визначення натрію аскорбілфосфату обрано метод йодометрії.
5. Експериментально доведена стабільність розробленого депігментуючого| тоніку протягом двох років при зберіганні у флаконах темного скла у прохолодному місці і при кімнатній температурі.
6. Встановлено за допомогою комплексних досліджень, що депігментуючий тонік має виражену відбілюючу дію і біологічну нешкідливість, що підтверджено результатами вивчення на лабораторних тваринах місцево-подразнюючої і алергизуючої дії.
7. Розроблено і обґрунтовано раціональну технологію виготовлення депігментуючого| тоніку, на основі якої складено технологічну інструкцію на виробництво даного косметичного засобу. Технологію апробовано в умовах виробництва на базі АТ «Ефект».
8. Розроблено рецептуру та затверджено в обласній СЕС м. Харкова, отримано гігієнічний висновок на депігментуючий тонік по догляду за шкірою № 05.02-06/37542, який дає дозвіл на виробництво і використання даного виду продукції на території України.
9. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в учбовий процес ряду вищих медичних і фармацевтичних учбових закладів України III-IY| рівнів акредитації.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ дисертації**

1. Вибір та обґрунтування відбілюючих компонентів для створення депігментуючого засобу / О.В. Чуб, Л.М. Малоштан, , Т.М. Ковальова, Т.В. Мартинюк // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: збір. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV. – Т. 2. – С. 686-688. (*Особистий внесок* – аналіз літературних джерел, підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальної частини, аналіз та узагальнення результатів, написання статті).
2. Чуб О.В. Використання методу рідинної хроматографії для визначення коєвої кислоти в косметичному засобі депігментуючої дії / О.В. Чуб, С.М. Губарь // Журнал орган. та фармац. хімії. –2006. - №4 (16). – С. 71-73. (*Особистий внесок* - підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальної частини, узагалення результатів, написання статті).
3. Чуб Е.В. Микробиологические исследования по выбору консерванта и его концентрации при создании депигментирующего тоника / Е.В.Чуб, О.П. Стрилец, Т.В. Мартынюк // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №1. – С.146-151. (*Особистий внесок* - підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальної частини, узагалення результатів, написання статті).
4. Чуб Е.В. Разработка состава, технологии и исследование депигментирующего тоника / Е.В. Чуб, О.Г. Башура, І.І. Баранова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С.147-149. (*Особистий внесок* - аналіз літературних джерел, підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальної частини, узагалення результатів, написання статті).
5. Чуб О.В. Вивчення безпеки депігментуючого препарату / О.В. Чуб, О.Г. Башура, І.І. Баранова // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Національного з’їзду фармацевтів України, Харків, 28-30 верес. 2005 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 309-311.
6. Чуб Е.В. Изучение физико-химических свойств депимгентирующего средства / Е.В. Чуб, И.И. Баранова // Лікі України. – 2005. – № 9(98). – С. 65.
7. Чуб Е.В. Разработка и исследование состава депигментирующего тоника. / Е.В. Чуб, А.Г. Башура //Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього: тез. доп. наук.-практ. конф., м. Харків, 8 груд. 2006 р. – Х.: НФаУ – 2006. – С. 13.
8. Чуб Е.В. Определение условий и срока хранения депигментирующего тоника // Лікі України. – 2007. – № 112. – С. 149-150.
9. Чуб Е.В. Особенности введения натрия аскорбилфосфата в депимгентирующий тоник / Е.В.Чуб, А.Г. Башура // Сьогодення та майбутнє фармації: тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 324.

АНОТАЦІЯ

**Чуб Олена Вікторівна Розробка складу та технології депігментуючого тоніку**. – 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, 2009.

У дисертації вперше проведено комплексне дослідження по створенню відбілюючого засобу - депігментуючого тоніку для корекції та лікування гіпермеланозів різної етіології. Розроблений тонік призначається для усіх типів шкіри. У результаті комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних досліджень надано наукове обґрунтування складу і технології депігментуючого тоніку з високоефективними речовинами: койевая кислота, яка виступає як інгібітор ферменту тирозинази та натрію аскорбилфосфат, який зворотно пригнічують синтез меланіну.

Досліджено фізико-хімічні властивості тоніку та доведена його стабільність у процесі зберігання протягом двох років.

Доведено високу відбілюючу активність і нешкідливість депігментуючого тоніку. Затверджено рецептуру на тонік депігментуючий і отримано гігієнічний висновок СЕС м. Харкова.

Розроблено технологічну інструкцію на депігментуючий тонік, технологію якого апробовано в промислових умовах

 Ключові слова: тонік, койева кислота, натрію аскорбілфосфат, депігментація, технологія.

