

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ В ВИДЕ КРЕМА»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы

Фм17(5,0д) и-03

специальности 226 Фармация, промышленная фармация

образовательной программы Фармация

Ашраф ЛАРУССИ

Руководитель: ассистент кафедры аптечной технологии

лекарств, к. фарм. н., Анна КРЮКОВА

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры

технологии лекарств, к. фарм. н., доцент Анна ЮРЬЕВА

АННОТАЦИЯ

Проведены исследования по разработке состава и технологии производства лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема. Обоснован выбор действующих веществ в определенных концентрациях: альфа-липоевой кислоты – 2.5 %, аргинина – 2.0 +%, глицина – 2.0 %. На основании фармако-технологических исследований определена оптимальная концентрация эмульгатора «Xyliance» для создания крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи. Произведен контроль качества полученного крема.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та доповнень. Основний зміст роботи викладено на 48 сторінках машинописного тексту. Список літератури містить 50 джерел. Робота ілюстрована 10 таблицями та 7 зображеннями.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, аминокислоты, фотостарение, крем

ANNOTATION

Studies have been carried out on the development of the composition and technology for the production of an antioxidant drug in the form of a cream. The choice of active substances in certain concentrations is substantiated: alpha-lipoic acid – 2.5%, arginine – 2.0%, glycine – 2.0%. Based on pharmaco-technological studies, the optimal concentration of the «Xyliance» emulsifier was determined to create a cream for the treatment and correction of manifestations of skin photoaging. The quality control of the obtained cream was carried out.

The graduated (magisters) work consists of an introduction, three sections, general conclusions, a list of used literature sources and additions. The main content of the work is set out on page 48 of typewritten text. The bibliography contains 50 sources. The work is illustrated with 10 tables and 7 figures.

Key words: antioxidant activity, amino acids, photoaging, cream

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ФОТОСТАРЕНИЕ КОЖИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ...	8
1.1 Фотостарение кожи: определение, факторы, влияющие на фотостарение кожи. Клинические проявления фотостарения, стадии фотостарения.....	8
1.2 Фармакотерапия фотостарения кожи.....	13
1.3 Влияние свободных радикалов на изменения кожи	16
Выводы к разделу 1.....	19
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	20
2.1 Объекты исследований	20
2.2 Методы исследований	22
Выводы к разделу 2.....	23
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ.....	24
3.1 Маркетинговый анализ рынка препаратов, которые используются при фармакотерапии фотостарения кожи.....	24
3.2 Разработка состава мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи	33
3.3 Разработка технологии мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.....	40
3.4 Контроль качества мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.....	43
Выводы к разделу 3.....	46
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	47
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	49

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛК	–	альфа-липоевая кислота
ГФУ	–	Государственная Фармакопея Украины
ЛС	–	лекарственные средства
МЛФ	–	мягкая лекарственная форма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время большое внимание уделяется исследованиям по разработке лекарственных средств антиоксидантного действия. Одним из направлений применения этих средств является лечение и коррекция симптомов преждевременного старения кожи человека, в связи с негативным воздействием ультрафиолетового излучения на кожу. Последствиями фотоповреждения являются ксероз, сосудистые и пигментные нарушения, мелкие поверхностные и глубокие морщины, представляющие эстетическую проблему, ухудшающие качество жизни пациентов и причину обращения к профильным специалистам.

Структурный анализ фармацевтического рынка Украины установил отсутствие комплексных лекарственных препаратов для лечения последствий негативного воздействия УФ-излучения на кожу. В связи с этим нами была исследована группа препаратов со смягчающим и защитным действием, так как они могут применяться при повреждении кожи УФ-лучами. Анализ компонентного состава установил, что значительная часть торговых наименований принадлежит препаратам вазелина и глицерина, не содержащим в своем составе активных компонентов. Другая часть средств содержит в своем составе целый ряд действующих компонентов: салициловая кислота, цинка оксид, мочевина.

В связи с тем, что большая часть препаратов обладают только смягчающим и защитным действием и не влияют на развитие физиологических и патологических процессов в коже, актуальным является развитие лекарственных средств антиоксидантного действия.

Целью исследований данной работы является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема.

Для решения указанной цели были определены следующие задачи:

- исследовать проблему фотостарения кожи, причины ее возникновения, механизмы развития, основные клинические проявления и стадии развития симптомокомплекса;
- проанализировать основные подходы к лечению и коррекции проявлений фотостарения кожи;
- проанализировать ассортимент лекарственных и парафармацевтических средств, которые используются при лечении и коррекции проявлений фотостарения кожи;
- провести анализ перспективных активных компонентов для создания лекарственного средства для лечения фотостарения кожи;
- экспериментально обосновать и разработать состав крема, обеспечивающий эффективность, безопасность и микробиологическую стабильность;
- экспериментально обосновать и разработать технологию получения крема, позволяющую получить лекарственный препарат с удовлетворительными органолептическими и технологическими характеристиками;
- определить параметры стандартизации и разработать методики контроля качества получаемого лекарственного препарата в форме крема.

Предмет исследования. Разработка состава и технологии лекарственного средства в виде крема, который применяется для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

Объекты исследования: активные вещества (альфа-липоевая кислота, глицин, аргинин); вспомогательные вещества (эмульгатор Xyliance, эмульгатор Shea); экспериментальные образцы кремовых основ, процесс получения крема.

Методы исследования. В квалификационной работе были использованы различные научные методы исследований: общенаучные

(анализ и структурирование данных научной литературы), органолептические (однородность, запах, цвет), физико-химические (растворимость, потенциометрическое определения рН, спектрофотометрия), фармакотехнологични (структурная вязкость, напряжение сдвига, скорость смещения), микробиологические (определение микробиологической чистоты) и математические (статистическая обработка результатов).

Практическое значение полученных результатов. Разработан состав и технология производства крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

Элементы научных исследований. В работе представлены фармако-технологични исследования, которые направлены на разработку оптимального состава лекарственного средства в виде крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованных литературных источников и дополнений. Основное содержание работы изложено на 48 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 50 источников. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 7 изображениями.

РАЗДЕЛ 1

ФОТОСТАРЕНИЕ КОЖИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Фотостарение кожи: определение, факторы, влияющие на фотостарение кожи. Клинические проявления фотостарения, стадии фотостарения

Ультрафиолетовое (УФ) излучение, воздействуя на дерму и эпидермис, инициирует реакцию молекулярной цепи, которая в конечном счете, приводит к активированию регуляции матричных металлопротеиназ, стимулирующих выработку коллагеназы, желатиназы и стромелизина-1 клеток фибробластов и кератиноцитов. Ультрафиолетовые лучи спектра А глубоко проникают в дерму, изменяя коллаген и эластин, а также другие компоненты дермального внеклеточного матрикса. УФ-излучение спектра «В» оказывают значительное влияние на эпидермис [21, 22].

Фотостарение – симптомокомплекс, включающий в себя ряд признаков, характеризующих изменения эпидермиса, дермы и сосудов, возникающие вследствие длительного ультрафиолетового излучения. Термин «фотостарение» предложил профессор Albert M. Kligman в двадцатом веке, когда он опубликовал свои первые данные о структурных изменениях, происходящих в коже в результате повреждения солнцем [3].

Учитывая международную статистическую классификацию болезней и проблем здоровья (МКБ-10), фотостарение относится к болезням кожи и подкожной клетчатки (L00-L99), а именно болезням кожи и подкожной клетчатке, связанным с действием излучения (L55-L59); изменения кожи, вызванные хроническим действием неионизирующих излучений (L56). Этот класс содержит следующие блоки:

- L56.0 Лекарственная фототоксическая реакция;

- L56.1 Лекарственная фотоаллергическая реакция;
- L56.2 Фотоконтактный дерматит;
- L56.3 Солнечная крапивница;
- L56.4 Полиморфная световая сыпь;
- L56.8 Другие уточненные острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением;
- L56.9 Острое изменение кожи, вызванное ультрафиолетовым излучением, не уточнено.

Процесс фотостарения характеризуется клиническими, гистологическими и биохимическими признаками, имеющими отличия от хронологического старения областей кожного покрова, закрытых от действия ультрафиолетовых лучей. Естественное старение кожи характеризуется понижением тонуса, эластичности и поверхностными морщинами. При фотостарении отмечается сухость кожных покровов, наличие пигментации и глубоких морщин. Однако существуют независимые факторы, влияющие на развитие симптомов хронологического и фотостарения кожи. Так например, курение является независимым фактором раннего образования морщин на лице за счет повреждающего воздействия на эластичные волокна [50].

Кожа человека является единственным органом, склонным к фотостарению, ассоциированному с повреждением ультрафиолетовыми лучами (УФ) его структур. Фотостарения наиболее склонны к открытым зонам, преимущественно лицам и конечностям, однако при интенсивной природной инсоляции или использовании искусственных источников УФ-излучения развитие признаков фотостарения возможно на любом участке кожного покрова. В развитии УФ-индуцированного фотоповреждения кожи определяющими являются наследственные и внешней среды [2] (рис.1.1).

