

Е.В. Чуб, А.Г. Башура, И.И. Баранова

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕПИГМЕНТИРУЮЩЕГО ТОНИКА

Национальный фармацевтический университет

**Ключові слова:** відбілюючі компоненти, тонік, технологія.

**Ключевые слова:** отбеливающие компоненты, тоник, технология.

**Key words:** depigmentation components, tonic, technology.

На підставі результатів біологічних, фізико-хімічних, технологічних досліджень вперше науково обґрунтований оптимальний склад і технологія депігментуючого тоніка з койевою кислотою та натрію аскорбілфосфату, який має виражений відбілюючий ефект і достатню стабільність при зберіганні.

На основании результатов биологических, физико-химических, технологических исследований впервые научно обоснован оптимальный состав и технология депигментирующего тоника с койевой кислотой и натрием аскорбилфосфатом, который имеет выраженный отбеливающий эффект и достаточную стабильность при хранении.

On the basis of biological, physical and chemical, technological research was first scientifically grounded optimum composition and technology of depigmentation tonic with kojic acid and sodium ascorbilphosphat and sufficient stability of storage.

Гиперпигментация встречается при пяти различных типах кожи (по Фицпатрику), а также в различных возрастных группах, соответственно, при проблемной коже, зрелой кожи и пр. Поэтому очень важно правильно выбрать форму выпуска, которая не влияла бы на состав липидного барьера эпидермиса.

Для создания универсального высокоэффективного отбеливающего средства в качестве формы выпуска нами была выбрана жидкая, а именно тоник - безспиртовой водный раствор биологически активных компонентов [1,12,13,14].

Цель работы - разработка состава и технологии косметического средства для коррекции дисхромий различной этиологии, а именно первичных и вторичных гипермеланозов, связанных с нарушением синтеза меланина.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В связи с тем, что нами разрабатывается средство, которое должно воздействовать на гипермеланозы различной этиологии в качестве объектов для исследований исходя из литературного обзора и биологических исследований нами были выбраны депигментирующие ингредиенты, которые активно взаимодействуют на различные стадии механизма меланогенеза натрия аскорбилфосфата (НАФ) и койево́я кислота в соотношении 1:5 [2,3,5,6,7]. Дополнительно по методу Отвела и Маршала *in vitro* был подтвержден выраженный отбеливающий эффект данного комплекса – 2 балла ( в качестве модели взяты креветки (*Penaeus dougatum*), в панцире которых проходит процесс меланогенеза и по шкале, состоящей из 6-ти ступеней, изучали изменения окраски за счет наличия в панцире фермента полифенолоксидазы).

При разработке отбеливающего тоника было отмечено, что при изучении отбеливающего действия НАФ, образцы с pH ниже 5 со временем приобретали коричневый цвет, что говорило о разрушении активного вещества и, соответственно, о нивелировании отбеливающего эффекта, что подтверждалось количественным определением методом титрования данной субстанции. Экспериментальные образцы тоников с pH от 5 до 7 сохраняли свой первоначальный вид - были бесцветными и количественное содержание НАФ практически не уменьшалось и соответственно сохранялся отбеливающий эффект (рис. 1).

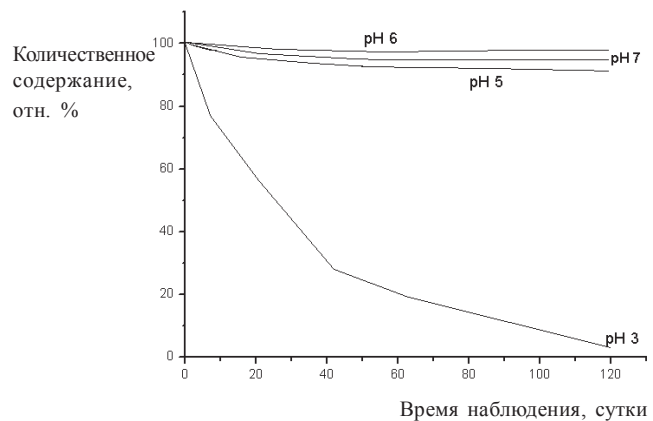


Рис. 1. Сравнительная характеристика стабильности НАФ при различных значениях pH ( $t=20^{\circ}\text{C}$ ).