АННОТАЦИЯ

**Чуб Елена Викторовна. Разработка состава и технологи депигментирующего тоника**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

**С использованием научно-методического подхода впервые проведены комплексные исследования с целью создания депигментирующего тоника, содержащего в качестве основных действующих веществ койевую кислоту и натрия аскорбилфосфат.**

В диссертации впервые проведено сравнительное исследование ряда отбеливающих субстанций: арбутина, койевой кислоты, натрия и магния аскорбилфосфатов с целью создания эффективного депимгентирующего средства, предназначенного для коррекции и лечения гипермеланозов различной этиологии.

**Для определения высокого отбеливающего действия дано научное обоснование выбора синергического комплекса: койевой кислоты и натрия аскорбилфосфата, который действует на весь процесс меланогенеза. Проведенные биологические исследования позволили определить оптимальные концентрации койевой кислоты 1% и натрия аскорбилфосфата 5%.**

**Для повышения стабильности раствора натрия аскорбилфосфата в результате физико-химических исследований в качестве антиоксиданта обосновано введение лимонной кислоты, прибавление которой обеспечило оптимальное рН тоника (5,5-6,5). Данное значение рН является наиболее физиологичным для рогового слоя эпидермиса, т.к. соответствует среднему значению рН кислотной мантии кожи.**

Для уменьшения возможного десквамирующего эффекта в качестве увлажняющего вещества был выбран глицерин. Экспериментальным путем выбрана его оптимальная концентрация - 10%, которая обеспечивала достаточный увлажняющий эффект тоника.

В результате микробиологических исследований обосновано введение в качестве консервантов нипагина и гермаля-115 в концентрации по 0,2%. Установлено, что выбранная комбинация консервантов обеспечивает стабильность тоника в течение двух лет хранения.

На основе проведенных исследований разработана технология депигментирующего тоника, которая предусматривает определенный порядок введения активных и вспомогательных веществ. Составлена блок-схема технологического процесса получения предложенного средства.

Оценку качества разработанного средства проводили по органолептическим (внешний вид, цвет, запах) и физико-химическим параметрам (рН, массовая доля глицерина, массовая доля сухого остатка, относительная вязкость, показатель преломления, поверхностное натяжение). Разработаны методики определения койевой кислоты (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с предыдущей пробоподготовкой) и натрия аскорбилфосфата **(**метод йодометрии) в депигментирующем тонике.

Экспериментально доказано, что депигментирующий тоник стабилен в течение 2-х лет при хранении во флаконах темного стекла в прохладном месте и при комнатной температуре.

Проведены исследования токсичных свойств разработанного тоника (в соответствии с ДСаПін 2.2.9.027-99 и ДСТУ 4093-2002 ««Лосьйони та тоніки косметичні»). Установлено, что депигментирующий тоник относится к IV классу малотоксичных веществ. Индекс острой токсичности при введении в желудок - 1 балл, индекс острой токсичности при нанесении на кожу - 0 баллов, индекс кожно-раздражающей действия - 0 баллов, индекс сенсибилизирующего действия - 0 баллов. В течение всего эксперимента негативных субъективных или объективных изменений кожи на местах аппликаций не обнаружено.

На основании проведенных исследований было получено гигиеническое заключение № 05.02-06/37542, выданное областной СЭС г. Харькова на депигментирующий тоник по уходу за любим типом кожи, который свидетельствует о том, данная продукция соответствует санитарно-гигиеническим нормам и требованиям, установленным на территории Украины.

Разработана технологическая инструкция на производство депигментирующего тоника. Технология получения тоника апробирована в условиях промышленного производства. Производство разработанного средства включено в перспективный план АО «Эффект».

Ключевые слова: тоник, койевая кислота, натрия аскорбилфосфат, депигментация, технология.

**SUMMARY**

**Chub E.V. Working of composition and technology of the depigmentation tonic. -** Manuscript.

Dissertation on gaining scientific degree or candidate of pharmaceutical science in speciality 15.00.01- technology of drugs and pharmacy business organization.- The National University of Pharmacy, Kharkov, 2009.

In dissertation complex research is first conducted on creation of bleaching mean - depigmentation tonic for gypermelanos for all types of skin. On the basis or results of physical and chemical, microbiological and biological researches the optimal composition and the rational technology of depigmentation tonic which as working bleachings substances: kojic acid and sodium ascorbyl phosphate. Of physical and chemical properties of tonic are explored and his stability is proved in the process of storage during two years. High bleaching activity and harmlessness of depigmentation tonic is proved.

Key words: tonic, kojic acid, sodium ascorbyl phosphate, depigmentation, technology.

Підписано до друку 26.03.2009 р. Формат 60×84 1/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк різографія.

Умовний друк. Арк.. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № 88.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Азамаєв В.Р.”

Україна, 61144,м. Харків, вул.. Познанська,6, к.84, тел. 761-25-84

Свідоцтво про державну реєстрацію серії ВВ № 229278 від 25.11.1998 р.

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