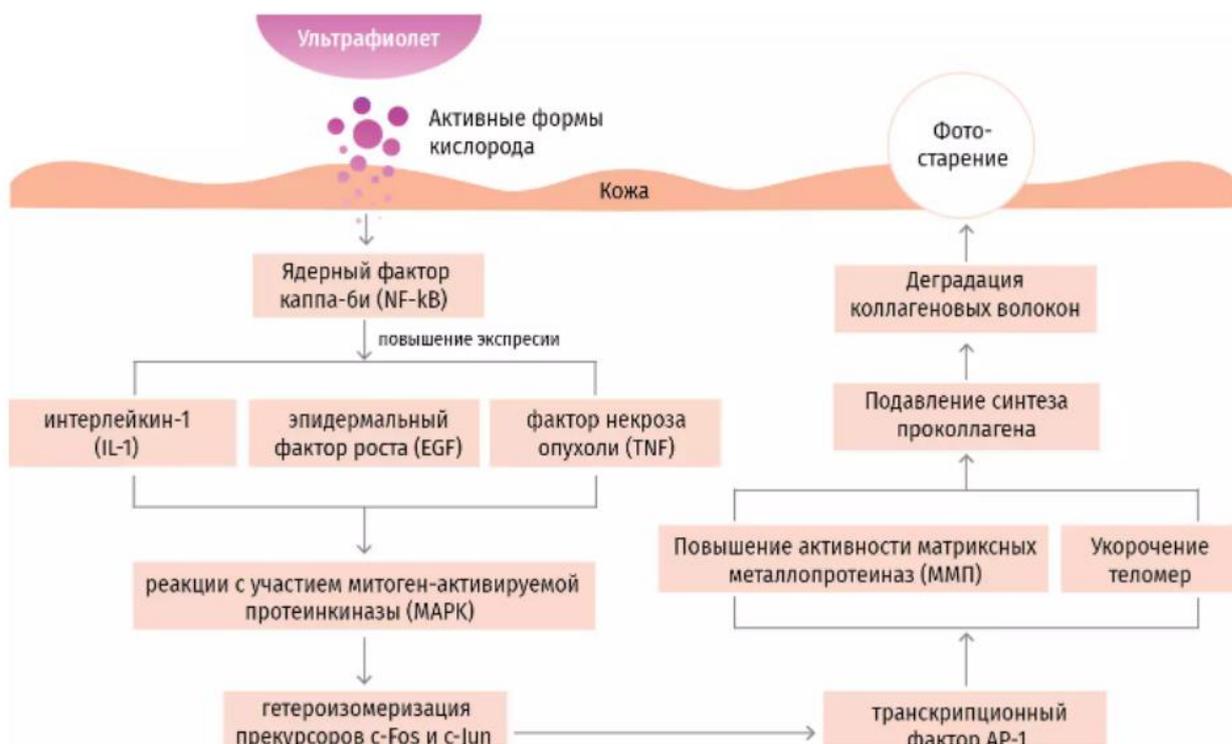


Рис. 1.1 Патогенез фотостарения кожи

Одним из факторов развития является фототип кожи. В настоящее время различают шесть типов кожи по Т. Фицпатрик [5] (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Характеристика типов кожи по Т. Фицпатрику

Тип кожи	Цвет кожи	Чувствительность кожи к УФ-излучению	Реакция на УФ-излучения
1	2	3	4
I	Белая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые глаза	Очень чувствительная	Всегда обгорает, никогда не загорает
II	Светлая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые или зеленые глаза	Очень чувствительная	Легко обгорает, загорает с трудом
III	Светлый или персиковый цвет кожи	Чувствительная	Иногда обгорает, загорает хорошо

1	2	3	4
IV	Светло-коричневый цвет кожи	Средняя чувствительность	Очень редко обгорает, всегда загорает хорошо
V	Оливковый или коричневый цвет кожи	Умеренная чувствительность	Минимально чувствительна к ожогам, не обгорает, загорает хорошо
VI	Очень темный цвет кожи (черный цвет кожи)	Наименее чувствительная	Никогда не обгорает, загорает хорошо

Установлено, что люди с I и II типом кожи более чувствительны к УФ-излучению и риску развития симптомов фотоповреждения и новообразований кожи у них значительно выше, чем у лиц с III и IV типом кожи. Известно, что эффекты фотоповреждения кожи определяются кумулятивной дозой облучения, однако до сих пор неясно, каковы дозы длительного УФ-облучения более мутагенов [11].

Ультрафиолетовые лучи попадают в разные слои кожи в зависимости от их длины волны. УФ-излучение среднедермального диапазона (средневолновые ультрафиолетовые лучи, 290-320 нм) в основном поглощается в эпидермисе, в то время как длинноволновые диапазоны [56]. Классификация типов фотостарения по Глогау представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2.

Классификация типов фотостарения по Глогау

Типы кожи	Клинические признаки	Методы коррекции
1	2	3
I тип: Начальная стадия фотостарения	Легкие пигментации; кератоз отсутствует; количество морщин минимальное; возраст от 20 до 40 лет; макияж легкий или совсем не требуется.	Фотозащита. Увлажнение, антиоксиданты. легкие пилинги (гидроксикислоты, ретинол), скрабы.

1	2	3
<p>II тип: Начальная и среднее стадии фотостарения</p>	<p>Ранние старческие лентиго; кератоз пальпируется, но не наблюдается; появление первых мимических морщин вокруг рта; возраст от 35 до 50 лет.</p>	<p>Поверхностные пилинги. Биоревитализация показана в режиме повторяющихся курсов. При выраженной дегидратации, склонности к понижению тонуса тканей, а также при активной мимике – филлерные препараты.</p>
<p>III тип: развита стадия фотостарения</p>	<p>Явные признаки дисхромии; явные признаки кератоза; сформировались морщины, видны даже при спокойной мимике; возраст: 50 лет и старше.</p>	<p>Фотозащита. Увлажнение, антиоксиданты. Поверхностные и срединные пилинги. Мезотерапия. Биоревитализация. Дермабразия. Контурная пластика. Лазерные пилинги.</p>
<p>IV тип: важка стадия фотостарения</p>	<p>Цвет кожи серый; возможные злокачественные заболевания кожи; сплошные морщинки, нет гладкой кожи; возраст: старше 60 или 70 лет.</p>	<p>Антивозрастная программа включает комбинирование перечисленных методик, согласно которым проводятся подготовительные, реабилитационные и поддерживающие процедуры использования радикальных методов омоложения.</p>

- изменения сосудов мелкого калибра, что ведет к формированию телеангиэктазий;
- сосудистые изменения (устойчивая диффузная эритема, формирование телеангиэктазий, экхимозов на участках, наиболее

склонных к облучению (лицо, кисти, теменная и затылочная области, задняя поверхность шеи и др.);

- нарушение пигментации – «кожа, поврежденная солнцем» – (веснушки, солнечное лентиго, дисхромия, хронический каплевидный гипомеланоз, пойкилодермия);
- новообразование кожи (актинический кератоз, базалиома, плоскоклеточный рак, меланома).

1.2. Фармакотерапия фотостарения кожи

Фармацевтические и парафармацевтические средства содержат в своем составе действующие вещества, способные восполнять дефицит различных веществ, в которых нуждается кожа, особенно под воздействием воздействия внешних факторов, а также изменять интенсивность развития физиологических и патологических процессов в коже, обусловленных этими факторами. Наиболее распространенные группы активных веществ, а также их представители указаны в таблице 1.3.

Таблица 1.3

Активные компоненты, которые проявляют anti-age эффект

№	Группа веществ	Представители
1	2	3
1.	Ретиноиды	<ul style="list-style-type: none"> – собирательное понятие, которое подразумевает ту или иную форму витамина А: – ретинола пальмитат, ретинол, ретинальдегид, – третиноин (ретиноивая кислота), – ретинола ацетат.

1	2	3
2.	АНА кислоты	– гликолевая, молочная, миндальная, винная, яблочная, лимонная кислоты.
3.	Антиоксиданты	– витамина А, С, А, В3; – селен; – ресвератрол; – пептиды меди; – альфа-липолевая кислота; – различные растительные экстракты; – аминокислоты.
4.	Пептиды	– пептиды; – миорелаксанты; – иммуномодуляторы; – матрикины.
5.	Церамиды	– церамиды; – фитосфингозины.
6.	Вещества, которые осветляют кожу	– ретиноевая, фитиновая, азелаиновая, аскорбиновая кислоты; – ниацинамид; – арбутин.
7.	Вещества, увлажняющие кожу	– мочевины; – гиалуроновая кислота; – гиалуронат натрия; – глицерин; – аминокислоты; – водоросли.

Вещества, которые представлены в таблице 1.3, благодаря своей активности, восстанавливают защитный барьер кожи, улучшают микроциркуляцию и рельеф кожи, и тем самым корректируют признаки фотостарения кожи. Основные свойства представленных веществ описаны в таблице 1.4.

Таблица 1.4

Anti-age действие активных компонентов

№	Группа веществ	Действие на кожу
1	2	3
1.	Ретиноиды	<ul style="list-style-type: none"> – ускорения восстановления кожи; – стимуляция коллагена; – улучшение текстуры, структуры и как следствие цвета лица; – сужение пор и уменьшения себосекреции.
2.	АНА кислоты	<ul style="list-style-type: none"> – улучшения цвета лица; – улучшение текстуры кожи; – восстановление фотоповреждения кожи; – мягкое обновление; – уменьшение выраженности морщин; – сияние.
3.	Антиоксиданты	<ul style="list-style-type: none"> – борьба со свободными радикалами, которые образуются в организме и на поверхности кожи в результате воздействия синего, инфракрасного света, ультрафиолета и других неблагоприятных факторов окружающей среды; – протекция (защита) ДНК коллагена и эластина.
4.	Пептиды	<ul style="list-style-type: none"> – наиболее эффективные ингредиенты для восстановления и регенерации кожи; – синтез коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты, гликозаминогликанов; – нейтрализация свободных радикалов; – уменьшение оксидативного стресса; – протекция ДНК.

1	2	3
5.	Церамиды	<ul style="list-style-type: none"> – восстанавливают повреждения кожи после гиперочищения, неадекватного использования кислот и скрабов; – восстанавливают кожу после активных кометологических процедур; – снижают проницаемость кожи; – уменьшают трансэпидермальную потерю влаги.
6.	Вещества, которые осветляют кожу	<ul style="list-style-type: none"> – улучшают внешний вид кожи; – осветляют кожу; – препятствуют появлению новых пигментных пятен.
7.	Вещества, увлажняющие кожу	<ul style="list-style-type: none"> – увлажняют кожу за счет увлажнения самих клеток эпидермиса или же забирают влагу из окружающей среды.