Как видно с рис. 1 наибольшую стабильность НАФ показал в интервале pH от 5 до 7. Также известно, что значение pH от 5,6- до 6,5 наиболее физиологично для рогового слоя эпидермиса, т. к. соответствует среднему значению pH кислотной мантии кожи. Поэтому для дальнейшего изучения отбеливающего действия растворы НАФ дополнительно стабилизировали доведением до pH 5,5-6,5 с помощью лимонной кислоты [9,10].

Для достижения стойкого отбеливания кожи, необходимо использовать депигментирующие средства два раза в день в течении не менее 1-2 месяцев. При постоянном отбеливании кожи, т.е. воздействии агрессивных компонентов, роговой слой может стать сильно обезвоженным. В связи с возможным десквамирующим действием отбеливающих средств необходимо введение увлажняющего вещества. В качестве гидротропа нами был выбран глицерин. Исследование гидрофильных свойств кожи при нанесении исследуемых отбеливающих средств проводили по методу С.Я. Капланского на белых беспородных крысах. В эксперименте участвовало 3 образца: № 1 – тоник с койевой кислотой 1% и НАФ 5%; № 2- тоник с койевой кислотой 1% и НАФ 5% + 5% глицерина; № 3 тоник с койевой кислотой 1% и НАФ 5% + 10% глицерина;

Изучение составов с большей концентрацией глицерина не проводили, т.к. известно, что концентрация данного гидротропа свыше 10% приводит к закупорке сальных желез [12].

В результате проведенного опыта было установлено, что наличие увлажняющего вещества обязательно, т.к. происходит определенная дегидратация кожных покровов. Данные гидрофильности кожи при нанесении модельных рецептов с приведены в *табл. 1*.

*Таблица 1*

**Изучение гидрофильности кожи при длительном нанесении экспериментальных образцов**

№ тоника	Сроки исследования, дни	Контроль	Опыт, %
Контроль	30	66,9 ± 0,61	67,2 ± 0,38
№ 1	30	56,9 ± 0,69	58,3 ± 0,41
№ 2	30	62,9 ± 0,52	64,3 ± 0,45
№ 3	30	67,9 ± 0,51	68,3 ± 0,51

Как видно из данных *табл. 1* только влажность образца № 3, содержащего 10% глицерина, при длительном применении оставалась оптимальной в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, для дальнейшего исследования нами был выбрана концентрация глицерина в депигментирующем тонике в количестве 10 %.

С помощью физико-химических исследований (электропроводность, поверхностное натяжение, вязкость, показатель преломления) данная концентрация глицерина также была выбрана как оптимальная.

Известно, что средства с высоким содержанием водной фазы представляют собой благоприятную среду для развития микроорганизмов, которые могут обусловить гнойничковые заболевания кожи и (или) порчу готовой продукции. Учитывая вред, наносимый готовым средствам обязательно включение в рецептуру консервирующих веществ. Чаще всего комбинируют парабены с консервантами, обладающими высокой антибактериальной активностью: имидазолидинилмочевина, диазолидинилмочевина и пр. Эти комплексы эффективно защищают косметические продукты, где особенно важны такие качества, как низкая токсичность, совместимость с различными ингредиентами. Нами исходя из проведенного патентного поиска для исследований были выбраны нипагин и гермаль 115. При исследованиях по выбору консервантов и их концентраций использовали методику оценки эффективности антимикробных консервантов приведенную в ДФУ. В комбинации нипагин:гермаль-115 в соотношении 0,2:0,2 не наблюдалось увеличение КОЕ всех используемых тест-микроорганизмов в исследуемых образцах депигментирующего тоника [11].

Таким образом, теоретически и экспериментально, в результате проведенных комплексных физико-химических, фармакологических и микробиологических исследований, обоснован состав депигментирующего тоника, рекомендуемого при различных этиопатогенезах меланозов для любого типа кожи, г: койевая кислота 1,0; НАФ 5,0; глицерин 10,0; гермаль-115 0,2; нипагин 0,2; лимонная кислота до рН 5,5-6,5; вода очищенная до 100,0.

При разработке состава и технологии нового косметического средства, необходимо особенное внимание обращать на технологические аспекты. Известно, что терапевтическая активность, стабильность, качество находятся в прямой зависимости от технологического процесса [12,14].

На косметические средства, как таковые, на данный момент не существует стандартов. Однако, статья 7а Косметической Директивы требует, чтобы способ производства отвечал GMP. Европейская парфюмерно-косметическая Ассоциация «COLIPA» представила руководство по косметической версии GMP, которая признается европейскими странами, на данный момент также рекомендуется придерживаться рекомендаций 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [1,8].

Технология жидких косметических средств включает в себя ряд операций, которые в значительной степени влияют на активность действующих веществ, которые входят в состав препарата и его качество. Сюда относятся: порядок, время, скорость и способ введения веществ к дисперсионной среде. Эти факторы в комплексе обеспечивают равномерность распределения действующих веществ в дисперсионной среде, и их стабильность.

Осуществление всех стадий изготовления тоника при условиях герметического подключения реакторов к единому контуру с мешалкой упрощает выполнение технологических операций и существенно снижает длительность их проведения.

Такая схема широко используется в промышленном изготовлении современных косметических средств лечебно-косметического действия, а также рекомендуется для производства разработанного депигментирующего тоника.

При производстве тоника в основном используют следующую технологическую схему:

- растворение водорастворимых веществ (койевую кислоту, НАФ, гермаль-115 растворяют в воде очищенной);
- растворение в неводном растворителе веществ, плохо растворимых в воде (в глицерине растворяют нипагин);
- смешивание обеих фаз; регуляция рН с помощью лимонной кислоты; фильтрация.

Результаты экспериментальных исследований использованы при разработке технологической инструкции на тоник депигментирующий.

Схема технологического процесса, который отвечает требованиям Настановы 42-01-2001 [8], представлена на *рис. 2*.

Технология разработанного депигментирующего тоника была составлена на основании аппаратного оснащения АО «Эффект», где планируется выпуск данного косметического препарата.

Экспериментально доказана стабильность по физико-химическим и микробиологическим показателям нового косметического средства – тоника с койевой кислотой и НАФ при двух температурных режимах: (20±5)°C и (12,5±1,5)°C.

В результате проведенных комплексных исследований рекомендуется хранить разработанный депигментирующий



ший тоник при комнатной температуре на протяжении двух лет во флаконах темного стекла.

Микробиологическими исследованиями доказано, что демипигментирующий тоник по степени микробиологической чистоты соответствует требованиям ДСТУ 4093-20002 «Лосьйони та тоніки косметичні» в течение предполагаемого срока хранения – два года.

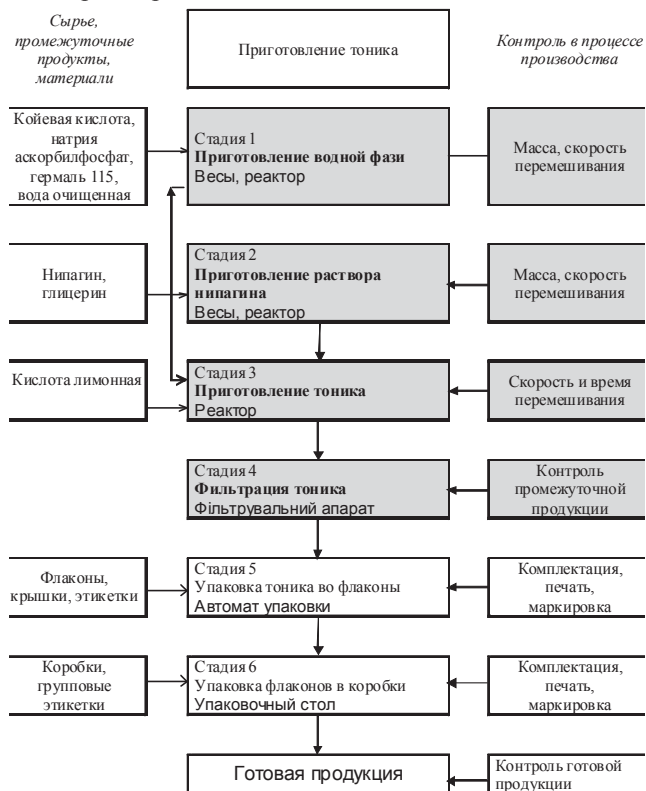


Рис. 2 Блок-схема технологического процесса производства депигментирующего тоника