1.3. Влияние свободных радикалов на изменения кожи

В организме человека присутствует небольшое количество свободных радикалов, и здоровая иммунная система без проблем их контролирует. К тому же, они выполняют немало важных функций, например, способствуют разрушению вирусов и бактерий. Но иногда под влиянием различных неблагоприятных факторов количество свободных радикалов резко возрастает, и тогда защитная антиоксидантная система нашего организма больше не в состоянии с ними справиться. Так начинается окислительный стресс – процесс окисления (повреждения) живых клеток и тканей организма. Доказано, что свободные радикалы могут провоцировать развитие различных заболеваний; они также являются одной из основных причин преждевременного старения кожи.

Свободные радикалы – это нестабильные молекулы кислорода, которые обладают высокой активностью за счет наличия одного или нескольких неспаренных электронов. Они стремятся получить недостающую пару для своего неполноценного электрона. Легко вступая в химическую реакцию с ближайшей полноценной молекулой, свободный радикал забирает у нее один электрон. В результате, молекула, которая потеряла электрон, сама становится нестабильной и превращается в свободный радикал. Такая молекула больше не в состоянии выполнять свою функцию в организме. Запускается разрушительная цепная реакция, при которой повреждается все больше и больше здоровых клеток.

Неконтролируемые свободные радикалы способны разрушать защитные мембраны клеток, нарушать структуру белков и изменять ДНК. Под воздействием свободных радикалов замедляются процессы обновления клеток и нарушается их нормальное функционирование, ослабевают естественные защитные механизмы кожи, запускается процесс преждевременного старения. Особенно подвержены влиянию свободных радикалов коллаген и эластин. А коллаген, как известно, это основной структурный белок нашей кожи, именно он отвечает за ее прочность и эластичность. При контакте со свободными радикалами в молекулах коллагена происходят структурные изменения, они деформируются и перестают выполнять свои функции. Как следствие, кожа теряет упругость и гладкость, снижается ее тонус и способность к регенерации, появляются морщины.

В нашем организме есть своя защитная антиоксидантная система, которая в нормальных условиях нейтрализует действие свободных радикалов. Однако, при воздействии неблагоприятных внешних факторов (курение, ультрафиолет, лекарственные средства) необходимо дополнительное количество антиоксидантов. Это могут быть богатые антиоксидантами фрукты и ягоды, овощи, орехи и т.д., которые мы употребляем в пищу. В случае с кожей это еще и различные косметические средства, формулы которых обогащены антиоксидантными веществами.

Антиоксиданты – это вещества, которые подавляют окислительное действие свободных радикалов. Связываясь со свободными радикалами, антиоксиданты отдают им электрон и, таким образом, нейтрализует их активность (рис. 1.2).

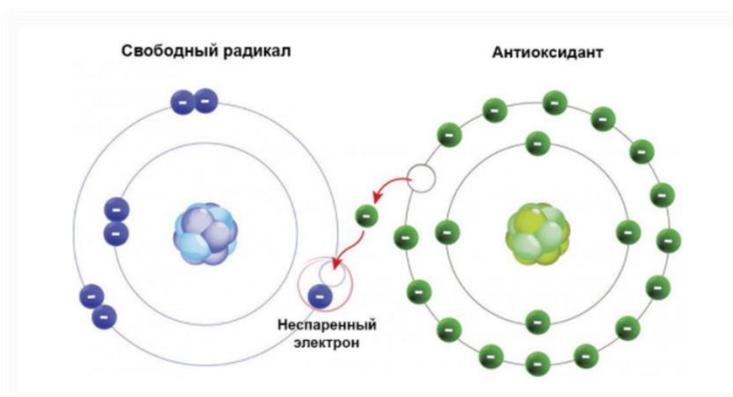


Рис.1.2. Схематическое изображение действия антиоксидантов

Лечебно-косметические средства для кожи с антиоксидантами обладают рядом преимуществ:

- антиоксиданты улучшают клеточную функцию кожи, что ускоряет процессы регенерации клеток кожи;
- антиоксиданты повышают выработку коллагена, чем улучшают эластичность кожи;
- антиоксиданты образуют барьер для ультрафиолета, тем самым устраняя основной фактор фотостарения.

Учитывая это, актуальным является разработка лекарственных средств, обогащенных различными активными компонентами с выраженными антиоксидантными свойствами.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Структурирована основная информация о фотостарении кожи: определение, основные клинические проявления симптомов фотостарения.
2. Изучены основные вещества, которые проявляют anti-age активность. Основными представителями этой группы являются: ретиноиды, АНА кислоты, антиоксиданты, пептиды, вещества, которые осветляют и увлажняют кожу.
3. Описаны основные принципы терапии фотостарения. Установлено, что наиболее перспективными являются лекарственные средства, в состав которых входят активные компоненты с выраженными антиоксидантными свойствами.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Действующее вещества:

α -липоевая кислота (*Alpha-lipoic acid*) – светло-желтые пластинки или кристаллический порошок с незначительным специфическим запахом. Хорошо растворимый в бензоле, этиловом спирте, хлороформе. Мало растворимый в петролейном эфире. Хранят в герметичном и защищенном от света месте [47, 57].

Аргинин (*Argininum*) – кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, очень мало растворим в этаноле (96 %) [19].

Глицин (*Glycinum*) – кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворимый в воде, очень мало растворимый в этаноле (96 %) [19].

Вспомогательные вещества:

Данная группа веществ должна обеспечивать необходимую массу мягкой лекарственной формы, ее консистенцию, оптимальные реологические свойства, должны способствовать обеспечению терапевтического эффекта при использовании минимальной концентрации активного фармацевтического ингредиента (АФИ)[23].

Вода очищенная (*Aqua purificata*) – прозрачная, бесцветная жидкость без вкуса и запаха. Брутто-формула: H_2O ; молекулярная масса: 18,02; рН - 5,0 - 7,0. Метод получения – дистилляция [19].

Пропиленгликоль (*Propylenglycolum*) – бесцветная вязкая жидкость со слабым характерным запахом, сладковатым вкусом, обладает гигроскопичными свойствами. Пропиленгликоль является хорошим растворителем для разного класса соединений, причем с ним полностью

смешивается большинство низкомолекулярных органических соединений, содержащих кислород и азот.

Емульгатор Xyliance (*Cetearyl Wheat Straw Glycosides (and) Cetearyl Alcohol*) – универсальный, современный липофильный эмульсионный загуститель. Основным преимуществом является стабилизация и конденсация с горячими и холодными способами получения эмульсий. Обеспечивает образование эмульсий различной плотности. Способность использовать в средствах с большим количеством воды.

Нипагин (*натрия метилпарагидроксибензоат, натрия метилпарагидроксибензоат, метил-4-гидроксибензоат, methylparaben, E218*) – консервант, который представляет собой белое кристаллическое вещество с характерным запахом. Относится к категории безопасных средств, разрешенных к использованию в странах Европейского союза и Украины во всех лекарственных и профилактических средствах, обеспечивая последним высокий уровень бактерицидных свойств. Растворяется в теплой воде, пропиленгликоль, этаноле.

Нипазол (*пропилпарабен, Propylparaben, E217*) – консервант, который представляет собой белое кристаллическое вещество, иногда с сероватым оттенком. Применяется для консервации любого вида косметической продукции. Эффективен против грибков и грамположительных бактерий. Несовместим с неионогенными и катионоактивными веществами. Растворим в воде; растворимый в спирте, пропиленгликоль, имеет низкую токсичность, не оказывает сенсibiliзирующего и раздражающего действия.

Готовые формы:

Лечебно-косметологическое средство в виде мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

2.2. Методы исследования

Методика 1. Органолептические свойства. Контролируют внешний вид и характерные органолептические свойства полученных образцов, а именно цвет, запах, консистенцию и др. Для этого проводят осмотр образца, нанесенного на предметное стекло слоем (2 - 4) мм с использованием цветных стандартов.

Методика 2. Показатель термостабильности. Для исследования термостабильности для каждого образца использовали 5 стеклянных пробирок диаметром 15 мм и высотой 150 мм. Пробирки наполняли (8-10) мл исследуемых образцов и помещали их в термостат при температуре $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 7 дней. После этого образцы были перенесены на 7 суток в холодильник с температурой $(6 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и затем в течение 3 суток выдерживали их при комнатной температуре. Стабильность определяли визуально.

Методика 3. Показатель коллоидной стабильности. (ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий»). Для проведения теста использовали лабораторную с набором пробирок, ртутный термометр, а также секундомер и водяную баню.

Методика 4. Показатель рН водных растворов крема. Для этого 5,0 г крема (точная навеска) помещали в колбу вместительностью 100 мл и растворяли в 50 мл воды очищенной при перемешивании стеклянной палочкой, оставляли на 10 минут для осаждения нерастворимых компонентов, после чего определяли величину рН полученного раствора потенциометрически.

Методика 5. Показатель структурно-механических (реологических) параметров. В соответствии со статьей ГФУ 2.0. «Метод ротационной вискозиметрии» (2.2.10). При исследовании использовали вискозиметр BROOKFIELD HB DV-II PRO (США).

Методика 6. Статистическая обработка результатов. Полученные результаты исследований были обработаны методом математической статистики в соответствии с монографией ГФУ и 5.3.N.1 «Статистический

анализ результатов химического эксперименту^N» с использованием программы *Statistica 8.0*. [18, 34].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. Охарактеризованы физико-химические свойства для действующих и вспомогательных веществ, используемых при разработке мягкой лекарственной формы в виде крема.

2. Описаны методики физико-химических и фармако-технологичних методов, используемых при разработке крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

РОЗДІЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

3.1 Маркетинговый анализ рынка препаратов, которые используются при фармакотерапии фотостарения кожи

Маркетинговый анализ фармацевтического рынка Украины установил, что препараты для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи, относятся к группе D02 – средства со смягчающим и защитным действием (согласно классификационной системы АТС). Данная группа разделена на следующие подгруппы [16, 20]:

- D02A – группа средств со смягчающим и защитным действием, которая насчитывает 21 наименование препаратов в различных лекарственных формах: кремы, мази, растворы;
- D02B – группа защитных средств от ультрафиолетового излучения, на данный момент, не содержит зарегистрированные препараты.

В связи с этим, нами была исследована группа препаратов со смягчающим и защитным действием, так как эти средства рекомендуется применять для увлажнения кожи, а также при восстановлении защитного барьера. Ассортимент препаратов исследовано по показателям «Торговое наименование», «Состав препарата» и «Страна-производитель». Полученные результаты представлены в таблице 3.1.

Анализ ассортимента препаратов со смягчающим и защитным действием установил, что 9 украинских фармацевтических предприятий (79 %) производят препарата данной группы (ООО «Украинская фармацевтическая компания», ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола», ОАО «Лубныфарм», ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», ОАО «Химфармзавод «Красная звезда», ОАО «Киевмедпрепарат»).

Таблица 3.1

Анализ подгруппы препаратов со смягчающим и защитным действием (D02A)

№	Название	Состав	Производитель	Страна - производитель	Лекарствен- ная форма	Показания для использования
1	2	3	4	5	6	7
1.	Вазелин мазь	Вазелин	ЧАО «Фитофарм»	Украина	Мазь	Вазелин применяют для смягчения кожи рук и лица, в том числе после воздействия на кожу неблагоприятных температурных факторов
2.	Вазелин мазь	Вазелин	ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	Украина	Мазь	
3.	Вазелин мазь	Вазелин	ПАО «Химфармзавод «Красная звезда »	Украина	Мазь	
4.	Вазелин мазь	Вазелин	ООО «ГКП«Фармацевти- ческая фабрика»	Украина	Мазь	
5.	Дуофилм	Действующие вещества: кислота салициловая, кислота молочная. Вспомогательные вещества: коллодий вязкий.	Stiefel Laboratories Ltd.	Ирландия	Раствор	Лечение обычных и подошвенных бородавок

1	2	3	4	5	6	7
6.	Глицерин	Глицерин	ГП «ЕЗМП Института биоорганической химии и нефтехимии»	Украина	Раствор	Для смягчения кожи и обработки слизистых оболочек. В качестве основы для изготовления линиментов и мазей
7.	Глицерин	Глицерин	ОАО «Галичфарм»	Украина	Раствор	
8.	Глицерин	Глицерин	ЧАО «Фитофарм»	Украина	Раствор	
9.	Глицерин	Глицерин	ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	Украина	Раствор	
10.	Липо- лосьйон Ексипиал М	Действующие вещества: мочевиная. Вспомогательные вещества: кислота молочная, триклозан, хлоргексидин дигидрохлорид, эмульгатор сорбитан изостеарат, масло касторовое гидрогенизированное ПЕГ- 2, озокерит, масло касторовое гидрогенизированное) , вода очищенная	Spirig Pharma AG	Швейцария	Эмульсия	Раздражена или чувствительная кожа - терапия и протекция (тип кожи нормальный или умеренно сухой; Кожные болезни (дополнительная топическая терапия); Забота за кожей (состояние ремиссии)

1	2	3	4	5	6	7
11.	Карбодерм -дарница	<p>Действующие вещества: мочевина.</p> <p>Вспомогательные вещества: цетилпиридиния хлорид, пропиленгликоль, масло минеральное, спирт цетостеариловый, вода очищенная</p>	<p>ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»</p>	Украина	Крем	<p>Для лечения заболеваний кожи, сопровождающихся повышенным образованием ороговевшего эпителия</p>
12.	Колломак	<p>Действующие вещества: салициловой кислоты, кислоты молочной, полидоканола.</p> <p>Вспомогательные вещества: дибутилфталат, этилцеллюлоза, ацетон</p>	<p>Лихтенхельдт ГмбХ Фармацойтише Фабрик</p>	Германия	Раствор	<p>Мозоли, мозолистость, ороговения кожи, папилломы кожи (бородавки, кондиломы), гиперкератоз,</p>

1	2	3	4	5	6	7
13.	Паста салицило- во- цинковая	Действующие вещества: кислота салициловая, цинка оксид. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, парафин белый мягкий.	ООО «Тернофарм»	Украина	Паста	
14.	Паста салицило- во- цинковая	Действующие вещества: кислота салициловая, цинка оксид. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, парафин белый мягкий.	ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	Украина	Паста	Кожные заболевания: дерматиты, опрелости, пиодермия, розовые угри, угревая сыпь, экзема, язвы с преобладанием экссудаци
		Действующие вещества: цинка оксид, бензиловый спирт, бензилбензоат, бензил цинамат.				

1	2	3	4	5	6	7
15.	Судокрем	<p>Вспомогательные вещества: ланолин, вода очищенная, натрия бензоат, воск парафиновый, воск пчелиный синтетический, пропиленгликоль, линапилацетат, антиоксидант, содержит пропиленгликоль, лимонная кислота, бутилгидроксианизол</p>	Тосара Фарма Лимитед	Украина	Крем	<p>Для местного лечения: -пеленочного дерматита, опрелостей; - незначительных термических ожогов; отморожения I степени; акне пролежней; экземы</p>
16.	Уреотоп	<p>Действующие вещества: мочевины. Вспомогательные вещества: арафин белый мягкий; пропиленгликоль; альфа-токоферола ацетат; сорбитансесквиолеат ; глицерин 85%</p>	Мибе ГмбХ Арцнаймиттель	Ирландия	Крем	<p>Для лечения нейродермита (в том числе у лиц пожилого возраста), а также как вспомогательное средство при лечении ихтиоза</p>

1	2	3	4	5	6	7
		ретинола пальмитат; изопропилмиристат; масло касторовое гидрогенизированное ; крахмал пшеничный; воск микро- кристаллический; кислота молочная				
17.	Цинковая мазь	Действующее вещество: цинка оксид. Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий	ЗАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	Украина	Мазь	Лечебные эффекты: заживление, поскольку помогает регенерировать кожу; защитный, закрывающийся в защите клеток кожи от воздействия ультрафиолета; адсорбирующее, благодаря чему уменьшается выделение воспаленными клетками кожи жидкости или экссудата.
18.	Цинковая мазь	Действующее вещество: цинка оксид. Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий	ООО «Тернофарм»	Украина	Мазь	
19.	Цинковая мазь	Действующее вещество: цинка оксид. Вспомогательные вещества: полиэтиленоксид 400 и 1500.	ОАО «Лубныфарм»	Украина	Мазь	

Количество ЛС зарубежного производства в данной группе составляет 21 %, препараты экспортируются из 3 стран мира (рис. 3.1).

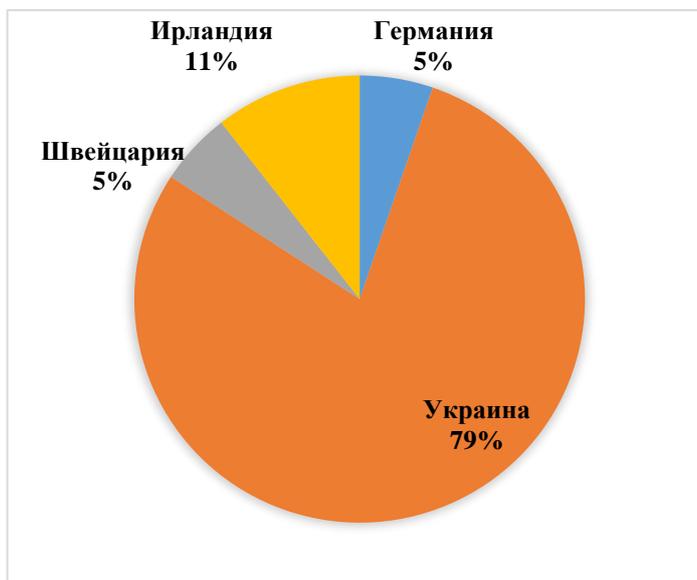


Рис. 3.1. Круговая диаграмма распределения препаратов со смягчающим и защитным действием по показателю «Страна-производитель»

Преобладающее количество препаратов среди данного сегмента препаратов, выпускается в виде мягких лекарственных форм – мази (41 %), кремы (18 %), пасты (12 %) и эмульсии (6 %). Также представлены растворы для наружного применения – 23 % (рис. 3.2).

Одним из важных этапов анализа является исследование компонентного состава лекарственных средств. Значительная часть среди всех торговых наименований принадлежит препаратам вазелина и глицерина, не содержащие в своем составе активных компонентов. Данные средства применяются для смягчения кожи рук и лица и как основа для изготовления мягких лекарственных форм. Другая часть средств содержит в своем составе ряд действующих компонентов: салициловая кислота, цинка оксид, мочевины.

Производителями цинковой мази заявлены следующие лечебные эффекты: заживление, поскольку помогает регенерировать кожу; защитный, заключающийся в защите клеток кожи от воздействия ультрафиолета;

вяжущее: с помощью образования пленки на поверхности кожи предупреждается раздражение.