### ВЫВОДЫ

1. С помощью физико-химических, технологических, биологических исследований были выбраны в качестве отбеливающих компонентов - койевая кислота и натрия аскорбилфосфат в количестве 1% и 5% соответственно. Обосновано введение в качестве гидротропа - глицерина в количестве 10%, на основании микробиологических исследований выбраны консерванты: нипагин и гермаль-115 в концентрации - 0,2% и 0,2%.

2. На основании проведенных экспериментальных ис-

следований обоснованы технологические параметры приготовления депигментирующего тоника с койевой кислотой и натрием аскорбилфосфатом (условия приготовления, последовательность смешивания, температурный режим и пр.), в результате которых разработана технологическая схема производства нового косметического средства, предназначенного для коррекции гиперпигментаций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бараникова О.П. Пучкова Т.В. 115 вопросов и ответов. Косметическая директива европейского сообщества. - М.:Издательский проект Кафедра, 2003. - 109 с.
2. Вибір та обґрунтування відбілюючих компонентів для створення депігментуючого засобу / О.В. Чуб, Л.М. Малоштан, Т.Н. Ковальова та інш. // Збір. наук. ст. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV. – Т. 2. – С. 686-688.
3. Гугерот А. Пигментные пятна // Les nouvelles esthétiques (Русское издание). – 2001. – Vol.176, №4. – С.66.
4. ДСТУ 4093-2002 Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови. – Введ.10.01.2002. – К.: Держстандарт України, 2002. - 8 с.
5. Марголина А. Современные подходы к отбеливанию кожи. Ч.1: Меланины и кожа / А. Марголина, А. Петрухина // Косметика и медицина. - 2001. - № 1. - С.4 - 13, С.38-47.
6. Забненкова О. Современные отбеливающие препараты // Les nouvelles esthétiques. – 2006. – № 4. – С.80 - 86.
7. Клок Й. Потенциал использования аскорбилфосфат натрия в косметике еще не раскрыт полностью. // Косметика & медицина. – 2004. - №6. - С.30-38
8. Настанова 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація». – К.: МОЗ України. – 2003. – 56 с.
9. Чуб Е.В. Изучение физико-химических свойств депигментирующего средства / Е.В. Чуб, И.И. Баранова // Фармацевтическое право в системе правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи: Матеріали. наук.-практичн. конф. – Ліки України. – 2005. – №9 (98). – С. 65.
10. Чуб Е.В. Разработка и исследование состава депигментирующего тоника / Е.В.Чуб, А.Г. Башура //Косметичні засоби та технології майбутнього: Тез. докл. – Харків. – 2006. – С. 13.
11. Чуб Е.В., Стрилець О.П., Мартынюк Т.В. Микробиологические исследования по выбору консерванта и его концентрации при создании депигментирующего тона // Запорожский медицинский журнал. – 2008. - №1(46). - С. 146-148.
12. Bashura O.G. Medicinal cosmetics technology / O.G. Bashura, T.N. Kovaleva, U.V. Kovtun. - Kharkov: NPHaU, 2006. -203 p.
13. Flick W. Ernst Cosmetic and Toiletry Formulations – New York, Norwich Noyes Publications William Andrew publishing.- 2001.- Vol.8. -378 p.
14. Mitsui T. New Cosmetic Science. - Amsterdam; Elsevier, 1997. – 499 p.

**Сведения об авторах:** Чуб Е. В., ассистент кафедры косметологии и аромологии НФаУ

Башура А.Г., д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой косметологии и аромологии НФаУ

Баранова И.И., к. фарм.н., доцент кафедры косметологии и аромологии НФаУ

**Адрес для переписки:** Баранова Инна Ивановна, 61168, г. Харьков, ул. Блюхера,4, НфаУ, кафедра косметологии и аромологии. Тел. (050) 765-35-97; e-mail:aromafarm@mail.ru