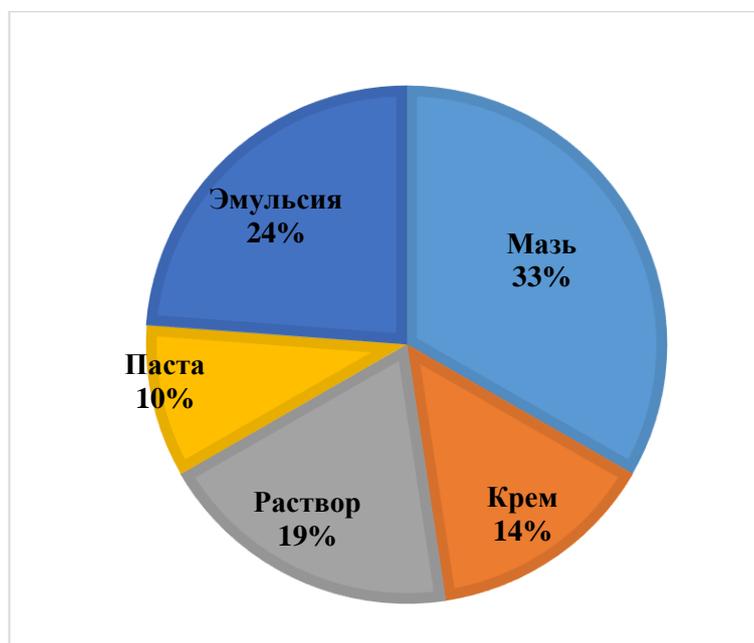


Рис. 3.2 Круговая диаграмма распределения препаратов со смягчающим и защитным действием по показателю «Лекарственная форма»

В инструкции для применения цинковой мази указаны следующие действия: заживление, поскольку помогает регенерировать кожу; защита кожных покровов, заключающийся в защите клеток кожи от воздействия ультрафиолета; вяжущее: с помощью образования пленки на поверхности кожи предупреждается раздражение.

Салициловая кислота оказывает кератолитическое, антисептическое и противовоспалительное действие. Основным преимуществом введения ее в рецептуры препарата является истончение ороговевшего слоя кожи и как следствие увеличения проницаемости для активных компонентов. Следует отметить, что данный компонент нельзя применять вместе с бензоилпероксидом и топическими ретиноидами.

Лекарственные средства на основе мочевины применяются при лечении заболеваний кожи, сопровождающихся повышенным образованием ороговевшего эпителия.

В состав препаратов также входят ретинола пальмитат, аминокислоты, токоферола ацетат. Однако, они указаны в инструкции, как вспомогательные веществ. Это свидетельствует о незначительной их концентрации в составе препаратов, а также об отсутствии фармакологического эффекта свойственного этим компонентам.

По результатам анализа препаратов со смягчающим и защитным действием установлено, что данная группа средств содержит в своем составе достаточно ограниченный перечень активных компонентов. Это обуславливает актуальность разработки новых, эффективных препаратов для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

3.2. Разработка состава мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи

При разработке мягких лекарственных форм ключевым моментом является выбор оптимальной основы. Для этого был проведен обзор основных структурообразовательных веществ. При выборе компонентов были учтены следующие критерии: совместимость с активными компонентами лекарственного препарата, обеспечение максимального извлечения активных веществ из основы [38]. Основа для создания средства для лечения и коррекции признаков фотостарения кожи должна также хорошо впитываться в кожу, не оставлять жирного блеска, быть удобной в применении, соответствовать значениям pH кожи, не проявлять раздражающего действия [37, 45].

На основании предоставленной информации нами был выбран эмульгатор натурального происхождения – Хуliance (смесь цетеариловый гликозида пшеницы и цетеариловый спирт).

Эмульгатор «Xyliance» содержит в своем составе компоненты растительного происхождения, другое название «пшеничный воск», применяется для косметических средств с натуральным составом, так как относится к числу «зеленых» эмульгаторов. Этот эмульгатор образует структуру подобную липидному барьеру кожи и поэтому защищает поверхность кожи, способствует восстановлению ее целостности [44, 46].

Составы образцов основ с различным количественным содержанием эмульгатора «Xyliance» представлены в таблице 3.2., в процессе приготовления были использованы общепринятые правила:

- стадия подготовительных работ;
- взвешивание и отмеривание компонентов;
- приготовление масляной фазы;
- приготовление водной фазы;
- процесс эмульгирования.

Таблица 3.2

Рецептуры экспериментальных образцов основ

Название веществ	Концентрация вещества,% / номер образца					
	1	2	3	4	5	6
Эмульгатор <i>Xyliance</i>	1.0	2.0	3.0	1.0	2.0	3.0
Оливковое масло	10	10	10	20	20	20
Вода очищенная	до 100					

Полученные образцы оценивали по показателям «Термостабильность» и «Коллоидная стабильность» (табл. 3.3) [31, 42].

Согласно полученных результатов (табл. 3.3) было установлено, что эмульсии № 1, 4, 5 расслоились, поэтому были исключены из последующих исследований. Опытные модельные системы № 2, 3, 6 показали удовлетворительные характеристики по исследуемым показателям.

Таблица 3.3

**Исследование образцов по показателям «Термостабильность» и
«Коллоидная стабильность»**

№ образца	Полученные результаты	
	Коллоидная стабильность	Термостабильность
1	Нестабильная	Нестабильная
2	Стабильная	Стабильная
3	Стабильная	Стабильная
4	Нестабильная	Нестабильная
5	Нестабильная	Нестабильная
6	Стабильная	Стабильная

Антиоксидантный эффект проявляется при воздействии на кожу как водорастворимых (гидрофильных), так и жирорастворимых (гидрофобных) антиоксидантов. Самые распространенные среди них витамины (витамины А и Е), коферменты (коэнзим Q10, α -липоевая кислота), ферменты (супероксиддисмутаза), каротиноиды (ликопин, β -каротин), биофлавоноиды (кверцетин, рутин, галлат эпигаллокатехин) и другие. Следовательно, при разработке рецептуры крема нами были выбраны активные компоненты, проявляют противовоспалительное, антиоксидантное, увлажняющее действия, вещества, восстанавливающие липидный барьер, улучшают микроциркуляцию и влияют на обменные процессы.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) сначала носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани. Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме (показана способность *E. Coli* к синтезу этой кислоты), не позволяет отнести ее к совершенно незаменимым жирных кислот [43].

Уникальность данной кислоты в том, что она может существовать как в окисленной, так и в восстановленной форме, проявляя как липофильные (липоевая кислота), так и гидрофильные (дегидролипоевая кислота) свойства [39, 48]. Липофильность обеспечивает ее проникновение через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер [29].

Аминокислоты – это условно-незаменимые вещества, необходимые для нормального функционирования и жизнедеятельности организма человека. Такие аминокислоты как: аргинин и глицин, также являются эффективными ингредиентами современных лечебно-косметических рецептов [1].

Аргинин – одна из важнейших аминокислот, материал для синтеза белков, который участвует в выработке коллагена, необходимого для упругости кожи, помогает восстановлению и заживлению, кроме того, заметно улучшает цвет лица. Аргинин является донором оксида азота, нормализует микроциркуляцию в тканях, стимулирует кровообращение и повышает тонус кровеносных сосудов [52, 54].

Глицин – аминокислота, входящая в состав многих биологически активных соединений и белков в организме, в промышленных масштабах его получают гидролизом соевого белка. Глицин проявляет ряд положительных эффектов на кожу: увлажняет кожу; защищает клеточные мембраны от разрушения под воздействием УФ-излучения; проявляет антиоксидантную активность, предоставляя омолаживающее действие; предотвращает преждевременное старение; улучшает микроциркуляцию; уменьшает пигментацию, выравнивает тон кожи.

Оптимальные концентрации действующих веществ были выбраны на основании результатов фармакологических исследований [40]. Концентрации компонентов следующие: альфа-липоевая кислота – 2,5 %, глицина – 2,0 %, аргинина – 2,0 %.

При разработке технологии лечебно-косметического крема, на первом этапе было проведено обоснование способа ведения действующих компонентов (альфа-липоевая кислота, глицина, аргинина) [14, 33]. Альфа-

липоевую кислоту растворяют в масляной фазе, аминокислоты в водной фазе. Рецептуры модельных образцов крема приведены в таблице 3.4.

Далее были проведены исследования по определению стабильности экспериментальных образцов крема, а также определение реологических и структурно-механических свойств крема, которые являются значимым этапом при их разработке, так как, эти свойства существенно влияют на технологичность в процессе получения, фасовки, применения и высвобождение действующего вещества. Исследования проводились с использованием вискозиметра типа Брукфильда НВ DV-II PRO, шпиндель SC4-21 при температуре 20 ° С [6, 14].

Таблица 3.4

Составы модельных образцов крема

Название веществ	Концентрация вещества,% / номер образца		
	2	3	6
Эмульгатор Хуliance	2.0	3.0	3.0
Оливковое масло	10.0	10.0	20.0
Альфа-липоевая кислота	2.5	2.5	2.5
Глицин	2.0	2.0	2.0
Аргинин	2.0	2.0	2.0
Вода очищенная	до 100.0		

Испытания образцов проводили после полного структурирования системы основ (после 24 часов). Результаты приведены в таблице 3.5.

Образец № 3 был выбран для дальнейшей работы по разработке крема, как тот, что имеет оптимальные органолептические и сенсорные свойства для создания лекарственного средства для лечения и коррекции проявлений фотостарения.

На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости, а также строили реограммы течения системы (рис. 3.3).

Таблица 3.5

Основные свойства исследуемых образцов

№	Коллоидная стабильность	Термостабильность	Органолептические показатели	pH	Структурная вязкость, мПа·с (20 об/хв, 20°C)
2	+	+	Жидкая кремообразная консистенция, хорошо всасывается	6.8 ± 0.07	3470 ± 36
3	+	+	Кремообразная консистенция, хорошо всасывается, не оставляет жирных следов	6.7 ± 0.07	6070 ± 41
6	+	+	Консистенция густого плотного крема, всасывается трудно	6.8 ± 0.08	9450 ± 44

Примечание. «+» – стабильная

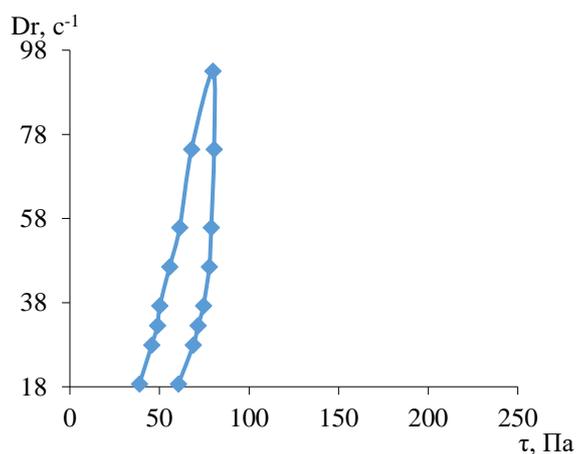


Рис. 3.3. Реограмма зависимости напряжения смещения (D_r) от скорости сдвига (τ) опытных образцов при температуре 20 °C (образец № 3)

Изучение зависимости структурной вязкости от градиента сдвига установило, что структурная вязкость полученных основ уменьшалась с увеличением градиента скорости сдвига. Полученная зависимость характерна для систем с пластическим типом течения и характеризует полученные

образцы как структурированные дисперсные системы, в которых максимально сохраняются реологические свойства (рис. 3.4).

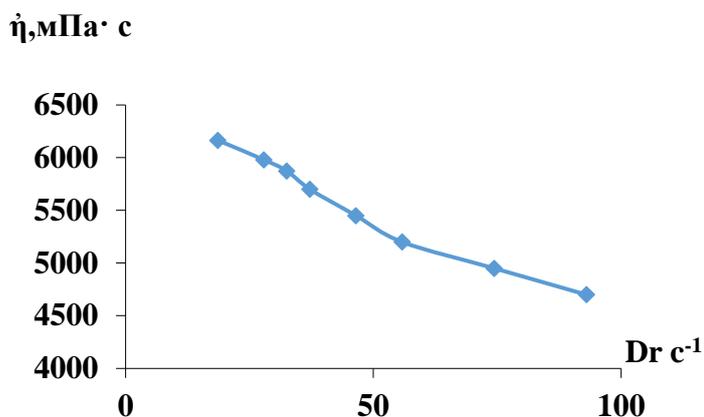


Рис. 3.4. Зависимость структурной вязкости основ от градиента скорости сдвига (образец № 3)

С целью достижения более полного высвобождения действующих веществ (альфа-липоевая кислота, глицин, аргинин) с эмульсионной основы, а также улучшение проникновения компонентов сквозь кожные покровы, в состав рецептуры был добавлен пропиленгликоль [17].

Результаты фармако-технологичных исследований были использованы при разработке состава нового крема для лечения и коррекции проявлений фото старения кожи:

Действующие вещества:

Альфа-липоевая кислота	2.5 %
Глицин	2.0 %
Аргинин	2.0 %
Оливковое масло	10.0 %

Вспомогательные вещества:

Эмульгатор Хулиансе	3.0 %
Пропиленгликоль	2.0 %
Нипагин и нипазол (4:1)	0.5 %
Вода очищенная	до 100.0 %

3.3. Разработка технологии мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи

Производство препаратов должно соответствовать требованиям действующей нормативно-технической документации страны производителя. В процессе производства активные компоненты подвергают различным воздействиям в зависимости от вида лекарственной формы: измельчают, нагревают, расплавляют, фильтруют, эмульгируют, охлаждают и кристаллизуют. Все это сопровождается процессами, связанными с переходом веществ из одной фазы в другую или с образованием новых продуктов. Получение стабильной эмульсии зависит от последовательности смешивания ингредиентов друг с другом, особенно эмульгаторов [4].

Блок-схема технологического процесса производства исследуемого крема приведена на рис 3.5.

Стадия 1. Подготовка компонентов крема.

Действующие и вспомогательные вещества проходят входной контроль и проверку сертификатов качества. На весах отвешивают: альфа-липоевую кислоту, глицин, аргинин, эмульгатор Xyliance, оливковое масло, пропиленгликоль, нипагин и нипазол. Отвешенные компоненты переносят в отдельные сборники. В мернике отмеряют воду очищенную.

На данном этапе необходимо контролировать массу и объем компонентов крема.

Стадия 2. Приготовление масляной фазы.

Гидрофобные вещества (оливковое масло, эмульгатор Xyliance) загружают в реактор с паровой рубашкой. Смесь нагревают до температуры 75 °С, пуская пар в рубашку реактора. Нагревания и перемешивания лопастной мешалкой со скоростью 500 об / мин проводят до полного сплавления компонентов. Однородность смешивания контролируют визуально. Масляную фазу сжатым воздухом перекачивают через фильтр в реактор на

стадию «Эмульгирование».

На данном этапе необходимо контролировать однородность массы.

Стадия 3. Приготування водної фази.

Отмеряют воду очищенную с помощью мерной посуды, в которой растворяют аминокислоты (глицин, аргинин). Раствор переносят в реактор, перемешивают с помощью лопастной мешалки в течение 10 минут. Отмеряют и добавляют эуксил и пропиленгликоль. Горячую водную фазу сжатым воздухом перекачивают через фильтр в реактор на стадию «Эмульгирование».

На данном этапе необходимо контролировать полноту растворения веществ.

Стадия 4. Эмульгирование.

Загружают гидрофобную фазу в реактор гомогенизатор. Температуру в реакторе поддерживают в пределах 75°C, включают турбинную мешалку со скоростью 2000 об / мин и с помощью вакуума подают приготовленную водную фазу со стадии 3. Массу гомогенизируют в течение 20 мин под вакуумом для предотвращения аэрации до получения однородной эмульсии. После введения водной фазы в реактор с гомогенизатором, подачу пара в оболочку реактора прекращают и охлаждают массу при перемешивании лопастной и турбиной мешалками до комнатной температуры. После гомогенизации отбирают контрольные пробы из разных участков реактора и проводят промежуточный контроль готового крема, который должен соответствовать критериям контроля качества.

На данном этапе необходимо контролировать однородность массы.

Стадия 5. Фасовка крема в тубы.

Перед началом фасовки тубы просматривают и отбрасывают бракованные. Приготовленный крем перекачивают в бункер тубофасовочного автомата и фасуют по 50,0 г в тубы с внутренним лаковым покрытием.

На данном этапе необходимо контролировать точность дозирования, производительность автомата и правильность маркировки туб (номер серии и срок годности).

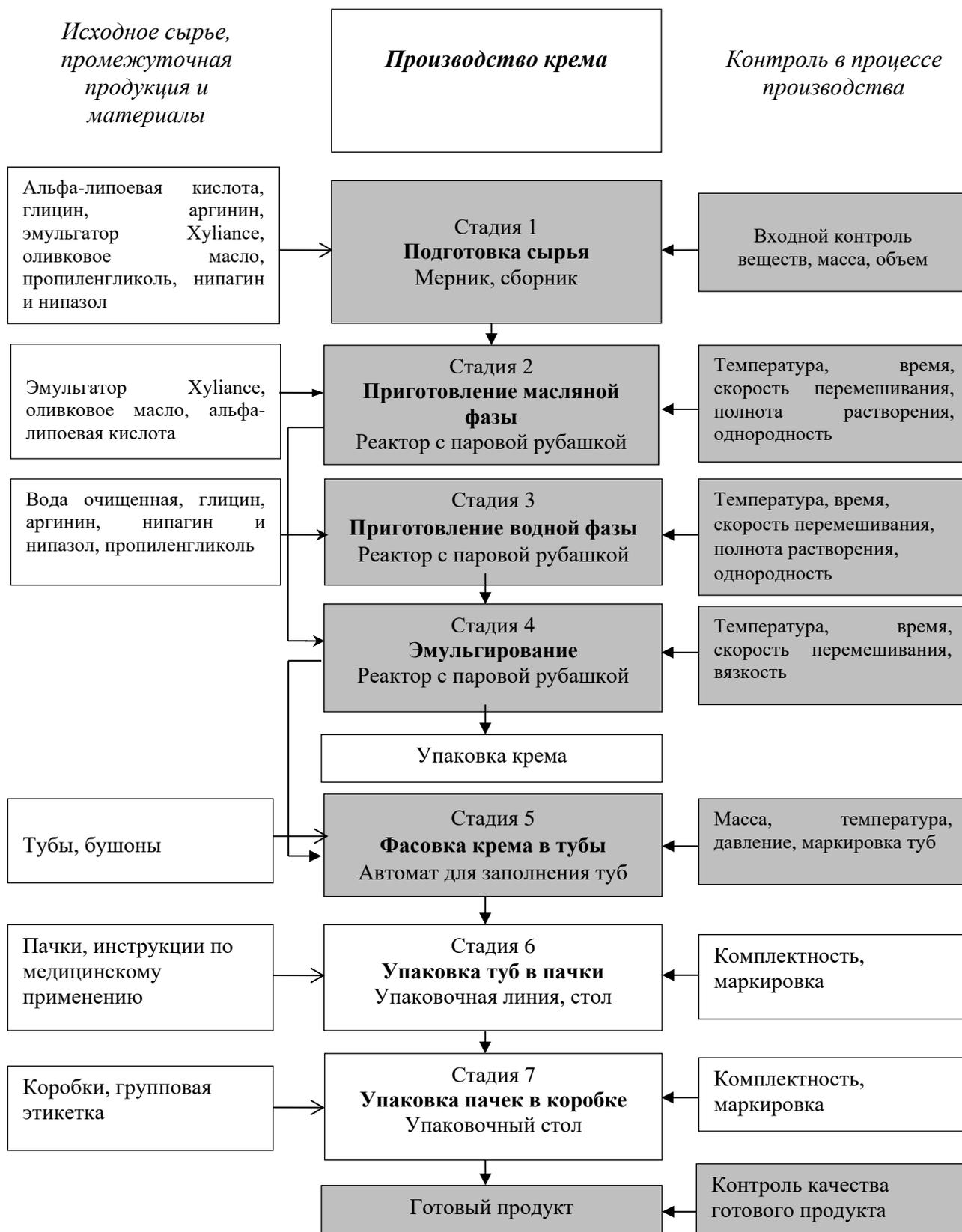


Рис. 3.5. Блок-схема технологического процесса производства крема

Стадия 6 Упаковка туб в пачки.

Тубы с инструкцией к применению упаковывают в пачки с помощью автоматизированного аппарата.

На данном этапе необходимо контролировать комплектность упаковки (туба, инструкция к применению).

Стадия 7. Упаковка пачек в коробке.

Упаковка пачек в коробки проводят вручную на упаковочном столе. Серию готовой продукции формируют из расчета одной загрузки реактор с гомогенизатором.

На данном этапе необходимо контролировать комплектность коробок (пачка, инструкция к применению, номер укладчика).

Последовательность технологических стадий производства, температурный режим соответствуют общим технологическим требованиям производства мягких лекарственных форм.

3.4. Контроль качества мягкой лекарственной формы для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи

Контроль качества полученного крема, для лечения и коррекции проявлений хроностарения кожи, проводили в соответствии с требованиями общей статьи Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) 2.0. «Мягкие лекарственные средства для накожного применения».

Описание. Крем представляет собой однородную массу белого цвета, без видимых включений, запах нейтральный.

Однородность. Крем представляет собой массу однородной консистенции, без признаков физической нестабильности (расслоение, коагуляции).

Коллоидная и термостабильность. Опытные образцы исследуемого крема должны выдерживать испытания на стабильность.

Водородный показатель (pH). Значение показателя pH для образцов крема установлен в пределах физиологической нормы – 6.9 ± 0.04 . Определение водородного показателя установлено потенциометрически соответствии с требованиями статьи ГФУ.

Структурная вязкость. Определение данного показателя проводили с использованием ротационного вискозиметру типа Брукфильда. Значение структурной вязкостью при 20 °С составило 8150 ± 47 .

Исследование качественного состава и количественного содержания БАВ активных компонентов крема.

Количественное содержание альфа-липоевая кислота. Точная навеска крема помещают в коническую колбу, добавляют 15 мл гексана Р, обрабатывают ультразвуком. Полученный раствор фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента». Измеряют оптическую плотность раствора при длине волны 330 ± 5 нм, используя в качестве компенсационного раствор гексан Р. Содержание альфа-липоевая кислота (X) в процентах, должно быть не менее 2.5 %.

Количественный содержание аминокислот. Глицин. Оптическую плотность испытуемого раствора измеряли относительно компенсационного раствора при длине волны 570 ± 5 нм. Содержание суммы аминокислот (X), в пересчете на глицин и сухое вещество, в процентах, должен быть не менее 2.0 %.

Аргинин. Оптическую плотность испытуемого раствора измеряли относительно компенсационного раствора при длине волны 570 ± 5 нм. Содержание суммы аминокислот (X), в пересчете на аргинин и сухое вещество, в процентах, должен быть не менее 2.0 %.

Полученные результаты анализа полученных образцов крема по разработанной рецептуре представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Результаты исследований показателей качества крема

№	Показатель	Нормирование	Результаты
1	Внешний вид	Однородная масса без посторонних примесей	Соответствует
2	Цвет	Свойственный цвет, установленном в технических требованиях на крем конкретного названия	Белый цвет
3	Запах	Свойственный запах, установленном в технических требованиях на крем конкретного названия	Нейтральный запах
5	Водородный показатель (рН) 10% водного раствора крема	5.0 — 9.0	6.8 ± 0.04
6	Коллоидная стабильность	Стабильность	Стабильный
7	Термостабильность	Стабильность	Стабильный
8	Количественное содержание альфа-липоевой кислоты	Не менее 2.5 %	2.87 ± 0.01
9	Содержание суммы аминокислот, в пересчете на аргинин	Не менее 2.0 %	2.93 ± 0.02
10	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на глицин	Не менее 2.0 %	2.45 ± 0.02

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Исследована подгруппа D02A – средства со смягчающим и защитным действием, которая насчитывает 21 наименование препаратов в различных лекарственных формах. Установлено, что основную часть отечественного рынка занимают средства украинских производителей (79 %), доля импортных препаратов составляет лишь 21 %. Компонентный состав препаратов данной группы – ограничен активными компонентами.

2. Исходя из данных опубликованных фармакологических исследований обоснованно состав действующих веществ, а также их концентрации (альфа-липоевая кислота – 2.5 %, аргинина – 2.0 %, глицина – 2.0 %), которые наиболее оптимальны для разработки крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

3. Проведен ряд фармако-технологичних исследований направленных на разработку оптимальной эмульсионной основы, которая способствует высвобождению действующих веществ.

4. Разработано и обосновано технологию получения крема в условиях промышленного производства.

5. Проведены исследования по контролю качества полученного крема: органолептические показатели, термостабильность, коллоидная стабильность, водородный показатель, количественное содержание действующих веществ.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Структурирована основная информация о фотостарении кожи: определение, основные клинические проявления симптомов фотостарения.
2. Изучены основные вещества, которые проявляют anti-age активность. Основными представителями этой группы являются: ретиноиды, АНА кислоты, антиоксиданты, пептиды, вещества, которые осветляют и увлажняют кожу.
3. Описаны основные принципы терапии фотостарения. Установлено, что наиболее перспективными являются лекарственные средства, в состав которых входят активные компоненты с выраженными антиоксидантными свойствами.
4. Охарактеризованы физико-химические свойства для действующих и вспомогательных веществ, используемых при разработке мягкой лекарственной формы в виде крема.
5. Описаны методики физико-химических и фармако-технологичних, используемых при разработке крема для лечения и коррекции проявлений фототарения кожи.
6. Исследована подгруппа D02A – средства со смягчающим и защитным действием, которая насчитывает 21 наименование препаратов в различных лекарственных формах. Установлено, что основную часть отечественного рынка занимают средства украинских производителей (79 %), доля импортных препаратов составляет лишь 21 %. Компонентный состав препаратов данной группы – ограничен активными компонентами.
7. Исходя из данных опубликованных фармакологических исследований обоснованно состав действующих веществ, а также их концентрации (альфа-липоевая кислота – 2.5 %, аргинина – 2.0 %, глицина – 2.0 %), которые наиболее оптимальны для разработки крема для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи.

8. Проведен ряд фармако-технологичних исследований направленных на разработку оптимальной эмульсионной основы, которая способствует высвобождению действующих веществ.
9. Разработано и обосновано технологию получения крема в условиях промышленного производства.
10. Проведены исследования по контролю качества полученного крема: органолептические показатели, термостабильность, коллоидная стабильность, водородный показатель, количественное содержание действующих веществ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминокислоты. Авторы: Стручкова И.В., Брилкина А.А. Учебнометодическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2016. – 32 с.
2. Аравийская Е. Р. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 135-139.
3. Аравийская, Е.Р. Фотостарение: механизмы, диагностика и меры / Е.Р. Аравийская// Kosmetik International.– 2004.– № 3.– С. 14–22.
4. Аравийская, Е.Р. Коррекция возрастных изменений кожи: современные направления в средствах для ухода за кожей / Е.Р. Аравийская // Сб. статей научн.-практ. общ. врачей косметологов Санкт-Петербурга. – СПб.: СПб МАПО, 2006. – Вып. 7. – С. 32–33.
5. Ахтямов, С.Н. Клинико-морфологические особенности старения кожи / С.Н. Ахтямов, А.А. Кягова // Вестн. дермат.и венер.– 2005.– №4.– С.60–64.
6. Баранова И. И., Запорожская С. Н. Сравнительная характеристика реопараметров гелеобразователей различного происхождения. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 81–84.
7. Болдырев, А. Окислительный стресс и старение организма / А. Болдырев, В. Мальцева // Косметика и медицина.– 2002.– № 4.– С. 15–25.
8. Верещака В. В. Етіологія та патогенез старечої в'ялості шкіри лица і механізми формування його структурних змін у сучасної людини європеїдного типу. – К.: Наук. думка, 2008. – 481 с.
9. Виссарионов, В.А. Комплексный подход к коррекции возрастных изменений кожи / В.А. Виссарионов [и др.] // Эксперим. и клин. дерматокосметол. – 2003. – № 1. – С. 20–24.
- 10.Владимиров В.В. Роль классификации фототипов кожи при выборе рациональной фототерапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 4: 65—7

11. Горлачова, В. І. Вивчення фізико–хімічних властивостей основ з метою розробки крему лікувально–косметичної дії / В. І. Горлачова, Л. І. Вишневська // Химия, био– и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности : сб. материалов II междунар. науч.–практ. конф., г. Харьков, 8–10 дек. 2014 г. – Х., 2014. – С. 28–29.
12. Губанова, Е.И. Морщины: разнообразие топографии, анатомии, этиопатогенеза / Е.И. Губанова // Kosmetik international. – 2013. – № 5. – С. 8–17.
13. Давтян, Л. Л. Дерматологічні м'які лікарські засоби на фармацевтичному ринку України / Л. Л. Давтян, К. Л. Дячук // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 6–10.
14. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
15. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
16. Державний реєстр лікарських засобів України 2019 рік. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 11.02.2021).
17. Деркач Н.Н. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении / Н.Н. Деркач, М.И. Коржов, В.И. Коржов // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 45-59.
18. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.
19. Казинникова О.Г., Адамян А.А. Возрастные изменения тканей шейно-лицевой области // Анналы пластич., реконструкт. и эстетич. хирургии. – 2010. – № 1. – С. 52–61.

- 20.Компендіум on line. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 11.02.2021).
- 21.Королькова, Т.Н. Влияние УФ-излучения на кожу / Т.Н. Королькова // Les nouvelles esthetiques (рус. изд.).– 2006.– № 4.– С. 32–40.
- 22.Королькова, Т.Н. Старение человека: современные теории / Т.Н. Королькова //Эксперимент. и клин. дерматокосметол.– 2005.– №4.– С.7–12.
- 23.Маркетинговий огляд ринку м'яких лікарських форм / Г. Л. Панфілова, Н. П. Половко, А. А. Башура та ін. // Актуальні проблеми розвитку 14–15 квіт. 2011 р. – Х.: НФаУ, 2011. – С. 250–251.
- 24.Мухтарова С. Э. Дисперсность и агрегативная устойчивость косметических эмульсий, стабилизированных стеаратными мылами: дис. канд. хим. наук : спец. 02.00.11 / Мухтарова Светлана Эдгаровна ; [Российский химикотехнологический университет имени Д. И. Менделеева]. – М., 2003. – 155 с.
- 25.Окислительный стресс и антиоксиданты: организм, кожа, косметика. Сборник статей (под общ. ред. А. Петрухиной) – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2006. — 288 с.
- 26.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3–е изд. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.
- 27.Технологія косметичних засобів: підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін та ін.; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Х.: НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.
- 28.Тимофеев В. А. Новые эмульсионные продукты с функциональными свойствами / В. А. Тимофеев, О. С. Восканян // Управление торговлей: теория, практика, инновации: матер. IV Международной научно-практической конференции (15-19 ноября 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 381–384.
- 29.Трахтенберг И.М. Ермакова О.В., Лубянова И.П. Современные аспекты применения а-липоевой кислоты при экзогенных токсических воздействиях. –

- 30.Шикова Ю.В. Биофармацевтическое обоснование составов и разработка технологии производства мягких лекарственных форм. Дисс. ... доктора фарм. наук. – М, 2005. - 368 с
- 31.Шпичак О. С., Тихонов О. И., Баранова И. И. Обґрунтування вибору гелеутворювача при розробці складу гелю для застосування в спортивній ме
Arivazhagan P, Ramanathan K, Panneerselvam C. Effect of DL- α -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chem Biol Interact.* 2001; 138(2): 189–98. PMID: 11672700. DOI: 10.1016/s0009-2797(01)00268-x.
- 32.Barel André O. Handbook of Cosmetic Science and Technology, Fourth Edition / A. O. Barel, M. K. Paye, H. I. Maibach. – France : Taylor & Francis, 2009. – 600 p.
- 33.Cosmeceuticals and active ingredients / K. Lintner, C. Mas-Chamberlin, P. Mondon et al. *Clin Dermatol.* 2009. Vol. 27 (5). P. 461–468.
- 34.Cosmetic emulsion from virgin olive oil: Formulation and bio-physical evaluation / S. Smaoui, H. B. Hlima, R. Jarraya, N. Grati Kamoun, R. Ellouze, M. Damak // *African Journal of Biotechnology.* – 2012. – Vol. 11 (40). – Pp. 9664–9671.
- 35.European Pharmacopoeia. 6th edition. 2008.
- 36.Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Structural characteristics of the aging skin: a review // *Cutan. Ocul. Toxicol.* – 2007. – 26, № 4. – P. 343–357.
- 37.Ghersetich I., Troiano M., De Giorgi V., Lotti T. Receptors in skin ageing and antiageing agents // *Dermatol.Clin.* – 2007. – 25, № 4. – P. 655–662.
- 38.Gorodeckaya G.I., Arhipov V.V., Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofev A.B., Rodina T.A., Serebrova S.Yu., Sokolov A.V., Shih E.V. Vzaimozamenyaemost preparatov tioktovoj kisloty // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij (in Russian).* – 2016. – № 9-3. – С. 357-364.
- 39.Hibbott H. W. Handbook of cosmetic science : an introduction to principles and applications / H. W. Hibbott. – New York, USA: Oxford, 2016. – 566 p.
- 40.Holmquist L., Stuchbury G., Berbaum K. et al. Lipoic acid as a novel treatment for http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2005/05_3_3.htm

41. Just M., Ribera M., Monso E., Lorenzo J.C., Ferrandiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 85—91.
42. Kusumawati I. Natural Antioxidants in Cosmetics / I. Kusumawati, G. Indrayanto // *Studies in Natural Products Chemistry*. – 2013. – Vol. 40. – P. 485 – 505.
43. Li WH, Wong HK, Serrano J. Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res*. 2017 May;309(4):275-283. doi: 10.1007/s00403-017-1723-6. Epub 2017 Feb 28.
44. Neri I., et al. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. – 2004. – V. 16. – P. 23–28.
45. Ofner C. M., Klech-Gelotte C. M. Gels and jellies. *Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology*, 2–nd ed. New York; Basel: Marsel Dekker, 2002. Iss. 2. P. 1327–1344.
46. Palloshi A., et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – V. 93. – P. 933–938
47. Rong Kong, Yilei Cui, Gary J. Fisher. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2014. № 15, 49—57.
48. United State Pharmacopeia, 30-NF-25.2007.
49. Weinkle S. Facial assessments: identifying the suitable pathway to facial rejuvenation // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. – 2006. – 20, Suppl. 1. – P. 7–11.
50. Yoon HS., Kim JR., Park GY., Kim JE., Lee DH., Lee KW., Chung JH. Cocoa Flavanol Supplementation Influences Skin Conditions of Photo-Aged Women: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Nutr*. 2016, Jan., 146(1), pp. 46–50.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“ 18 ” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ашраф ЛАРУССИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема», руководитель квалификационной работы: Анна КРЮКОВА, к. фарм. наук,
утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: актуальность разработки антиоксидантного лекарственного средства в виде крема, на основе активных фармацевтических ингредиентов: альфа-липоевой кислоты, аргинина, глицина.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): – исследовать проблему фотостарения кожи, проанализировать основные подходы к лечению и коррекции проявлений фотостарения кожи;
– проанализировать ассортимент лекарственных и парафармацевтических средств, которые используются при лечении и коррекции проявлений фотостарения кожи;
– экспериментально обосновать и разработать состав крема, обеспечивающий эффективность, безопасность и микробиологическую стабильность;
– экспериментально обосновать и разработать технологию получения крема, позволяющую получить лекарственный препарат с удовлетворительными органолептическими и технологическими характеристиками;
– определить параметры стандартизации и разработать методики контроля качества получаемого лекарственного препарата в форме крема.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 10 , рисунков – 7.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Анна КРЮКОВА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	06.09.2021	06.09.2021
2	Анна КРЮКОВА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	08.11.2021	08.11.2021
3	Анна КРЮКОВА, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	19.01.2022	19.01.2022

7. Дата выдачи задания: «18» июня 2021 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Обзор литературных данных. Выбор объектов и методов исследования	Сентябрь 2021 г.	выполнено
2	Анализ группы капилляростабилизирующих препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Украины. Разработка алгоритма выбора лекарственного растительного сырья для лечения венозной недостаточности	Октябрь 2021 г.	выполнено
3	Теоретическое и экспериментальное обоснование и разработка состава растительного препарата	Ноябрь – декабрь 2021 г.	выполнено
4	Исследование показателей качества полученного растительного сбора в соответствии с нормативной документацией	Январь-февраль 2022 г.	выполнено
5	Оформление и подача к защите квалификационной работы	Март-апрель 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Ашраф ЛАРУССИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Анна КРЮКОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі аптечної технології ліків				
1.	Ларуссі Ашраф	Розробка лікарського засобу антиоксидантної дії у вигляді крему Development of an antioxidant drug in the form of a cream	ас. Крюкова А.І.	доц. Юр'єва Г.Б.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Ашрафа ЛАРУССИ

на тему: «Разработка лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема»

Актуальность темы. Перспективным направлением является разработка эффективных топических лекарственных средств для лечения и коррекции проявлений фотостарения кожи, обеспечивающих антиоксидантную защиту и увлажнение кожи. Эмульсионная основа при этом является наиболее оптимальной, поскольку позволяет одновременно вводить гидрофобные и гидрофильные компоненты.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании результатов серии экспериментальных работ разработан состав и технология получения лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема.

Оценка работы. Квалификационная работа по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению квалификационных работ.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Ашраф Ларусси может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____

Анна КРЮКОВА

«14» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Ашрафа ЛАРУССИ

на тему: «Разработка лекарственного средства антиоксидантного
действия в виде крема»

Актуальность темы. В течение жизни человека кожа подвергается устойчивому процессу изменений, которые выражаются истончением, неравномерным тоном, гиперпигментированными пятнами, потерей эластичности и снижением тургора. Область лица подвергается интенсивному внешнему воздействию (УФ-излучение), которое в сочетании с внутренними факторами старения приводит к довольно раннему появлению инволюционных изменений кожи.

Теоретический уровень работы. Исследована проблема фотостарения кожи; проведен анализ ассортимента ЛС, используемых при лечении и коррекции проявлений фотостарения кожи.

Предложения автора по теме исследования. Разработан состав и технология получения лекарственного средства антиоксидантного действия в виде крема.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Полученные автором результаты могут быть использованы с целью расширения ассортимента топических лекарственных средств антиоксидантного действия на фармацевтическом рынке.

Недостатки работы. В тексте квалификационной работы есть орфографические и технические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Ашрафа Ларусси может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____

доц. Анна ЮРЬЕВА

«19» апреля 2022 г.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

_____ аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богущька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фм17(5,0д)і-03 спеціальності
226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Ашраф
Ларуссі– з доповіддю на тему «Розробка лікарського засобу антиоксидантної
дії у вигляді крему» (науковий керівник, ас. Крюкова А. І.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Ашраф Ларуссі до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка лікарського засобу антиоксидантної дії у вигляді крему».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ашраф Ларуссі представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Анна КРЮКОВА

«14» квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Ашраф Ларуссі допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » июнь 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК/