Казахский национальный университет имени аль-Фараби

УДК 665.58;664.641.18

На правах рукописи

ЖАПЕКОВА АНАР ОРАЗГАЛИЕВНА

Разработка нанокосметических препаратов лечебно-профилактического действия с использованием природного сырья

6D074000 – «Наноматериалы и нанотехнологии»

Диссертация на соискание
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
доктор химических наук
Мофа Н.Н.

Université de La Rochelle,
France, Professor
Elouadi B.

Республика Казахстан
Алматы, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

	НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
	ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
	ВВЕДЕНИЕ	6
1	**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**	11
1.1	Наноструктурированные материалы для косметики и фармацевтики	11
1.2	Основы для препаратов фармацевтического и косметического назначения	23
1.2.1	Виды основ и специфика их приготовления	23
1.2.2	Биологически активные вещества и лекарственные добавки для фармацевтических и косметических препаратов, способы обработки и получение нанодисперсных коллоидных систем	29
1.2.3	Использование биологически активных веществ, микроэлементов и благородных металлов при получении нанокосметических препаратов	32
1.3	Кремнезем в косметических препаратах	36
2	**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**	45
2.1	Методология приготовления гелевых основ	45
2.2	Методология приготовления наполнителей	45
2.3	Анализ органолептических показателей	46
2.4	Определение pH	46
2.5	Определение вязкости	47
2.6	Определение электропроводности испытуемого образца	47
2.7	Методы определения коллоидной стабильности и термостабильности косметических эмульсий по ГОСТ 29188.3-9	48
2.8	Электронно-микроскопический метод исследования	48
2.9	Инфракрасная спектроскопия	49
2.10	Анализ погрешности измерений	49
3	**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**	50
3.1	Разработка и комплексное исследование нанокомпозиционной смеси гель-наполнитель для систем лечебно-профилактического и косметического назначения	50
3.1.1	Разработка состава коллоидной матрицы и ультразвуковая обработка (УЗО) при формировании гелевых систем заданной консистенции и свойств	50
3.1.2	Разработка составов смеси «коллоидная основа – порошки наполнителей» и оптимальных режимов ультразвуковой обработки (УЗО)	65
3.1.3	Исследование дисперсности и морфологии частиц риса «Ак-Маржан» после механохимической обработки (МХО) и ультразвуковой обработки (УЗО)	67

3.2	Подготовка смесей «коллоидная основа – порошки наполнителей»	72
3.3	Комплексное исследование структурно-морфологических особенностей и химико-биофизической стабильности разработанных смесей, модифицированных в условиях МХО и УЗО	79
4	**РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОКОМПОЗИТНЫХ СИСТЕМ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО И КОСМЕТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЕЧКИХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА НАЗНАЧЕНИЯ**	87
4.1	Разработка оптимального состава и технологических режимов получения нанокомпозитных систем лечебно-профилактического назначения при обработке поверхности кожи	87
4.2	Оценка степени безопасности полученных нанокомпозиционных материалов в отношении к различным органическим поверхностям. Исследование биосовместимости и терапевтической эффективности биокомпозитных материалов в условиях *in vitro*	93
4.3	Обобщение результатов лабораторных исследований, разработка технологического регламента получения фармацевтических и косметических препаратов широкого спектра назначения	97
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	102
	ПРИЛОЖЕНИЕ А Протокол испытаний	114
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б Протокол микробиологических испытаний	117
	ПРИЛОЖЕНИЕ В Патент на полезную модель РК	120

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 12.1.008-76. Система стандартов труда. Биологическая безопасность. Общие требования. Технические условия.

ГОСТ 1770-74. Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия.

ГОСТ 2922-91. Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные.

ГОСТ 4517-87. Реактивы. Методы приготовления вспомогательных реактивов и растворов, применяемых при анализе.

ГОСТ 13646-68. Термометры стеклянные ртутные для точных измерений.

ГОСТ 20292-74. Колбы мерные вместимостью 100, 200, 500, 1000 мл. Технические условия.

ГОСТ 23932-90 Е. Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры.

ГОСТ 32937-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения свинца

ГОСТ 32938-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения мышьяка.

ГОСТ 32936-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения ртути.

ГОСТ 33506-2015. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки токсикологических показателей безопасности.

ГОСТ 29188.2-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Метод определения водородного показателя pH.

ГОСТ 29188.3-9. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии.

ГОСТ 29188.0-2014 Продукция парфюмерно-косметическая. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний.

ГОСТ ISO 21149-2013. Микробиология. Подсчет и обнаружение мезофильных аэробных микроорганизмов.

ГОСТ ISO 21150-2013. Микробиология. Обнаружение *Escherichia coli.*

ГОСТ ISO 22717-2013. Микробиология. Обнаружение *Pseudomonas aeruginosa.*

ГОСТ ISO 22718-2013. Микробиология. Обнаружение *Staphylococcus aureus.*

ГОСТ ISO 18416-2013. Микробиология. Обнаружение *Candida albicans.*

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АА – агар-агар

БАВ – биологически активные вещества

ВБ – водяная баня

КМАФАнМ – количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов

КОЕ – (колониеобразующие единицы) – показатель количества жизнеспособных микроорганизмов в единице объема

МХО – механохимическая обработка

МЦ – метилцеллюлоза

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

НЧ – наночастицы

ПАВ – поверхностно-активные вещества

УЗ – ультразвук

УЗО – ультразвуковая обработка

УЗВ – ультразвуковое воздействие

ЭЦ – эфир целлюлозы

ШМ – шаровая мельница

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена получению и всестороннему исследованию нанокомпозиционных препаратов косметического назначения с лечебным эффектом.

Актуальность темы исследования. В последние годы наблюдается растущий интерес к натуральным и органическим компонентам, таким как растительные экстракты, эфирные масла, мед и другие природные ингредиенты. Данное явление связано с повышенным осознанием потребителями важности выбора безопасных и экологически чистых продуктов для своего здоровья и окружающей среды.

Одним из основных требований к современным косметическим препаратам является их гипоаллергенность. Помимо натуральных компонентов, производители также стараются избегать использования различных агрессивных веществ, которые могут вызывать раздражения и аллергические реакции.

Важным аспектом при создании косметических препаратов являются их структура и текстура. Известно, что чем мельче размер частиц в кремах и мазях, тем лучше они проникают в кожу и эффективнее выполняют свои функции. Именно поэтому многие современные косметические продукты содержат наночастицы, обеспечивающие глубокое воздействие на кожу.

Наночастицы быстро проникают в верхний слой кожи, проходят через эпидермис и достигают дермы, где они могут оказывать свои лечебные и омолаживающие свойства. Они также улучшают впитывание активных компонентов кремов и мазей, усиливают их действие и делают их более эффективными. Однако, несмотря на все преимущества нанокосметики, следует помнить о возможных рисках. Наночастицы могут иметь высокую миграционную способность и попадать в организм через кровь или лимфу, что может вызывать различные побочные эффекты. Поэтому важно, чтобы производители косметических продуктов строго контролировали размер, концентрацию и стабильность наночастиц, чтобы минимизировать риски для здоровья потребителей. Важным для косметической науки является добавление наноматериалов в косметические композиции.

Использование наноматериалов в косметике привело к появлению нового направления исследований, известного как нанокосметика. Этот термин охватывает различные наноразмерные материалы или наноструктурированные частицы. Современные материалы обеспечивают доказанные преимущества, однако в последнее время акцент стал смещаться в сторону изучения связанных с ними рисков. В поисках безопасных, экологически чистых, органических и устойчивых продуктов в нанокосметике стали использовать натуральные компоненты. В рамках исследования будем изучать и рассматривать основные натуральные компоненты на основе растительных экстрактов, их функцию в косметических продуктах, а также то, как применение нанотехнологий открывает новые возможности для более эффективного использования этих

соединений, многие из которых давно известны и широко используются в течение веков. Также будут рассмотрены основные типы наноструктур, применяемых в косметике.

Использование растительных компонентов в косметических препаратах имеет ряд преимуществ. Во-первых, такие компоненты являются натуральными и малоагрессивными для кожи. Это особенно важно для людей с чувствительной кожей или аллергическими реакциями на синтетические добавки. Во-вторых, растительные компоненты содержат биологически активные вещества, которые могут оказывать благоприятное влияние на состояние кожи. Например, экстракты алоэ вера помогают увлажнить и успокоить кожу, экстракты ромашки, календулы и зеленого чая обладают противовоспалительными свойствами, а экстракт женьшеня стимулирует регенерацию клеток.

Однако важно отметить, что не все растительные компоненты одинаково полезны и безопасны. Необходимо проводить исследования и тестирование, чтобы определить эффективность и безопасность каждого отдельного компонента перед его использованием в косметических продуктах. Кроме того, необходимо учитывать возможные индивидуальные реакции и аллергии на растительные компоненты, поэтому рекомендуется проводить тест на чувствительность кожи перед началом использования нового продукта.

В заключение, размер частиц косметических препаратов играет важную роль в их эффективности и способности проникать в глубины кожи. Наночастицы позволяют усилить лечебные и омолаживающие свойства косметических продуктов, однако необходимо проводить дополнительные исследования и контроль, чтобы обеспечить их безопасное использование. Важно выбирать качественные продукты и обращать внимание на их состав, чтобы получить максимальную пользу для кожи и минимизировать риски для здоровья.

Цель работы – разработать нанокосметические препараты лечебно-профилактического действия на основе растительного сырья.

Задачи работы

Для достижения цели диссертационной работы поставлены следующие задачи:

1. Определить оптимальный состав гелевой основы (агар-агар и эфир целлюлозы) и время ее ультразвуковой обработки для получения нанокомпозитного препарата лечебно-профилактического действия.

2. Определить режимы механохимической и ультразвуковой обработки природного сырья (рис «Ак-Маржан») для получения наноразмерных частиц и его содержание в качестве наполнителя в составе гелевой системы.

3. Установить физико-химическую стабильность нанокомпозитных препаратов состава «гелевая основа-нанодисперсный наполнитель – рис «Ак-Маржан»-кислотный модификатор-БАД» к восстановлению внешнего вида кожи.

4. Определить токсические действия, терапевтическую эффективность и биосовместимость нанокосметических препаратов лечебно-профилактического действия в условиях *in vitro*.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для приготовления гелевой основы нанокомпозитного препарата оптимальное содержание гелеобразователей – эфир целлюлозы в смеси с глицерином 20% и минеральной водой источника «Коктем» составляет 1-2%, агар-агара – 4-6% после ультразвуковой обработки в течение 20 минут, при котором гелевые основы показывают стабильность значений pH и вязкости после 6 месяца хранения.

2. Механохимическая обработка риса «Ак-Маржан» в течение 20 минут приводит к уменьшению размера частиц до 5 мкм и увеличению реакционной способности, последующая ультразвуковая обработка в течение 20 минут позволяет уменьшить размер частиц до 10-50 нм, что в дальнейшем способствует равномерному распределению и структурированию указанных наполнителей в составе нанокосметических препаратов. 10%-ное содержание наполнителя из риса «Ак-Маржан» приводит к стабилизации гелевой системы по показателям pH и вязкости.

3. Нанокомпозитные препараты на основе агар-агара с нанодисперсным наполнителем – рисом «Ак-Маржан» кислотными модификаторами и БАД стабильны и обладают лечебно-профилактическим действием по физико-химическим показателям:

- для снятия аллергических реакций с поверхности кожи: pH = 5,32, вязкость – 4,20 мкСм;
- для очищения, выравнивания и обновления кожи: pH = 5,60, вязкость – 4,15 мкСм;
- для лечения акне: pH = 5,51, вязкость – 4,40 мкСм;

4. Разработанные нанокосметические препараты:

- обладают лечебно-профилактическим действием и токсикологически безопасны: токсикологические элементы свинец, мышьяк и ртуть не обнаружены;
- терапевтически эффективны: кожно-раздражающие действия и действия на слизистые отсутствуют и биосовместимы: *Escherichia coli, P aeruginosa, S. Aureus, Cadida albicans* не обнаружены.

Объекты исследования – нанокосметические препараты.

Предмет исследования – гелевые системы на основе агар-агара и эфира целлюлозы и наноразмерный наполнитель из риса «Ак-Маржан».

Методы исследования

В работе применялись следующие методы исследования: ротационный вискозиметр ЭАК-2М, pH-метр «pH-150МИ», комбинированный (Солемер/Кондуктометр) TDS/EC метр HM COM-80, сканирующая электронная микроскопия, ПЭМ, ИК-спектр, метод механохимической обработки, метод ультразвуковой обработки, методы исследования в условиях *in vitro*.

Научная новизна работы

В данной работе получены следующие результаты, имеющие научную новизну:

1. Впервые разработан способ приготовления гелевых композиций лечебно-профилактического действия.

2. Впервые использованы наноразмерные частицы риса «Ак-Маржан» размером 10-50 нм в качестве наполнителя для композитных систем. Экспериментально подобран режим комплексного использования механохимической обработки в течение 20 минут с последующей ультразвуковой обработкой в течение 10 минут, который приводит к уменьшению частиц наполнителя – риса «Ак-Маржан», и определено оптимальное содержание наполнителя в составе гелевой системы, которое составляет 10%.

3. Нанокомпозитные препараты на основе агар-агара после выдержки в течение 6 месяца при комнатной температуре показывают устойчивые показатели органолептических и физико-химических свойств из-за образования прочных в механическом отношении студней или пластичных гелей.

Теоретическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в том, что восполнен пробел в получении нанокомпозитных препаратов лечебно-профилактического действия, расширении знаний о воздействии нанотехнологий на косметические продукты, повышении эффективности их использования, а также в применении природных компонентов для создания инновационных и безопасных средств по уходу за кожей.

Практическая значимость

С практической точки зрения значимость работы заключается в разработке нанокосметических препаратов из природного сырья, которые обладают такими свойствами, как снятие аллергических реакций с поверхности кожи, очищение, выравнивание и обновление кожи и лечения акне. Результаты диссертационной работы могут быть использованы при чтении лекции и проведении практических занятий по специальности ОП «8D074000-Нанотехнологии и наноматериалы».

Автор данной диссертационной работы лично принимал участие в постановке и проведении научных экспериментов, определении методов анализа и путей применения поставленных теоретических и практических задач, обсуждении полученных результатов, обосновании выводов и написании статей.

- III Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 75-летию Института химии твердого тела и механохимии СО РАН,1-5 октября 2019 г. С. 250

- ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ Новосибирск, Россия, МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «Химическая физика и наноматериалы», 8.12.2020 г. Алматы. Казахстан

- Материалы XI Международного симпозиума «ГОРЕНИЕ и ПЛАЗМОХИМИЯ». 20-22 ноября 2019 г. С. 31-32, и т.д.

Публикации. По материалам диссертационной работы было опубликовано 12 научных работ, из них 2 статьи, входящие в базу данных Scopus, 4 публикации в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан; 5 печатных работ – в сборниках международных научно-практических конференций и симпозиумов, получен 1 патент на полезную модель РК.

Объем и структура работы. Диссертационная работа выполнена на 120 страницах и содержит 30 рисунка и 14 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, методики эксперимента, результатов и обсуждений, заключения и списка использованных источников, включающих 155 наименований.

Благодарности. Выражаю глубокую и искреннюю благодарность своим научным руководителям д.х.н. Н.Н. Мофа, профессору Б. Элауади за предоставленную интересную тему для исследований и помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы. Благодарю профессора Казахского национального университета имени аль-Фараби Мансурова Зулхаира Аймухаметовича, и, конечно же, особая благодарность Баккара Аягоз Есенбаевне, сотрудникам кафедры химической физики и материаловедения, сотруднику РГП на ПХВ Института проблем горения Сим Наталье Андреевне за обсуждения, которые позволили выявить недостатки и глубже понять значение выполненной работы.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Наноструктурированные материалы для косметики и фармацевтики

На сегодняшний день наноматериалы и нанотехнологии занимают приоритетное положение в различных отраслях, таких как электронная, космическая и военная промышленность, а также в биотехнологии, химико-фармацевтической и косметической индустриях. Наноструктурированные материалы находят широкое применение в косметических средствах. Косметические средства представляют собой продукты, разработанные для улучшения привлекательности человека или изменения его внешнего вида. Они могут использоваться для улучшения эффективности солнцезащитных средств, создания долговременной косметики и кремов для кожи. Наночастицы также могут быть использованы для производства пигментов, что позволяет создавать косметические продукты с улучшенной стойкостью и насыщенностью цвета.

Применение нанотехнологий в космецевтике открывает новые возможности для создания продуктов с улучшенными свойствами и более эффективными результатами. Нанотехнологии позволяют использовать частицы молекулярного или нанометрового размера, которые способны лучше проникать в кожу или волосы, обеспечивая более глубокий и эффективный уход. Однако применение наноструктурированных материалов в косметических продуктах требует точной оценки исследований по их безопасности. Это связано с возможным влиянием на взаимодействие с кожей и даже абсорбцию через кожу. Несмотря на это, благодаря уникальным свойствам, наноматериалы предоставляют новые возможности для улучшения функциональности и эффективности косметических продуктов [1, 2].

В отличие от обычной косметики, которая часто оказывает временный эффект и направлена на моментальное улучшение внешнего вида, космецевтические средства ориентированы на более глубокое исследование основных причин проблем кожи с целью достижения долгосрочных результатов и их решение. Также, использование нанотехнологий в космецевтике представляет собой перспективный подход к созданию продуктов, способных эффективно бороться с проблемами кожи и обеспечивать долгосрочные положительные результаты благодаря уникальным свойствам наноматериалов.

Различные формы нанокосмецевтических продуктов, такие как кубозомы, липосомы, наноэмульсии, нанокристаллы, гидрогели и другие наноструктурированные материалы, применяются в косметической индустрии для достижения улучшенного эффекта и длительных результатов. Эти продукты обладают высокой динамической стабильностью молекул и могут достигать глубоких слоев кожи, что способствует улучшению ее состояния и красоты [3]. Они включают в себя коллоиды и сверхмелкозернистые частицы аэрозолей. В фармацевтике и косметической промышленности особое

внимание уделяется наноматериалам, объединяющим в себе коллоидные и сверхмелкодисперсные частицы размером от 1 до 100 нм. Большое число частиц малых размеров увеличивает вероятность проникновения их через ткани органов, в результате чего повышаются и биологические эффекты взаимодействия наноматериалов с поверхностью тела.

Сверхмелкодисперсные частицы используются в качестве наноносителей и наноконтейнеров в биосистемах для фармацевтики и косметических препаратов. К ним относятся нанокристаллы, полимерные наночастицы, липосомы, наноэмульсии, мицеллы, дендримеры, наносферы и нанотрубки (рисунок 1) [4].

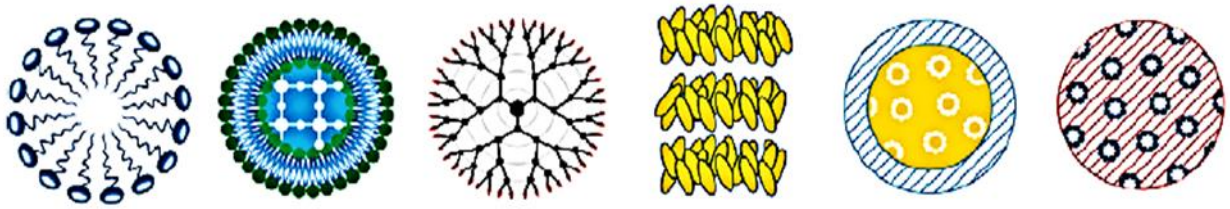


Рисунок 1 – Наноразмерные системы доставки лекарственного вещества [4]

Эти сверхмелкодисперсные частицы представляют собой разнообразные и инновационные инструменты для разработки более эффективных и точных методов доставки и использования активных компонентов в биосистемах, таких как фармацевтика и косметика.

Размеры, растворимость и заряд поверхности наноструктур оказывают существенное влияние на их активность и кинетику проникновения в биологические системы. Эти характеристики определяют способность наноструктур взаимодействовать с клетками и тканями организма. Маленький размер наночастиц позволяет им легче проникать через биологические барьеры, такие как клеточные мембраны или барьер кровеносного мозга. Это способствует увеличению поверхности взаимодействия с клетками, что может улучшить эффективность поставки лекарственных препаратов или других биологически активных веществ. Способность наноструктур растворяться в биологических средах определяет их распределение и биодоступность. Высокая растворимость может способствовать быстрому высвобождению активных компонентов, что важно для контролируемой поставки лекарств. Заряд поверхности наноструктур влияет на их взаимодействие с клеточными мембранами и белками. Например, положительно заряженные наночастицы могут улучшить поглощение через отрицательно заряженные клеточные мембраны. Это может быть использовано для улучшения доставки лекарственных препаратов в определенные клеточные или тканевые мишени.

Исследование и оптимизация этих параметров являются ключевыми задачами в разработке наноструктурных материалов для медицинских и

биологических приложений с целью достижения эффективной и безопасной терапии или диагностики.

Изменение поверхностных свойств наночастиц покрытием их цепочечными полимерами, т.е. путем инкапсуляции, ведет к увеличению их жизнеспособности и времени взаимодействия с обрабатываемой системой. Из всех представленных на рисунке 1 наноразмерных систем наиболее уникальными носителями лекарств являются липосомы, поскольку обеспечивают не только направленную доставку, но и регуляцию скорости высвобождения лекарства по месту патологического процесса (рисунок 2).

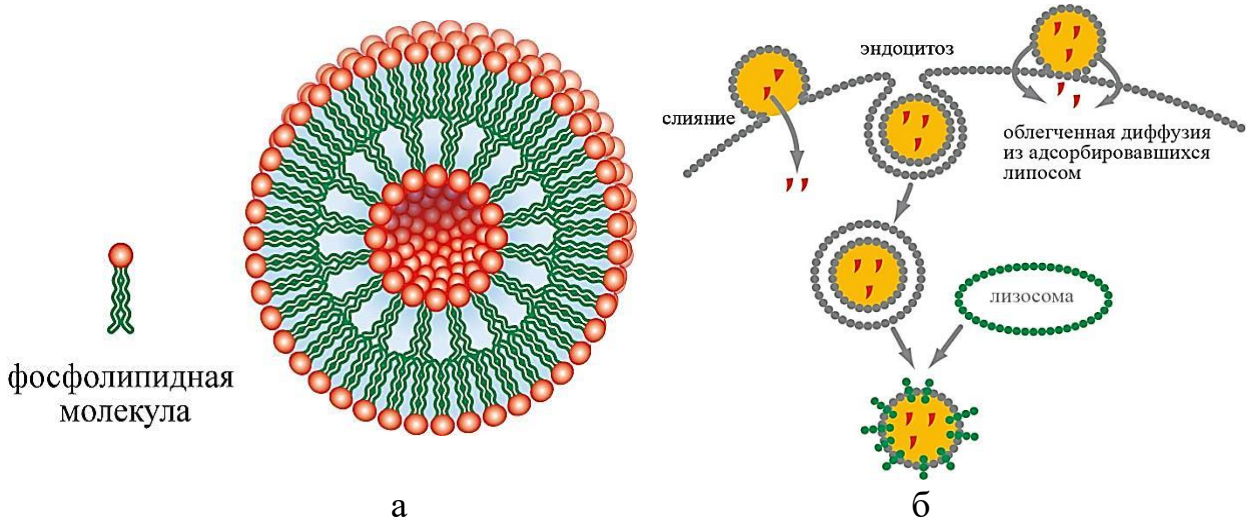


Рисунок 2 –Липосома (а) и способы проникновения содержимого липосом в клетку (б) [7]

Лекарственное вещество может находиться либо во внутреннем пространстве липосомы, если оно водорастворимо, либо в липидной оболочке, если оно жирорастворимо [5-7]. Для приготовления липосом применяются только природные липиды (фосфолипиды и жирные кислоты), которые нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и под действием ферментов, присутствующих в организме, растворяются в глубоких слоях кожи, освобождая свое содержимое – активный компонент АСД.

Липосомы привлекли внимание химиков-косметологов компаний L’Oreal и Christian Dior во Франции, и в 1987 году была запущена новая косметика на основе липосом для борьбы со старением кожи. Сегодня липосомальная косметика включает в себя широкий ассортимент продуктов: кремы для повседневного ухода, предотвращающие старение кожи, средства для ухода за кожей после бритья, губные помады, солнцезащитные крема, кремы для загара и многое другое [8-10].

Главное преимущество липосом в косметике заключается в их способности доставлять биологически активные вещества (например, витамины, антиоксиданты, белковые экстракты, фруктовые кислоты) непосредственно в глубокие слои кожи. Липосомы являются

микроскопическими сферическими структурами, состоящими из липидных слоев, что делает их похожими на структуру клеточных мембран. Это позволяет им легко взаимодействовать с клетками кожи, обеспечивая эффективное воздействие биологически активных веществ.

Кроме того, использование липосом в косметике позволяет улучшить проникновение и усвоение полезных компонентов кожей, что способствует улучшению ее состояния и замедлению процессов старения. Таким образом, липосомы стали важным компонентом современной косметологии, обеспечивая инновационные решения для ухода за кожей и повышения ее здоровья и красоты. Для повышения эффективности доставки биологически активных веществ были разработаны наносомы, которые, благодаря своим малым размерам, способны проникать в межклеточные пространства. Кремы с наносомами, как правило, обладают большей эффективностью по сравнению с обычными кремами. Учитывая эти свойства липосом и нанолипосом, исследования по совершенствованию их характеристик продолжаются. Исследовательские группы работают над улучшением структурных свойств, механизмов синтеза и модификации поверхности нанолипосом для повышения их функциональных возможностей, стабильности и срока хранения [11].

Такие работы проводятся в России по программе «Нанодерм» (ООО «НаноДерм», г. Уфа, Родительская компания NanoDerm® НПП «Жеспар-Биос»), а также в лаборатории американской лечебно-косметической компании DS Laboratories**.** На сегодняшний день компанией DS Laboratories предлагаются ультрасовременные препараты на основе наносом, направленные на борьбу с возрастными косметическими проблемами, такими, как редеющие волосы и потеря волос, морщины и дряблость кожи, целлюлит.

Наносомы представляют собой эффективные транспортные средства, способные проникать в глубокие слои эпидермиса. После проникновения тонкой оболочки наносом в растворе кожа получает необходимые биологически активные вещества. Однако стоит отметить, что наносомы обычно используются как средство доставки только одного типа биологически активного вещества за раз. Большое внимание уделяется нанокомплексам, которые содержат в смеси измельченные до размера нано биологически активные вещества [12]. Измельчение активных веществ до наноразмера способствует их более эффективному взаимодействию с клетками кожи, а также их восприятию как естественных, родственных компонентов [13]. Нанокомплексы способствуют регенерации и восстановлению структуры кожи, усиливают ее защитные функции и повышают жизнеспособность. В результате этого клетки кожи могут быстро восстанавливать свой энергетический потенциал и усиливать защитные механизмы.

Использование нанокомплексов для доставки активных веществ позволяет оптимизировать воздействие на клетки кожи. Наночастицы обладают способностью проникать в глубокие слои эпидермиса, что повышает эффективность и скорость реакции клеток на биологически активные компоненты. Это способствует активации процессов регенерации и защиты

кожи, улучшая ее состояние и жизнеспособность. Использование нанокомплексов в косметических продуктах может значительно повысить их эффективность и способствовать быстрому восстановлению и защите кожи благодаря улучшенной доставке и взаимодействию с активными веществами [14].

Нанодисперсные препараты, содержащие наносферические частицы, используются в нанокосметике для решения тех или иных проблем, например для разглаживания морщин, удаления прыщей, угрей, рубцов и пр. В течение длительного времени в косметологии использовалась поверхностная косметика, которая оказывала свое действие только на поверхностные слои кожи, не проникая в глубокие слои [15]. Эти косметические средства создавали на поверхности кожи защитную пленку, не позволяя активным компонентам проникнуть в более глубокие слои кожи [16]. Хотя такая косметика важна для защиты кожи от вредных воздействий и стимулирования ее внутренних функций, однако для решения серьезных проблем кожи, таких как преждевременное старение, необходимо улучшить доставку активных питательных компонентов в глубокие слои кожи.

Для преодоления главного препятствия – рогового слоя кожи, который состоит из плотно уложенных роговых чешуек, используются технологии доставки с использованием частиц очень маленьких размеров. Липосомы и наносомы являются примерами таких транспортных молекул, способных переносить активные вещества в более глубокие слои кожи. Эти микроскопические структуры способны проникать через роговой слой благодаря своим размерам и структуре, доставляя активные компоненты туда, где они могут оказывать наиболее полезное воздействие [17]. Липосомы и наносомы широко используются как системы доставки активных компонентов в косметических продуктах, помогая решать проблемы кожи и улучшая ее состояние за счет более эффективного проникновения и воздействия на внутренние слои эпидермиса.

В последние годы значительно возросло применение в косметике наноструктурированных полимерных материалов. Полимерные наночастицы представляют собой микроскопические структуры различной формы и размеров, которые играют ключевую роль в разработке современных методов доставки лекарственных и биологически активных веществ. Например, полимерные мицеллы имеют размеры в диапазоне десятков нанометров и являются одним из типов полимерных наночастиц.

В настоящее время полисахаридные наночастицы на основе хитозана успешно применяются в качестве носителей лекарственных и белковых препаратов [18]. Они обладают высокой биокомпатибельностью и могут быть эффективно направлены в нужные участки организма.

Основными материалами для создания полимерных наночастиц, обладающих высокой совместимостью с биологической структурой кожи, являются полимеры, такие как полимолочная кислота (ПМК), полигликолевая кислота (ПГА), полиэтилен-гликоль (ПЭГ), поликапролактон и другие

полимеры и их сополимеры [19]. Эти материалы обладают рядом преимуществ, таких как биодеградируемость, низкая токсичность и возможность управляемого распада, что делает их идеальными для использования в косметических и медицинских приложениях, включая доставку активных компонентов в глубокие слои кожи.

К настоящему времени синтезированы полимеры дендримерной структуры (моно-, ди-, три- и тетрадендроны) [20]. Применения дендримеров в косметологии и медицине существенно расширились в связи с обнаружением у них жидкокристаллического упорядочения [21]. Дендримеры – это трехмерные структуры с ветвящейся молекулярной архитектурой, которые могут образовывать интерполиэлектролитные комплексы с противоположно заряженными молекулами при определенных условиях. Это означает, что дендримеры могут взаимодействовать с молекулами, обладающими противоположным электрическим зарядом, образуя стабильные комплексы. Использование дендримеров в качестве молекулярных наноконтейнеров для доставки лекарственных препаратов в клетки основано на их способности образовывать комплексы с различными молекулами, включая лекарственные вещества. Когда лекарственное вещество связывается с дендримером через интерполиэлектролитное взаимодействие, создается стабильная структура, которая может эффективно доставляться внутрь клеток [22].

Наноэмульсии представляют собой дисперсные системы, которые недавно привлекли значительный интерес благодаря своей перспективе как средства доставки питательных, лекарственных и биологически активных соединений. Эмульсия, в свою очередь, представляет собой дисперсию частиц одной жидкости в другой (рисунок 3). В большинстве случаев одной из фаз эмульсий является вода [23].

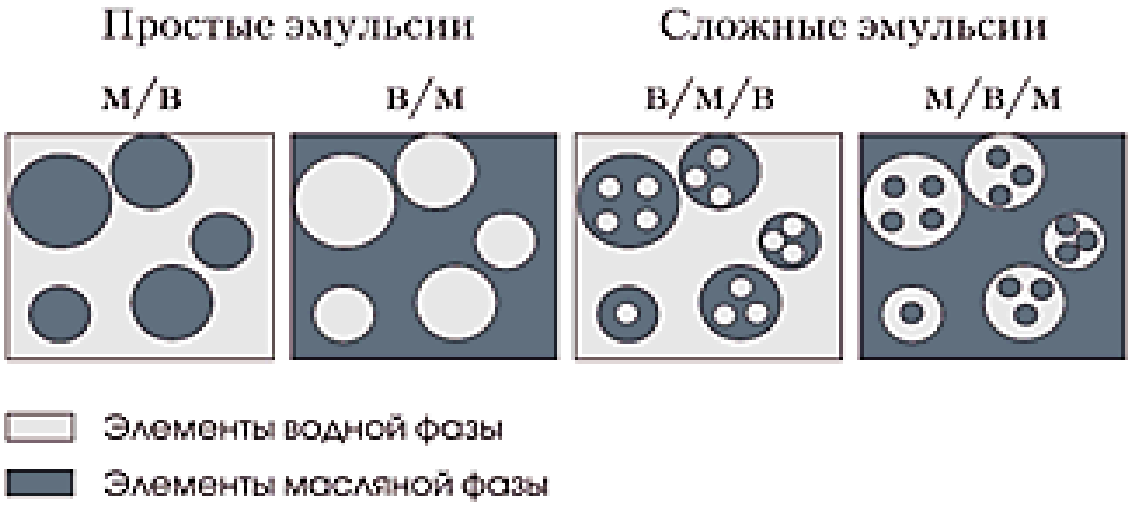


Рисунок 3 – Изображения простых и сложных эмульсий с элементами водной и масляной фаз [23]

Существует два основных типа эмульсий:

Эмульсии типа «масло в воде» (М/В): В этом типе эмульсий непрерывной фазой является вода, а дисперсной фазой – нерастворимая в воде «маслянистая» жидкость. Такие эмульсии хорошо подходят для доставки гидрофильных (водорастворимых) активных компонентов, так как они обеспечивают устойчивое распределение этих компонентов в водной среде.

Эмульсии типа «вода в масле» (В/М): Здесь непрерывной фазой является масло, а дисперсной фазой – вода. Такие эмульсии хорошо подходят для доставки липофильных (растворимых в жирах) активных компонентов, так как они создают окружение, поддерживающее стабильное распределение этих компонентов в жирной среде.

Эмульсии могут также иметь более сложную структуру, включая более чем две фазы, что дает дополнительные возможности для доставки различных типов активных компонентов или создания специализированных эмульсий с уникальными свойствами.

Наноэмульсии, которые имеют размер частиц в наномасштабе, обеспечивают улучшенную стабильность и биодоступность активных компонентов за счет большей площади поверхности и лучшей растворимости в водных и жировых средах. Это делает их эффективными средствами для передачи питательных и лекарственных соединений в организм и повышения их эффективности.

Продукция DEKAROLINE от «Лаборатории Низар», включающая нанокосметические препараты на основе эмульсии с технологией «Низацелл», представляет собой инновационные косметические средства, разработанные с использованием многокомпонентной эмульсионной системы, которая функционально аналогична живым клеткам.

Основные характеристики продукции DEKAROLINE:

Наносыворотки Beauty Now: Эти сыворотки содержат уникальные ингредиенты, включая гиалуроновую кислоту, пептидный комплекс на основе змеиного яда и карловарскую термальную соль в виде изотонического раствора. Гиалуроновая кислота известна своими увлажняющими и улучшающими упругость кожи свойствами. Пептидный комплекс может стимулировать процессы регенерации кожи, а карловарская термальная соль обладает тонизирующими и обогащающими эффектами. Серии Vital (+25), Triumph (+35), Renewal (+45) и Elite: Каждая из этих серий предназначена для конкретного возрастного диапазона и содержит комплексы на основе карловарской минеральной соли, а также масла ши, жожоба и макадамского ореха. Минеральная соль из Карловых Вар обогащает кожу микроэлементами и способствует ее укреплению и улучшению обмена веществ. Масла ши, жожоба и макадамского ореха предоставляют дополнительное питание и увлажнение коже. Технология «Низацелл» позволяет объединять жиро- и водорастворимые вещества, а также несовместимые биологически активные компоненты в одной рецептуре, что обеспечивает максимальную эффективность и полезность косметических средств. Наноэмульсионная система позволяет доставлять

активные компоненты в глубокие слои кожи, обеспечивая оптимальное и улучшенное воздействие на кожу. Продукция DEKAROLINE от «Лаборатории Низар» представляет собой инновационные нанокосметические решения для ухода за кожей, обеспечивая интенсивное питание, увлажнение и омоложение с использованием передовых технологий и высококачественных ингредиентов.

Нанокосметика, выпускаемая известными мировыми производителями косметики, такими как Estee Lauder, L'Oreal, Dior, Lancome Neoglis, имеет широкий спектр назначений и предназначена для решения различных проблем кожи. Основные цели и функции нанокосметики включают: защита кожи от свободных радикалов, увлажнение и питание, выравнивание текстуры кожи, лифтинг и упругость, борьба с целлюлитом и специфическими проблемами кожи [24].

Использование наноэмульсий в косметике позволяет улучшить эффективность и глубину проникновения активных компонентов в кожу, что делает эти продукты более эффективными в решении различных косметических проблем и улучшении общего состояния кожи [25].

Косметические компании, такие как L'Oreal, Vichy, Biotherm, Estee Lauder, Johnson & Johnson, Leorex, LacVert, Neoglis и WGN Corporation, активно применяют нанотехнологии в производстве своей продукции с целью улучшения эффективности и результатов ухода за кожей.

L'Oreal: известен своими инновационными разработками, включая Revitalift Double Lifting, где нанотехнологии используются для борьбы с признаками старения кожи. Vichy и Biotherm: производят продукты, такие как Vichy Reti C и Biotherm Age Fitness Nuit, которые также содержат компоненты, обогащенные нанотехнологиями для более эффективного ухода за кожей. Estee Lauder и Johnson & Johnson: внедряют нанотехнологии в свои косметические продукты для достижения высоких результатов и удовлетворения потребностей клиентов. Leorex: первая в мире линия косметических средств на основе нанотехнологии, которая успешно применяется для коррекции возрастных изменений и борьбы с проблемами кожи, такими как акне. LacVert: корейская компания, использующая компонент Hydrocreatin® в своей косметике для увлажнения и насыщения энергией кожи. Neoglis: итальянская дермацевтическая линия с широким спектром программ для улучшения состояния кожи с использованием нанотехнологий. WGN Corporation (NewAge): производит косметику, которая эффективно увлажняет кожу, обогащает ее кислородом и способствует быстрой регенерации клеток благодаря применению нанотехнологий.

Термальная косметика Декаролайн, созданная на основе минеральной воды гейзерных источников знаменитого курорта Карловы Вары с использованием запатентованной нанотехнологии Низацелл, представляет собой инновационное косметическое средство, структурно аналогичное живым клеткам, что обеспечивает высокую эффективность и комфорт в применении.

Основные характеристики и особенности термальной косметики Декаролайн: вода из гейзерных источников Карловых Вар является основным

компонентом косметики Декаролайн. Она обладает уникальным составом минералов и микроэлементов, которые оказывают благотворное воздействие на кожу.

Эта запатентованная технология позволяет создать косметический продукт, структурно сходный с живыми клетками кожи, что обеспечивает максимальное взаимодействие с кожными тканями и эффективное проникновение активных компонентов. Кислородный Аква-Минеральный комплекс: этот эксклюзивный компонент, также запатентованный компанией, обеспечивает омолаживающее действие на кожу, способствует ее увлажнению и обеспечивает стабильные косметические результаты.

Благодаря входящей в состав минеральной воды из Карловых Вар многократно усиливается действие других биологически активных компонентов, улучшая их проникновение и эффективность. Термальная косметика Декаролайн представляет собой высокотехнологичное средство для ухода за кожей, разработанное с использованием передовых научных достижений и естественных ресурсов, чтобы обеспечить коже максимальное благополучие, омоложение и здоровый вид.

В Сибирском регионе, в частности в Новосибирском Академгородке, большое внимание в исследованиях уделяется использованию в косметических препаратах натуральных продуктов – вытяжки из различных трав и плодов растений, обладающих лечебными свойствами [26]. Наиболее развитый уровень нанотехнологий в косметике представлен работами исследователей дальнего зарубежья. В работах шведских исследователей: фондом Карла Триггера (№ CTS 09:248) и Шведским Исследовательским Советом (№ 621-2009-4626) показано [27-29], что новая нанотехнология станет важным инструментом не только для научных исследований, но и для промышленного развития новых косметических продуктов. Успешно используется нанотехнология в настоящее время в работах корейских исследователей (Department of Chemistry, Sahmyook University, Korea) [30-32]. Исследования, проведенные в области нанотехнологий для косметических препаратов, продемонстрировали возможность восстановления тонких механизмов поддержания здоровья клеток кожи и создания оптимальных условий для их нормальной жизнедеятельности, учитывая потребности различных типов и состояний кожи.

Компания LEOREX Ltd., основанная в 1999 году, разрабатывает косметические препараты на основе наночастиц оксида кремния. Использование высокодисперсного оксида кремния, разбитого на наночастицы размером одна миллионная миллиметра, позволяет значительно увеличить площадь взаимодействия косметического препарата с кожей, что повышает его эффективность. Наночастицы запрограммированы на выполнение заранее определенных действий, обеспечивая высокую результативность в коррекции признаков старения кожи и угревых высыпаний. Продукция фирмы Noadada так же разрабатывается с использованием нанотехнологий. Нанокосметика Noadada содержит около десяти активных и сбалансированных ингредиентов,

благотворно влияющих на клетки кожи. Один из активных компонентов – запатентованная формула Kyoto Solution, разработанная компанией Kyoto Biomedical Science и кафедрой медицины Киотского Университета. Эта формула помогает предотвращать сухость, раздражение и повреждения кожи, вызванные воздействием солнечных лучей и других негативных факторов внешней среды. Нанокомплексы данной формулы проникают в глубинные слои кожи, доставляя активные вещества до клеток [33].

Практическая значимость всех разработок в нанокосметике определяется прежде всего структурными особенностями человеческой кожи (рисунок 4).

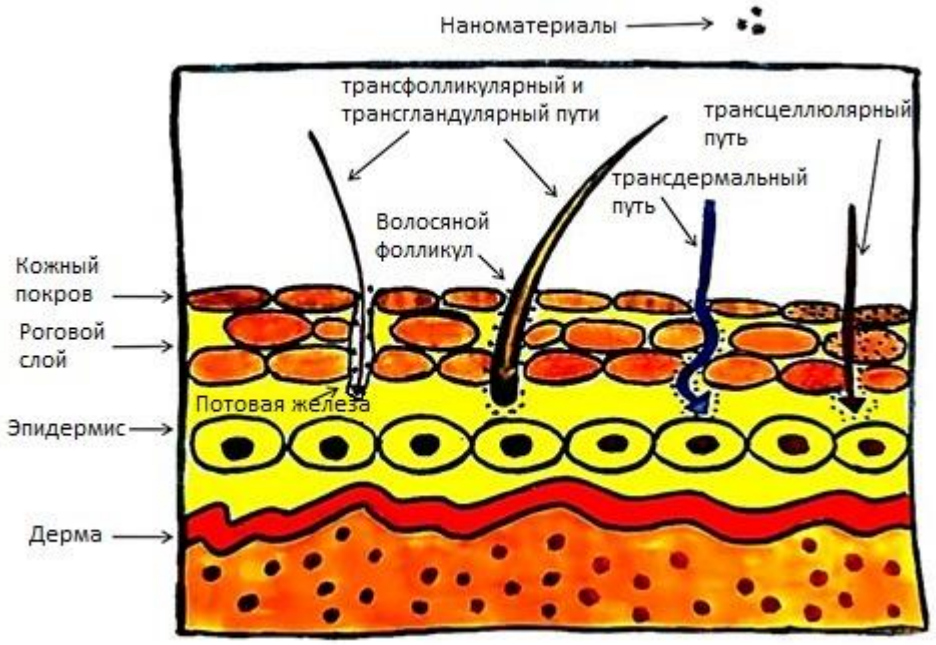


Рисунок 4 – Проникновение наноструктурированных частиц в кожу [3, с. 26]

Эпидермис кожного покрова состоит из пяти тонких слоев. Наружный и нижний слои играют наиболее жизненно важную роль в процессе обновления кожи. При этом волосяные фолликулы в коже являются источником жизнеспособности кожи, поскольку внешняя оболочка волосяной фолликулы непрерывно связана с эпидермисом [3, с. 26]. Наночастицы, содержащиеся в косметическом продукте, способны проникать через кожу следующими способами: межклеточным, трансклеточным и посредством транспендагел (через фолликулы и связанные с ними сальные железа и потовые протоки). Относительно толстые многочисленные слои эпидермиса кожи являются менее проницаемыми для активных молекул, чем один слой капиллярного эпителия. Кроме того, такие показатели, как размер, липофильность и заряд (степень ионизации), определяют проникновение активных веществ через слои кожи по трансклеточному пути. Что касается межклеточного пути, основанного на нанопористости нижнего слоя кожи (размером меньше чем 36 нм), то потенциально он менее эффективен для проникновения. С другой стороны,

фолликулярные отверстия (менее 200 нм) потенциально могут служить в качестве пути проникновения для наночастиц.

Так как наночастицы имеют большую площадь поверхности, то, соответственно, их высокая свободная поверхностная энергия и окружающая биологическая среда могут оказать глубокое влияние на их поведение. Это явление носит название матричного эффекта. Когда наночастицы находятся в контакте с матрицей, например в электролите, ионы и полярные молекулы располагаются непосредственно близко к жидкости наночастиц.

Большая площадь поверхности способствует адсорбции наночастиц на патогенных микроорганизмах, аллергенах или белках, которые могут дать им возможность обойти ткани органов и при этом перемещаться в органах. Этот эффект носит название эффекта Троянского коня. Например, бактерицидные наночастицы, такие как серебро, могут адсорбировать липополисахариды (так же экзогенные пирогены) от мертвых стенок бактериальных клеток, которые, если всасываются в системный кровоток, могут вызвать лихорадку. Размер и химия наночастиц разрабатываются при взаимодействии с клетками, субклеточной структурой и макромолекулами, и при этом давая им полезные свойства. Например, чтобы увеличить продолжительность жизни ферментов трипсина и пероксидазы от нескольких часов до нескольких недель, используются магнитные наночастицы железа [34].

К наноматериалам, используемым в косметике, относятся как антибактериальные покрытия (с наночастицами серебра, оксидом цинка, оксидом магния), так и воздушно-влажные барьеры (наноглины, например, монтмориллонит). Все эти материалы в большинстве случаев выполняют роль косметических наноносителей, которые не обладают биологической активностью в чистом виде и используются при доставке витаминов, антиоксидантов, химических УФ-фильтров, омолаживающих веществ в целенаправленном слое кожи, где они, растворяясь, дают свой эффект. Использование наноносителей в косметических продуктах направлено на достижение следующих целей: наноносители позволяют улучшить эффективность косметических ингредиентов путем обеспечения их более точной и целенаправленной доставки к месту действия на коже или внутри клеток. Использование наноносителей может позволить снизить количество необходимых активных ингредиентов в формуле, так как нанотехнологии способствуют более эффективному использованию и распределению этих ингредиентов. Наноносители способствуют улучшению проникновения активных веществ через кожный барьер, позволяя им достигать глубоких слоев кожи или даже клеток, что усиливает их действие. Наноносители могут улучшить стабильность косметических продуктов, предотвращая разложение или окисление активных ингредиентов, что способствует продлению срока годности и сохранению эффективности продукта. Безопасное взаимодействие с кожным покровом и слизистой системой: при правильном выборе наноносителей и активных ингредиентов обеспечивается безопасное взаимодействие с кожей и слизистыми оболочками, минимизируя возможные

негативные реакции или раздражения. Итак, использование наноносителей в косметических продуктах позволяет сделать продукты более эффективными, стабильными и безопасными, что способствует улучшению результатов ухода за кожей и удовлетворению потребностей потребителей [35, 36]. Увлажнение кожи является также важным критерием качества косметических препаратов. Наночастицы плохо растворимых веществ обладают существенно более высокой относительной растворимостью, чем чистого исходного вещества, поэтому разработка наночастиц активных веществ с высокой растворимостью полезна для достижения необходимой концентрации активного компонента в кожном покрове.

При разработке нанокомпозиционных систем фармацевтического и косметического назначения, в частности для ухода за кожей, важно правильно выбрать систему ингредиентов и условия их подготовки. К композициям по уходу за кожей обычно относятся антиоксиданты, витамины и белки, которые имеют омолаживающее действие. Эффективность их биологического действия определяется выбором наноносителя. Примером таких наночастиц с антиоксидантным, противовоспалительным и омолаживающим свойствами для кожи могут быть наночастицы гесперидина [37].

Так же, исследование Hering et al. (2021) продемонстрировало возможность трансдермального проникновения гесперидина через кожу. Результаты этого исследования указывают на то, что гесперидин способен преодолевать роговой слой (верхний слой кожи) и проникать в более глубокие слои эпидермиса и дермы [38].

Диоксид кремния (SiO_2) является одним из эффективных наноносителей, который широко используется в косметических препаратах. Вот несколько причин, почему диоксид кремния является популярным наноносителем в косметике: диоксид кремния может использоваться в качестве загустителя или стабилизатора, что помогает улучшить текстуру и консистенцию косметических продуктов, делая их более гладкими и легкими для нанесения. Наночастицы диоксида кремния имеют способность рассеивать свет, что придает коже более матовый вид, скрывая мелкие дефекты и морщины. Диоксид кремния может использоваться для улучшения стойкости и устойчивости косметических продуктов, предотвращая разделение фаз и изменение текстуры. В некоторых случаях диоксид кремния может использоваться как абсорбент для поглощения излишков жира на коже, делая ее более матовой и снижая блеск [39].

Наночастицы диоксида кремния могут улучшать проникновение других активных ингредиентов в кожу, обеспечивая более эффективную доставку питательных веществ и улучшающих компонентов. Диоксид кремния является важным компонентом многих косметических препаратов благодаря своим полезным свойствам и способности улучшать эффективность и качество продукта. Он является самым безвредным из всех используемых нанодисперсных носителей. В отличие от оксида кремния, оксид цинка и оксид титана, которые также используются в качестве носителей в косметических

препаратах, приводят к образованию свободных радикалов, что может повредить биологическому объекту. Для максимального использования ресурсов диоксида кремния в косметических препаратах необходимо учитывать несколько ключевых аспектов, связанных с условиями диспергации и насыщения активными ингредиентами [40].

Важно обеспечить хорошую дисперсию наночастиц диоксида кремния в основе препарата для предотвращения их агрегации и оседания. Это может быть достигнуто с помощью специальных диспергирующих агентов или технологий, обеспечивающих стабильность наночастиц. Наночастицы диоксида кремния могут быть насыщены различными активными ингредиентами, такими как антиоксиданты, витамины, экстракты растений и другие вещества, имеющие целевое действие на кожу (например, очищение, увлажнение, анти-возрастное действие и т. д.). Основа косметического препарата играет важную роль в эффективности действия диоксида кремния. Коллоидная или эмульсионно-гелевая система может обеспечить хорошее взаимодействие между наночастицами диоксида кремния и активными ингредиентами, а также обеспечить оптимальную доставку этих ингредиентов на кожу [41].

При выборе условий диспергации и насыщения необходимо учитывать конкретное целевое действие препарата. Например, для очищения кожи от загрязнений могут быть использованы специфические активные ингредиенты, которые будут эффективно действовать в сочетании с диоксидом кремния.

Важно обеспечить безопасность и стабильность косметического продукта с диоксидом кремния. Это включает контроль за взаимодействием компонентов, стабильностью формулы, а также соответствия стандартам безопасности для использования на коже.

Таким образом, оптимальное использование ресурсов диоксида кремния в косметических препаратах требует комплексного подхода к выбору условий и компонентов, обеспечивающих эффективное и безопасное действие на кожу.

1.2 Основы для препаратов фармацевтического и косметического назначения

1.2.1 Виды основ и специфика их приготовления

Среди большого многообразия препаратов фармацевтического и косметического назначения особое место отводится мазям (или кремам для косметики). Мази являются древнейшей и одной из наиболее распространенных лекарственных форм, которая используется для различных целей в быту, медицине и косметике. В их основе лежит сочетание основы и лекарственных веществ, равномерно распределенных в этой основе. Важным аспектом производства мазей и кремов является обеспечение определенных реологических свойств, которые определяют консистенцию и характеристики этих лекарственных форм [42].

Основные характеристики и требования к мазям и кремам: мази содержат основу (например, масло или вазелин) и равномерно распределенные в ней

лекарственные вещества, обеспечивающие нужный терапевтический эффект, эффективность мазей зависит от оптимальной дисперсности лекарственных веществ и их равномерного распределения в основе [43]. Это обеспечивает максимальный терапевтический эффект и стабильность состава [44]. Реологические параметры, такие как пластичность и вязкость, играют важную роль в определении консистенции мази. Они влияют на удобство применения, а также на способность мази проникать через кожу. Мази должны быть стабильными и не иметь посторонних примесей. Они также должны сохранять точную концентрацию лекарственных веществ в течение всего срока годности. Вязкость и другие реологические показатели служат критериями оценки качества мазей при их производстве и хранении. Реологические характеристики также могут влиять на степень фармакодинамики препарата, то есть на его способность оказывать терапевтическое действие [45].

Итак, мази и кремы представляют собой специфические лекарственные формы, требующие тщательного контроля и оптимизации своих реологических свойств для достижения максимальной эффективности и безопасности при использовании.

Мази и кремы могут быть классифицированы по их способности проникновения в кожу и основе, на которой они приготовлены. Рассмотрим некоторые особенности мазей и кремов различного типа [46].

Мази поверхностного действия: эти мази и кремы не всасываются кожей и оказывают свое действие преимущественно на поверхностном уровне эпидермиса или слизистой поверхности. Они могут использоваться в качестве защитных или косметических средств для временного улучшения внешнего вида кожи. Примеры таких мазей включают покровные и защитные кремы.

Косметические мази и кремы: в большинстве случаев косметические мази и кремы предназначены для лечения или улучшения косметических недостатков кожи, таких как сухость, раздражение, пигментация и другие. Они могут иметь как поверхностное, так и глубокое действие в зависимости от их состава.

Мази глубокого действия: эти мази всасываются кожей, и их действие проникает на более глубокий уровень кожи или подкожную ткань. Способность мазей глубокого действия проникать в кожу зависит от типа основы и свойств лекарственных веществ, входящих в их состав.

Выбор типа мази или крема зависит от требуемого терапевтического эффекта, способа применения и характеристик лекарственных веществ, а также от индивидуальных особенностей кожи пациента.

Основа мази или крема играет ключевую роль в обеспечении эффективности и безопасности косметического или лекарственного препарата. Рассмотрим основные требования к основе мази или крема [47].

Основа должна иметь определенную вязкость, чтобы обеспечить удобство при нанесении и распределении препарата на коже. Пластичность – позволяет основе сохранять форму и структуру, обеспечивая устойчивость к механическим воздействиям. Текучесть – важна для равномерного

распределения лекарственных веществ в основе. Тиксотропность – способность основы изменять свою вязкость под воздействием напряжения, что облегчает выход препарата из тюбика и его нанесение. Абсорбирующие способности – способность хорошо воспринимать лекарственные вещества, обеспечивая равномерное распределение и высокую эффективность препарата.

Химическая стойкость – основа не должна изменяться под воздействием окружающей среды, к примеру воздуха, света или колебания температуры. Это гарантирует стабильность и долгий срок хранения препарата. Фармакологическая индифферентность – основа должна быть инертной фармакологически, то есть не оказывать активного воздействия на кожу или слизистую оболочку, кроме того, что обеспечивается действием самого препарата. Поддержание pH кожи или слизистой оболочки – основа должна помогать поддерживать естественный уровень pH кожи или слизистой, чтобы не нарушать их защитные функции. Устойчивость к микроорганизмам – основа не должна быть подвержена обсеменению микроорганизмами, что важно для сохранения безопасности и стерильности препарата. Нелипкость – основа не должна быть излишне липкой, чтобы обеспечить комфортное нанесение и абсорбцию препарата кожей. Эти характеристики основы мази или крема важны для обеспечения эффективного действия препарата, его удобства использования и безопасности пациента.

Классификация основ мазевых систем по способности взаимодействия с водой включает гидрофобные, гидрофильные и дифильные (липофильно-гидрофильные) основы. Рассмотрим подробнее каждую из этих групп [48]:

Гидрофобные основы обладают выраженной липофильностью, то есть способностью хорошо смешиваться с жирами или жироподобными веществами. Они часто растворяются в жирах или образуют эмульсии с жирными компонентами. Примеры гидрофобных основ включают различные углеводороды, например минеральные масла или вазелин. Такие основы обеспечивают хорошее смачивание и защиту кожи.

Гидрофильные основы включают гели на основе высокомолекулярных углеводов или белков, например, эфиры целлюлозы, крахмала, желатина, агара. Они также могут быть синтетическими полимерами, такими как полиэтиленоксид, поливинилпирролидон или полиакриламид. Эти основы хорошо взаимодействуют с водой, распухают в ней или смачиваются. Они часто используются для создания мазей с косметическим или лечебным действием.

Дифильные основы обладают как липофильными, так и гидрофильными свойствами. Эти основы способны смешиваться как с жирорастворимыми веществами, так и с водными растворами лекарственных компонентов. Они не мешают теплообмену кожи и имеют хорошие консистентные свойства. Примерами дифильных основ могут быть различные композиции на основе углеводородов или смеси высокомолекулярных соединений.

Выбор определенного типа основы для мази зависит от требуемого действия препарата, его способности проникать в кожу или остаться на

поверхности, а также от особенностей кожи пациента [49]. Эта классификация позволяет оптимизировать формулу мази для достижения максимального эффекта при использовании. Среди гидрофобных жировых основ наиболее широкое применение имеют жиры животного и растительного происхождения, а также продукты их промышленной переработки. Они являются триглицеридами высших жирных кислот и близки по своему составу к жировым выделениям кожи. Эти жиры индифферентны, хорошо всасываются, смешиваются со многими лекарственными веществами и хорошо их высвобождают, сравнительно легко смываются теплой мыльной водой. Но вместе с тем они недостаточно устойчивы и разлагаются с образованием свободных жирных кислот, альдегидов и других соединений, которые могут вступать в химические реакции с входящими в состав мазей лекарственными веществами и действовать раздражающе на кожу. В технологии мазей используют растительные масла: миндальное, абрикосовое, персиковое, подсолнечное, сливовое, хлопковое, оливковое и др. Проводится гидрирование природных жиров в реакторах при повышенных температуре (180 – 240 °С) и давлении в присутствии катализаторов (обычно медно-никелевых) и при постоянной подаче водорода.

Кроме того, в современных мазях и кремах широко используются углеводородные и силиконовые основы в качестве базы для лекарственных веществ. Вот некоторые особенности и преимущества этих основ: вазелин, парафины и другие жидкие и твердые углеводороды часто используются как основа для мазей и кремов. Они обеспечивают необходимую консистенцию, стабильность и совместимость с различными лекарственными препаратами. Комбинации различных углеводородов позволяют создавать основы с оптимальной консистенцией, которые не прогорают и не изменяют свои свойства при хранении. Углеводородные основы обычно нейтральны и совместимы с большим количеством лекарственных веществ [50].

Современные силиконовые жидкости, такие как полидиметилсилоксаны, полидиэтилсилоксаны и полиметилфенилсиликоновые жидкости, широко используются в косметике и медицине. Они обладают отличными растворяющими свойствами и совместимы со многими лекарственными веществами, позволяя создавать стабильные формулы мазей и кремов. Силиконовые основы не подвержены прогорканию при хранении и не разлагаются под воздействием воды или минеральных кислот [51].

Диоксид кремния (аэросил) добавляется в мази и кремы как стабилизатор, чтобы предотвратить прогоркание основы. (Прогоркание – это процесс изменения состава и свойств продукта под воздействием кислорода из воздуха. Когда мази, кремы или другие жировые продукты подвергаются окислению, происходят химические реакции, которые могут привести к нежелательным изменениям). Он обладает высокой адсорбционной способностью, что помогает сохранять структуру и консистенцию мазей в течение длительного времени. Аэросил также способствует улучшению текстуры и рассеиванию лекарственных веществ в основе. Все эти компоненты основ играют ключевую

роль в создании стабильных и эффективных мазей и кремов, обеспечивая сохранение активных ингредиентов и комфортное применение на коже или слизистых оболочках [52].

Гидрофильные мазевые основы представляют собой разнообразные соединения, которые обладают свойством растворяться или набухать в воде [53]. Они используются в мазях и кремах для улучшения распределения и проникновения лекарственных веществ. Основные характеристики и типы гидрофильных основ включают:

– как натуральные, так и синтетические полимеры, которые способны растворяться или набухать в воде. Примеры включают различные виды желатина, целлюлозные эфиры (карбоксиметилцеллюлозная, гидроксиэтилцеллюлоза), поливинилпирролидон и другие;

– высокодисперсные глины, такие как бентониты, также могут использоваться в гидрофильных мазях и кремах за счет своей способности набухать в воде;

– желатино-глицериновые основы приготавливаются на основе желатина, глицерина и воды. Они имеют различные консистенции в зависимости от содержания желатина, нежные гели с низким содержанием желатина (до 3%). Обладают легкоплавкой структурой и медленно всасываются. Используются для приготовления различных кремов;

– упругие гели с высоким содержанием желатина (более 5%) имеют густую и упругую текстуру, не плавятся при температуре тела. Обычно наносятся на кожу в расплавленном состоянии и трудно разжижаются.

Гидрофильные основы обычно совместимы с большинством лекарственных соединений, что позволяет их легкой отдаче из основы в ткани организма. Однако желатиновые основы легко поражаются микроорганизмами и требуют консервирования для предотвращения заражения. Также они могут подвергаться высыханию при хранении, поэтому необходимо обеспечивать правильные условия хранения и использования.

Крахмально-глицериновая основа представляет собой гидрофильную основу, которая была широко использована в качестве основы для мазей, наносимых на слизистые оболочки, из-за своей быстрорастворимости в воде и секретах слизистых оболочек. Для приготовления крахмально-глицериновой мази смешивают 7 частей пшеничного крахмала с равным количеством очищенной воды и добавляют 93 части глицерина. Смесь осторожно нагревают на водяной бане до получения 100 частей однородной массы [54, 55].

Основные характеристики крахмально-глицериновой основы: смесь пшеничного крахмала, воды и глицерина беловатого цвета, полупрозрачная, студневидная масса. Легко растворима в воде и секретах слизистых оболочек. Обладает устойчивостью к микроорганизмам. Неустойчива в физико-химическом отношении из-за синерезиса, который происходит при хранении.

Метилцеллюлоза (МЦ) получается путем взаимодействия щелочной целлюлозы с хлористым метилом. Эта субстанция широко используется для приготовления основ мазей и кремов благодаря своим гидрофильным и

адсорбционным свойствам. Основы на базе метилцеллюлозы обладают следующими характеристиками и преимуществами: МЦ придает основам на жировой базе гидрофильные свойства, что способствует более быстрой высвобождаемости лекарственных веществ и улучшает контактируемость с пораженными участками кожи, способствует поглощению различных выделений с поврежденной кожи и создает защитную пленку на ее поверхности, совместима со многими лекарственными препаратами, что делает ее хорошим компонентом для основ мазей. Основы на базе МЦ обычно готовятся путем смешивания метилцеллюлозы с глицерином и водой в определенном соотношении, при этом добавляют консерванты для обеспечения стабильности и предотвращения развития микроорганизмов. Метилцеллюлоза и другие производные целлюлозы обладают нетоксичными и нейтральными воздействием на кожу. При длительном применении не вызывают мацерации кожи. Применение метилцеллюлозы в основах мазей позволяет улучшить эффективность и удобство использования лекарственных препаратов, обеспечивая их равномерное распределение и лучшую адаптацию к коже [56].

Увлажнение – незаменимый и обязательный компонент при уходе за любым типом кожи. Водоросль агар-агар прекрасно справляется и с такой функцией: создавая на поверхности кожи тонкую защитную пленочку и препятствуя «утечки» влаги из эпидермиса, агар-агар способствует активному увлажнению кожи лица, дополнительно обеспечивает полноценное «дыхание» кожного покрова. Гель, изготовленный на основе агар-агара, также может служить эффективным средством по уходу за кожей вокруг глаз – агар-агар устраняет отеки, мешки под глазами, темные круги, результаты усталости и недосыпа. Основы на базе АА (агар-агара) обычно получают, смешивая их с дистиллированной водой, кипятят и до полного растворения добавляют воду, потом при температуре +37, +40 ^{0}С при желании добавляют средства: оливковое масло, глицерин. Увлажнение является неотъемлемым и важным аспектом ухода за любым типом кожи. Водоросль агар-агар отлично справляется с этой задачей, создавая на поверхности кожи тонкую защитную пленку и предотвращая потерю влаги из эпидермиса. Агар-агар активно увлажняет кожу лица и обеспечивает ей полноценное дыхание. Гель на основе агар-агара так же эффективно ухаживает за кожей вокруг глаз, справляясь с такими проблемами, как отеки, мешки под глазами, темные круги, признаки усталости и недостаточного сна [57].

Обычно для эмульсионных мазевых основ используют жидкости с выраженной полярностью, такие как вода, водные растворы глицерина, углеводов, этиленгликоля и другие, а также неполярные или малополярные вещества, например жиры, углеводороды, силиконовые жидкости и прочее. Эмульсионные основы для мазей представляют собой концентрированные эмульсии первого и второго рода, в которых доля дисперсной фазы иногда достигает 50–70% и более. Из-за избытка свободной поверхностной энергии на границе фаз эмульсионные основы нестабильны, поэтому для обеспечения стабильности в их состав вводят поверхностно-активные вещества, называемые

эмульгаторами. Для стабилизации основ используют как ионогенные (катионактивные и анионактивные), так и неионогенные поверхностно-активные вещества.

Примером катионактивного ПАВ является хлорид цетилперидиния – белый порошок, растворимый в воде и спирте, хорошо растворимый в эфире. Эмульгатор используется в концентрации 0,1–0,5%. Мази и кремы на эмульсионных основах характеризуются низкой вязкостью, снижают сухость кожи, улучшают ее мягкость и эластичность, поддерживают нормальный водный баланс кожи и снижают воспалительные процессы.

Основная технологическая задача при изготовлении мазей или кремов заключается в правильном выборе основы и оптимальной технологии, которая должна обеспечить выполнение всех требований к продукции и гарантировать ее качество. Основу подбирают с учетом физико-химических свойств входящих лекарственных веществ, чтобы исключить несовместимость ингредиентов или возможные окислительно-восстановительные процессы, а также реакции обмена и нейтрализации между компонентами. Поскольку мази имеют высокую вязкость, проявление несовместимости ингредиентов и других явлений обычно происходит медленнее, чем в жидких лекарственных формах, поэтому важно учитывать временной аспект при выборе основы.

В ходе процесса приготовления необходимо осуществлять пошаговый контроль, включающий оценку полноты растворения, однородность смешивания и другие аспекты. Также требуется оценка готовой мази по технологическим показателям качества. Поскольку мази представляют собой физико-химические дисперсные системы, они могут быть как гомогенными, так и гетерогенными, поэтому технология их производства включает все основные этапы, такие как плавление и смешивание, плавление, растворение и смешивание и т. д.

Введение лекарственных веществ в мазь осуществляется с учетом их физико-химических свойств и необходимого количества для достижения соответствующего терапевтического эффекта.

1.2.2 Биологически активные вещества и лекарственные добавки для фармацевтических и косметических препаратов, способы обработки и получение нанодисперсных коллоидных систем

Функциональное назначение лечебного и косметического препарата определяется активными ингредиентами, вводимыми в эмульсионную или гелевую основу [58-60]. Используются лекарственные вещества, как нерастворимые ни в воде, ни в основе (например, оксиды цинка, кремния, белая глина, норсульфазол, сера, стрептоцид, тальк и пр.), так и водорастворимые (например, тетраборат натрия, борная кислота, сульфаниламидные препараты, соли алкалоидов, иодид калия, новокаин, нитрат серебра и др.). Лекарственные вещества, которые растворимы в жирах (такие как камфора, ментол, тимол, хлоралгидрат, кристаллический фенол, анестезин до 2%, фенилсалицилат и другие), добавляются в мази путем растворения их в нагретой жировой основе.

В большинстве случаев проводится предварительное измельчение нерастворимых ингредиентов и смешивание их с растворимыми, и затем смесь вводится в основу. Способ приготовления мази или крема выбирают с учетом дисперсной составляющей системы.

Некоторые вещества перед введением в основу требуют предварительной подготовки, например кислота салициловая, анестезин, бутадион, фурацилин и др. Кислота салициловая, если измельчать в сухом виде, вызывает сильное раздражение слизистых оболочек. Поэтому ее растирают либо с основой, либо с вазелиновым маслом, либо с этиловым спиртом для предотвращения раздражения. Анестезин труднорастворим в основах любого типа и, как правило, при концентрации свыше 2% в липофильных основах образует мази-суспензии. Для диспергирования анестезина его измельчают с этанолом. То же самое делают с стрептоцидом при введении его в состав мази. Бутадион при концентрации 10% и более образует затвердевающую массу, поэтому его необходимо растирать в течение 3-5 минут с равным количеством глицерина или вазелинового масла. Количество основы при этом уменьшают на массу используемой жидкости для диспергирования. Фурацилин и фуразолидон необходимо более длительно измельчать с несколькими каплями вазелинового масла перед введением в основу, например, набухая с маслом в течение 24 часов или диспергируя в хорошо нагретой ступке с кипящей водой.

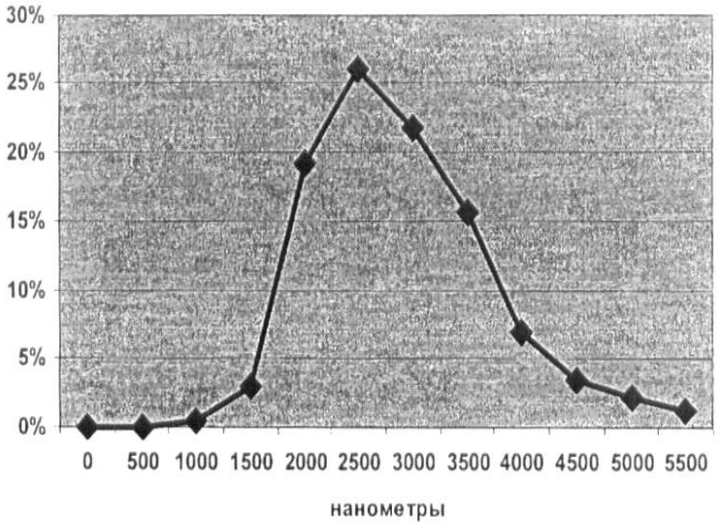
Экспериментально установлено, что кислоту салициловую, бензойную кислоту и анестезин целесообразно предварительно измельчать с 90% этанолом или смесью эфира и этанола (в пропорции 1:1), взятыми в количестве 50% от массы этих веществ, а затем вводить в основу с учетом процентного содержания твердой фазы.

Выбор вводимых в основу активных добавок определяется назначением получаемого препарата. На аналогичных основах разработано большое количество медицинских и косметических препаратов различного назначения в зависимости от вариации вводимых ингредиентов, как показано, например, в работах [61-63]. Во всех случаях большое внимание уделяется антисептическим добавкам противовоспалительного, а также питающего действия.

Для обеспечения повышенной гомогенности и активности систем применяют различные методы механического и физико-химического воздействия, включающие в себя высокоскоростное перемешивание и акустическую обработку с использованием кавитационного эффекта при различных частотах и мощностях, способствующих улучшению дисперсности и гомогенизации смеси. В исследовании [64] показано, в результате акустической обработки размер и распределение дисперсной фазы уменьшаются в несколько раз, достигая уровня гомогенности 50-60 % (рисунок 5).



а



б

а – без акустической обработки, б – после акустической обработки

Рисунок 5 – Распределение дисперсной фазы в креме [64]

Ультразвуковое воздействие так же способствует повышению однородности, уменьшению текстурированности и образованию наноэмульсий. Уменьшение размера частиц обеспечивает повышенную стабильность и улучшенное проникновение наноэмульсионного препарата в клетки ткани [65, 66].

Такие нанодиспергированные композиции способны обеспечить эффективную систему доставки широкого спектра активных агентов. С другой стороны, они более устойчивы при хранении, особенно при наличии в системе спиртов, в результате этерификации других дополнительных соединений, входящих в систему. Сложность получения нанодисперсионных систем с привлечением акустического воздействия связана с подбором оптимальных технологических режимов обработки для конкретных композиционных систем,

вида коллоидной системы и дисперсионных наполнителей, являющихся носителями активных (лечебных) агентов композиции.

Качество приготовленных мазей и кремов определяется их структурно-механическими свойствами, которые проявляются через показатели вязкости и предела текучести, то есть через реологические характеристики композиции, обеспечивая также коллоидную стабильность препарата во времени [67]. Еще одной важной характеристикой мазей и кремов является водородный показатель pH. Определение pH мазей необходимо для контроля стабильности лекарственных веществ и основы во время хранения. Изменение pH свидетельствует об изменении физико-химических свойств системы. Оценка качества препарата проводится согласно ГОСТ 31460-2012 [68]. Проводится также оценка однородности мазей по величине частиц твердой фазы в композиции, а также ее биостабильность и термостабильность. Твердые частицы в мазях могут выполнять роль носителей или лекарственных субстанций. Они обладают мелкими размерами, разнообразной формой и формируют трехмерную структуру. Микроструктура одной и той же мази может изменяться в зависимости от температуры, степени и продолжительности обработки (гомогенизации), скорости охлаждения и других факторов. Однако при постоянстве рецептуры, технологического процесса и соблюдении условий хранения можно достичь идентичной микроструктуры и свойств мази, что является показателем ее качества.

1.2.3 Использование биологически активных веществ, микроэлементов и благородных металлов при получении нанокосметических препаратов

Основная особенность нанокосметики заключается в использовании активных наночастиц в составе препаратов. Эти частицы благодаря своим малым размерам способны проникать в глубокие слои кожи – эпидермис и дерму. Это позволяет доставлять питательные вещества и активные компоненты в глубокие слои кожи, сохраняя при этом их полезные свойства. Это, свою очередь, способствует борьбе с проблемами заболевания или старения кожи [69]. Активные вещества, представленные в виде различных микроэлементов и витаминов, образуют комплексы в наноформе, которые эффективно решают различные задачи. Эти комплексы способствуют высвобождению полезных веществ в глубоких слоях кожи, что улучшает микроциркуляцию в тканях и укрепляет защитные свойства кожи. Такой подход позволяет эффективно сопротивляться агрессивному воздействию внешней среды и действию свободных радикалов [70]. Нанокомплексы обладают двумерной структурой за пределами кожи, но, проникая в нее, преобразуются в трехмерные структуры, образуя структурированную «решетку». Это способствует разглаживанию морщин, рубцов и шрамов, а также улучшает эластичность кожи, что препятствует преждевременному старению. Кроме того, нанокомплексы притягивают отмершие клетки и поверхностные загрязнения, выводят токсины из различных слоев кожи, обеспечивая ее глубокое очищение.

В настоящее время особое внимание уделяется использованию «натуральных» ингредиентов в уходе за собой, что является значительным новшеством в этой области. Таким образом, в средствах по уходу за кожей и лечебно-косметических продуктах натуральные компоненты либо добавляются непосредственно, либо включаются в виде различных экстрактов. Нанокосметика содержит в своем составе, как правило, целый набор биологически активных веществ, которые высвобождаются из комплексных образований там, где это необходимо, по сигналу клеток, и благоприятно воздействуют на кожу. В качестве биологически активных веществ используются спирты, кислоты, различные органические соединения синтетического и природного происхождения, имеющие определенное функциональное назначение [71].

Для поддержания красоты и упругости кожи необходимо обеспечить ее микроэлементами. Например, кальций и кремний помогают восстанавливать метаболизм клеток кожи, что способствует ее эластичности. Марганец и калий необходимы для успокоения чувствительной кожи, а натрий и калий помогают оптимально увлажнять кожу. Для ухода за жирной кожей важна медь, которая регулирует работу сальных желез и абсорбирует излишки кожного сала. Научно установлено, что все эти необходимые микроэлементы для кожи могут содержаться в драгоценных и полудрагоценных камнях, а также в металлах.

Косметические компании учитывают этот факт при разработке состава мазей и кремов, включая экстракты из камней и частицы серебра и золота в свои продукты [72].

Одним из главных направлений бурно развивающейся в настоящее время нанотехнологии является применение неорганических наночастиц, полученных на основе оксида кремния [73-75], а также в сочетании с различными металлами: золото, серебро, платина.

Синтезированные наночастицы имеют кремниевое ядро и внешнюю оболочку, состоящую из атомов металла. Оболочки этих наночастиц чаще всего представляют собой композитные структуры с диэлектрическим ядром размером 20–80 нм, окруженным металлической (чаще всего золотой) оболочкой толщиной 5–20 нм. Такие наночастицы используются в качестве носителей лекарств, которые могут быть высвобождены из них под воздействием температуры или излучения определенной длины волны [76].

Использование металлических наночастиц открывает возможности для создания переносчиков с уникальными свойствами, позволяющими им эффективно проникать вглубь эпидермиса. Методики доставки лекарственных средств с использованием таких наночастиц значительно расширяют возможности кожной терапии, что способствует созданию более эффективных косметических средств [77].

Примером такого развития технологий является лечебно-косметическая пудра на основе каолина, модифицированного путем иммобилизации наночастиц серебра на его поверхности. Это мелкодисперсный порошок с размером частиц 5-30 микрон, обладающий мезо- и макропорами на

поверхности и удельной поверхностью 200 $м^2$/г, а также химической природой поверхности гидрофильно-гидрофобной [78]. Взаимодействие серебра и свойств матрицы обеспечивает высокую эффективность препарата. Пудра обладает бактерицидной активностью, противовоспалительным и тонизирующим действием, стимулирует процессы регенерации и обмена веществ в коже, способствует быстрому заживлению микротравм, ссадин и других кожных повреждений, а также обладает детоксикационным эффектом.

Современные косметические компании уделяют особое внимание драгоценным металлам, таким как золото, серебро и платина. Эти ценные металлы применяются в косметических продуктах в форме коллоидных частиц и наномолекул [79]. Так, в составе японской косметической линии Hyalogy Platinum от компании Forlle'd содержится, кроме гиалуроновой кислоты, ионизированная платина, жемчужный протеин, экстракты экзотических растений, витаминов, аминокислот и многое другое. Присутствие сверхнизкомолекулярной ионизированной платины в составе косметики позволяет ей проникать глубоко под базальный слой кожи благодаря размеру молекул, который существенно меньше межклеточных пространств поверхностного слоя кожи. Платина обладает высокой эффективностью как антиоксидант [80]. В организме с возрастом накапливается избыточное количество активного кислорода, который способствует окислению клеточных мембран, что является основной причиной старения кожи и ухудшения ее структуры и внешнего вида. Ионизированная платина выводит эти свободные радикалы, действуя более продолжительно и безопасно. Это позволяет платине эффективно бороться с возрастными изменениями кожи, помогает при выведении пигментных пятен, сокращать морщины, подтягивать дряблую кожу и уменьшать круги под глазами.

С развитием нанотехнологий в косметические средства также внедряются металлы, такие как серебро, золото и медь, которые оказывают значительное положительное влияние на кожу. Наночастицы золота и серебра благодаря своим размерам способны проникать в глубокие слои кожи и регулировать ее функции. Фитозолото создается путем соединения молекул золота с экстрактами растений, а биозолото представляет собой частицы размером менее микрона, соединенные с биологически активными молекулами [81].

Нанозолото содержит пигмент, который придает коже особое сияние. Серебро известно своим антисептическим действием и ценно как для молодой проблемной кожи (благодаря противовоспалительному эффекту), так и для зрелой кожи (поддерживая обменные процессы при снижении гормональной активности). Наночастицы золота и серебра обнаружены как отдельно диспергированные частицы, а также в виде кластеров или групп, состоящих из физически разделенных первичных наночастиц, как в сухом виде, так и в составе кремовых средств, и продемонстрировали устойчивость. Использование таких элементов в косметологии способствует улучшению обмена кожи кислородом, а молекулы кислорода благодаря этим компонентам проникают глубже, обогащая кожу и поддерживая ее молодость [82].

Кожа становится более тонизированной, улучшается обмен веществ, упругость кожи повышается, а циркуляция крови усиливается, что способствует ее естественному обновлению и очищению от шлаков.

Наночастицы меди и серебра обладают сильными антимикробными свойствами [83]. Исследования показали, что даже при низких концентрациях (0,01 мг/мл) нанопорошки меди и серебра вызывают до 70% гибели микроорганизмов. При более высоких концентрациях (0,04; 0,05 и 0,06 мг/мл) наблюдается почти полная гибель микроорганизмов, достигая 94%, 97% и 98% соответственно. Эксперименты по изучению воздействия ионов серебра, золота и меди в различных концентрациях на тест-штамм *E.coli* показали, что наибольшую антимикробную активность (бактерицидный эффект в разведении 1:80) проявляют ионы серебра. Для ионов золота бактерицидный эффект наблюдается при разведении 1:20. Противомикробное действие ионов меди было менее выражено.

Были разработаны препараты, содержащие серебро, такие как «Аргоника», «Аргогель» и «Аргокрем». «Аргоника» – это концентрированная косметическая сыворотка-лосьон, представляющая собой стабилизированную водную дисперсию наночастиц серебра с добавкой хитозана, предназначенная для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных процессов на коже и тканях. «Аргогель» и «Аргокрем» представляют собой гель и крем соответственно, содержащие дисперсию наночастиц серебра (арговита) в гелевой или кремовой основе [84]. Наноразмерное состояние серебра в этих препаратах обеспечивает высокие антибактериальные и противовирусные свойства, а также противовоспалительный эффект. Эти препараты предназначены для использования в лечебно-профилактической косметологии и дерматологии.

Авторы разработали соединения на основе природного полисахарида арабиногалактана и серебра с размером частиц 10-30 нм, которые проявляют антимикробное действие против патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis u Candida albicans* [85]. Эти соединения находят широкое применение в фармакологии и медицине как антисептические средства для наружного применения, а также как альтернативные антибиотикам лекарственные препараты.

Антисептические и антибактериальные свойства серебра определили его широкое использование в косметических препаратах для ухода за кожей. Присутствие серебра в кремах и мазях помогает бороться с угревой сыпью, снимает воспалительные процессы кожи, стимулирует защитные функции кожи и регулирует работу сальных желез [86-88]. Серебро также издавна использовалось для борьбы с отечностью, защиты кожи от солнечных ожогов, предотвращения раздражения кожи и регулирования баланса веществ в коже.

Карл Негель, швейцарский ботаник XIX века, является основоположником научного изучения механизма действия серебра на микробные клетки. Он установил, что не сам металл, а его ионы

взаимодействуют с клетками микроорганизмов, вызывая их гибель. Это явление он назвал олигодинамией. Негель доказал, что серебро проявляет олигодинамическое действие только в растворенном (ионизированном) виде, что позже было подтверждено другими исследователями.

Современная косметология активно использует различные формы серебра, такие как коллоидное серебро, наносеребро, биосеребро и фитосеребро, каждое из которых обладает уникальными свойствами и применяется для решения различных задач в уходе за кожей [89].

Коллоидное серебро: это серебро, растворенное в воде в виде коллоидного раствора. Коллоидное серебро применяется в косметике как антимикробный компонент для борьбы с бактериями на коже. Оно может использоваться в различных концентрациях в гелях, кремах и мазях.

Наносеребро: наночастицы серебра, обычно с размером менее 100 нм, обладают мощным антимикробным действием. Они могут проникать в глубокие слои кожи и эффективно бороться с различными видами микробов и бактерий. Наносеребро используется в косметике для проблемной кожи, в том числе при акне.

Биосеребро: это биологически активное серебро, частицы которого не превышают размер микрона. Биосеребро может быть более стабильным и иметь улучшенные свойства в сравнении с другими формами серебра. Оно часто применяется в лечебной и профилактической косметологии.

Фитосеребро: молекулы серебра, введенные в экстракты растений, образуют фитосеребро. Такая комбинация может обладать дополнительными полезными свойствами растений, такими как антиоксидантные или противовоспалительные.

Для создания эффективных косметических продуктов с использованием наночастиц серебра важно обеспечить стабильность частиц, их хорошее смешивание с различными растворителями, а также возможность использования различных концентраций в зависимости от конкретной потребности [90]. Это позволяет создавать инновационные средства для борьбы с проблемами кожи и поддержания ее здоровья и красоты.

1.3 Кремнезем в косметических препаратах

В качестве твердофазного ингредиента в мазях и кремах, который может быть одновременно как носителем активных агентов, так и лекарственной субстанцией, во многих случаях используется диоксид кремния, поскольку он является нетоксичным, частицы имеют упорядоченную мезопористую структуру и образуют различные фрактальные сети в гелевой матрице [91]. Используются как кристаллические, так и аморфные формы диоксида кремния, имеющие в обязательном порядке высокоупорядоченную структуру с контролируемым распределением пор по размерам (в пределах 1-10 нм).

Диоксид кремния обладает разнообразием структурных форм и модификаций, что способствует его активному участию в формировании

различных соединений, включая неорганические, полимерные и элементоорганические соединения [92]. В некоторых исследованиях используется термин "кремнезем", который объединяет понятие "диоксид кремния" во всех его кристаллических, аморфных, гидратированных или гидроксилированных формах. Из всех кристаллических модификаций наиболее распространен кварц, отличающийся тригональной симметрией [93]. Основу структуры кварца составляют кремнекислородные тетраэдры, в которых вокруг каждого атома кремния на приблизительно одинаковом расстоянии находятся четыре атома кислорода, а каждый атом кислорода соединяет два тетраэдра (рисунок 6).

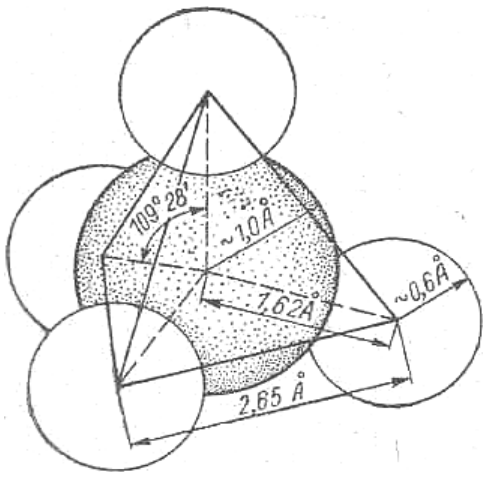


Рисунок 6 – Схема ковалентной модели элементарного тетраэдра SiO_4 [93]

Одной из ключевых особенностей всех форм диоксида кремния является изменчивость угла связи Si-O-Si, который не фиксирован на 90º, как ожидается для связей тетраэдрических групп [SiO_4], связанных через общие атомы кислорода с неспаренным электроном на 2p-орбитали. Этот угол может варьироваться от 120 до 180 °C, что оказывает значительное влияние на структуру и свойства различных соединений, содержащих диоксид кремния в разных кристаллических и аморфных формах.

Еще одной важной структурной особенностью любой формы диоксида кремния является присутствие на его поверхности гидроксильных (силанольных) групп, которые являются центрами сорбции [94]. Различные условия на поверхности диоксида кремния определяют типы гидроксильных групп, на которых могут адсорбироваться молекулы воды и органические соединения посредством водородных связей. Концентрация групп SiOH– на поверхности кристаллических и аморфных частиц диоксида кремния может значительно варьироваться и достигать 11±1 микромоль ОН/м^2 или 6,6 ОН–групп/нм^2. Такие группы имеют упорядоченное расположение на кристаллической поверхности, определяющее процесс сорбции молекул.

Реакционная способность кремнезема может быть улучшена путем обработки его поверхности различными неорганическими и

металлоорганическими соединениями, а также подвергая механическому воздействию в присутствии модифицирующих добавок [95].

При модифицировании частиц поверхность кремнезема претерпевает существенные изменения, принципиально изменяющие и свойства материала в целом. Изменение структуры поверхности на нанометровом масштабе представляет собой важный аспект в создании нанообразований и их комплексов с различной реакционной способностью, что позволяет регулировать функциональные свойства материалов для конкретных целей [96]. Это включает направленное конструирование микроструктуры поверхности с использованием различных методов, особое внимание уделяется особенностям хемосорбции (этерификации) спиртов на поверхности кремнеземов. При этом происходит сильная деформация поверхностных тетраэдров, что приводит к образованию активных центров [97]. Этот процесс имеет важное значение при применении кремнезема в фармацевтических и косметических системах.

В области фармо-парфюмерных и косметических препаратов диоксид кремния используется прежде всего в композициях, где предусматривается использование его абразивной способности, т.е. в составе скрабов для шлифовки кожи и зубных паст [98]. Кроме того, диоксид кремния является хорошим адсорбентом и хорошо совместим с другими веществами, особенно с реакционно активными веществами, которые могут потерять свою эффективность в композиционных системах. Сюда относятся катионные антибактериальные средства, такие как хлоргексидин, алексидин, гексетидин, бензалконий хлорид и другие, а также антиоксиданты, такие как витамин Е, аскорбиновая кислота, мочевина, каротиноиды, витамин А, флавоноиды, полифенолы и другие.

Для косметических препаратов наиболее эффективными являются аморфные пористые кремнеземы, так как их структурные характеристики (поверхностная площадь, размер и объем пор, размер частиц и их прочность) можно изменять в широком диапазоне. Среди аморфного кремнезема выделяют следующие разновидности:

– аэросилы: это безводные аморфные частицы кремнезема, получаемые при высокой температуре. Они характеризуются высокой поверхностной площадью и могут быть использованы для различных косметических целей;

– аэросилогели (силохромы): это очень чистая и геометрически однородная форма пористого аморфного кремнезема с высокой удельной поверхностью (70 – 150 $м^2/г$). Эти материалы также широко применяются в косметической промышленности;

– силикагели: это сухие гели поликремниевой кислоты, являющиеся одной из самых важных разновидностей аморфного кремнезема, которые производятся промышленностью. Эти материалы обладают высокой способностью адсорбировать влагу и другие вещества, что делает их полезными для различных косметических формул.

Все эти разновидности аморфного кремнезема могут быть эффективно использованы в косметических препаратах благодаря своим уникальным свойствам и способностям к изменению структурных параметров.

Аэросил в наибольшей степени используется в качестве наполнителя гелиевых композиций, благодаря чрезвычайно маленьким размерам частиц (от 5 до 40 нм), их однородности, сферической форме, высокой степени чистоты и отсутствию общетоксического действия. Добавление аэросила в жидкость приводит к образованию густой консистенции, что играет ключевую роль при создании гелей для мазевых основ и имеет особое значение в этом процессе. При использовании аэросила в медицине и косметике также важно, что все ранее адсорбированные вещества, такие как лекарственные препараты, десорбируются с его поверхности в водной фазе. В косметических препаратах аэросил предотвращает слипание и оседание, а также выполняет функцию хорошего суспендирующего агента. Регуляция вязкости кремов или суспензий при наличии аэросила происходит за счет впитывания им излишков воды или масел. Увеличивается вязкость жидких систем и предотвращается осаждение. В косметике используются также его светорассеивающие свойства. Поскольку высокочистый диоксид кремния является химически инертным веществом, он не реагирует химически с другими компонентами рецептуры и не является питательной средой для бактерий и микроорганизмов [99].

Применение диоксида кремния в составе гелевых композиций обеспечивает эффективность за счёт формирования коллоидных и полимерных систем, что способствует структурной однородности системы. Коллоидные частицы кремнезема могут достигать 5-20 нм (рисунок 7).

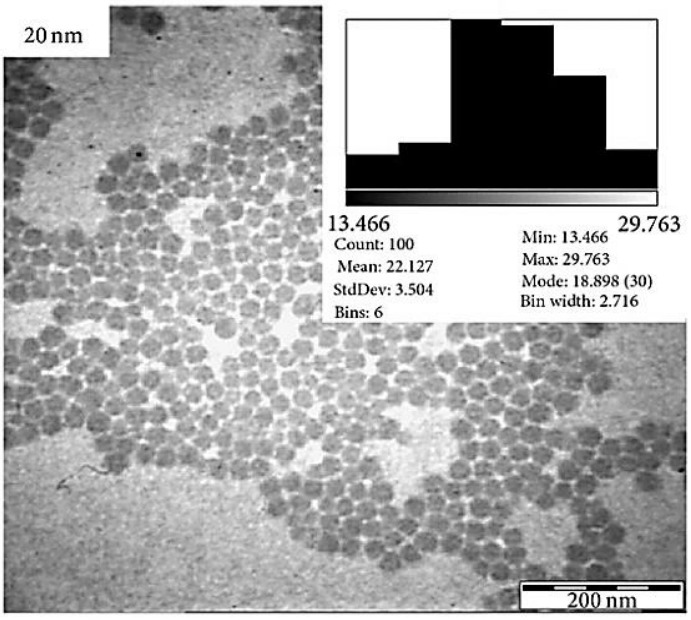


Рисунок 7 – ПЭМ-изображения и гистограммы распределения частиц коллоидного кремнезема [100]

Использование такого кремнезема эффективно в качестве загустителя и наполнителя в органических системах посредством связывания полимерных цепочек основы с равномерно распределенными коллоидными частицами кремнезема. Это также проявляется и при использовании его в гелевых системах лечебно-косметического назначения для регулирования вязкости и загущения препарата. Количество вводимого дисперсного кремнезема определяется свойствами используемой основы. Для систем с минимальными водородными связями уже небольшое количество диоксида кремния (до 5%) приведет к увеличению вязкости. При высокой степени водородных связей требуется и большее количество диоксида кремния для достижения необходимой вязкости, и ее стабилизации.

Для того чтобы считать вязкость стабильной, она не должна изменяться более чем на 5 % через 30 дней, хотя в некоторых композициях допускается изменение до 10 % за тот же период. Проблема нестабильности вязкости со временем более выражена в композициях с меньшим содержанием воды.

Выбор кремнезема в качестве ингредиента для мазевых композиций лечебных и косметических препаратов основывается также на том, что кремний является жизненно важным элементом для правильного функционирования многих человеческих органов. Максимальное содержание его в коже, а также его присутствие в легких, селезенке, сухожильях, мышцах, надпочечниках, поджелудочной железе, печени, почках, сердце и мозге подчеркивает его роль.

Эластичность кожи напрямую связана с содержанием кремния. В кровеносных сосудах кремний сосредоточен в эластине, а в гладких мышцах кишечника и желудка его присутствие намного больше, чем в скелетных мышцах.

Химически кремний связан с белками на 60 % из общего количества кремния в крови человека, на 30 % – с жирами и на 10 % – с его водорастворимыми соединениями. Кремний, как жизненно важный элемент, участвует во многих процессах, начиная от изменения клеточных мембран до формирования соединительной ткани, хрящей и костей. Он также обеспечивает эластичность сосудов. Нобелевский симпозиум в Стокгольме в 1977 году официально признал кремний биологически активным и жизненно важным элементом благодаря его терапевтическому действию, что и обусловило его широкое использование в фармацевтике и косметике [100].

Кремний является составной частью коллагена, основного белка соединительной ткани в организме человека. Он активно участвует в биогенных процессах, обеспечивая связь между отдельными волокнами коллагена и эластина, что придает соединительной ткани прочность и упругость. Наиболее высокое содержание кремния обнаружено в коже, волосах и ногтях. Снижение уровня кремния в организме приводит к замедлению синтеза коллагена и эластина, что, в свою очередь, вызывает потерю упругости кожи и образование морщин, то есть процессы старения.

Использование диоксида кремния в составе мазей и кремов фармацевтического и косметического назначения является логичным, так как

его высокая сорбционная способность способствует улучшению гидрофильности частиц и удерживает влагу в коже. Диоксид кремния способен адсорбировать белковые соединения (отмершие клетки кожи) и микроорганизмы, что приводит к очищению кожи. После такого очищения кожа лучше впитывает лекарственные и питательные вещества, содержащиеся в препаратах. Эти факторы в целом определяют использование диоксида кремния в медицинских и косметических препаратах [101].

Эффективность его воздействия наглядно показана в работах [102] по получению косметических средств, обладающих тонизирующим и омолаживающим действием. Так, присутствие кремнезема придает коже эластичность и упругость, уменьшает глубину морщин. Гелевая основа этого косметического средства получена с использованием водорастворимых производных целлюлозы: карбоксиметилцеллюлозы и гидроксиэтилцеллюлозы. Применение аморфного высокодисперсного нанокремнезема в биомедицинских препаратах обусловлено его высокой растворимостью, которая находится на 2-3 порядка выше, чем у кристаллического формата [103]. Это свойство вызывает иммуностимулирующий эффект и не вызывает гиперфагоцитарной реакции или перенапряжения иммунитета человека и животных, означая, что частицы кремнезема действуют как суперантигены. "Нанокремниевые" косметические композиции, улучшая транспорт кремнийсодержащих частиц в соединительные ткани кожи, замедляют процессы ее старения. В народной медицине и косметологии многие кремнефильные растения традиционно используются как источники органического кремния для поддержания организма [104].

К ним относятся листья дерева гинкго, рис, рисовая шелуха, надземная часть папоротника, можжевельника, хвоща полевого, бамбука, полыни, родиолы, тысячелистника, облепихи, эвкалипта, пырея, зверобоя и других растений. Использование их в различных препаратах способствует заживлению ран, лечению кашля и астмы, повышенного кровяного давления, ангины и других заболеваний. Так, аморфный диоксид кремния высокой чистоты до 99,99 %, с удельной поверхностью до 420 $м^2$/г и размерами частиц 10-80 нм, полученный из рисовой шелухи, предлагается для применения в фармацевтике, пищевой и косметологической и других отраслях промышленности [105]. Рисовая шелуха состоит преимущественно из органических соединений (75-85% массы), содержит от 19 до 23% массы диоксида кремния и до 5% неорганических примесей металлов. Органическая часть рисовой шелухи представлена в основном целлюлозой и лигнином. Благодаря этому рисовая шелуха может использоваться как ценный источник для получения диоксида кремния различной чистоты и качества. Частицы риса с модифицированным поверхностным слоем обладают необходимой адсорбционной способностью не только к различным неорганическим соединениям, солям, спиртам и кислотам, но также к различным гелевым образованиям, включая желатин [106]. Это определяет эффективность их использования в составе мазей и кремов.

Кроме рисовой шелухи, особенное отношение к рису в странах Азии давно сформировалось. Уже многие века считается, что рис не только прокормит, но и поможет стать красивее. Удивительно, но небольшие зернышки риса, которые часто входят в состав многих любимых блюд, могут сделать кожу чище, здоровее и привлекательнее. В косметологии также используются рисовая мука, отруби, экстракты из рисовой шелухи, рисовое молоко и масло (в том числе из зародышей риса), а также продукты ферментации риса. Ведь рис, как известно, богат минеральными веществами и витаминами, которые благоприятно влияют на кожу: увлажняют, повышают упругость, нежно отбеливают и даже помогают бороться с пигментными пятнами. Это позволяет достигать высоких положительных эффектов от модифицирования при создании новых лекарственных форм с использованием риса. Дело в том, что он превосходно усваивается кожей и передает все полезные свойства. Под воздействием экстракта кожа начинает «работать» правильно, нормализуются ключевые процессы в клетках, восстанавливается структура кожи. Фактически кожа возвращается в здоровое состояние. Антиоксиданты в составе риса вступают в бой со свободными радикалами – молекулами, которые ускоряют старение тканей. В результате кожа получает меньше повреждения, остается молодой и упругой [107].

Рисовые зерна содержат ряд полезных компонентов, которые могут оказывать благоприятное воздействие на кожу и общее состояние организма. Вот более подробная информация о некоторых из них: лецитин – это натуральное вещество, которое является источником холина, важного для здоровья клеток и нервной системы. Лецитин также способствует увлажнению кожи и поддержанию ее упругости. Тритерпеновые спирты – это группа биоактивных соединений, которые обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Они могут помогать защищать кожу от воздействия свободных радикалов и предотвращать воспалительные процессы.

Полисахариды – это сложные углеводы, которые могут увлажнять кожу, улучшать ее текстуру и стимулировать производство коллагена. Полисахариды также могут иметь успокаивающее действие на кожу. Среди прочих компонентов рис содержит также витамины, минералы и антиоксиданты, такие как витамин Е, флавоноиды и другие биологически активные вещества, которые способствуют здоровью кожи и общему благополучию [108].

Таким образом, анализ научной литературы и патентных разработок по созданию нанокомпозиционных систем лечебно-косметического назначения показывает, насколько пристально внимание к этой жизненно важной области знаний и практической их реализации. Для создания новых эффективных систем и препаратов в определенной области требуется выполнение нескольких этапов.

1. Выбор подходящих материалов: необходимо выбрать материалы, которые обладают свойствами, сочетающими требуемые характеристики для решения конкретной задачи. Это могут быть различные компоненты, включая

полимеры, металлические или минеральные добавки, биологические вещества и другие.

2. Анализ сочетаемости свойств: подобранные материалы должны взаимодействовать между собой таким образом, чтобы обеспечивать нужные функциональные характеристики целевой системы. Например, материалы должны быть совместимыми с выбранными методами обработки или использования. Следующим шагом является определение оптимального метода обработки или воздействия на выбранные компоненты для достижения нужного структурно-активного состояния. Это может включать различные технологии, такие как механическая активация, химическое воздействие, термическая обработка, ультразвуковое воздействие и другие методы. Применение выбранного метода воздействия должно приводить к формированию желаемой структуры и свойств системы. Например, это может быть создание специфической микроструктуры, улучшение дисперсии компонентов, изменение фазового состава или повышение активности определенных функциональных групп. После создания системы необходимо провести оценку ее эффективности в соответствии с поставленными целями. Если требуется, то можно провести дополнительную оптимизацию состава или метода воздействия для улучшения результатов. Таким образом, подбор оптимальных материалов и методов воздействия на них позволяет создавать структурно-активные системы с направленным действием, которые могут быть применены в различных областях, включая медицину, косметику, фармакологию и другие.

Согласно поставленной в настоящей работе задаче по разработке нанокомпозиционных материалов фармацевтического и косметического назначения прежде всего требуется получить нанокомпозиционный носитель на основе кремнийсодержащего растительного сырья – риса «Ак-Маржан» как наиболее перспективного во всех отношениях, согласно представленным выше материалам. Анализируя литературные данные, в качестве наполнителя выбрали рис «Ак-Маржан», учитывая потенциальные риски, связанные с синтетическими наполнителями, которые могут усугубить поврежденную кожу. Это особенно важно, поскольку многие космецевтические средства лечебного и профилактического действия содержат синтетические компоненты, которые могут быть агрессивными для поврежденной кожи. Необходимо выбрать модификаторы и их оптимальное количество, усиливающее эффект активации и стабилизацию активированного состояния носителя и определяющее конкретное практическое назначение материала. При этом важное значение имеет выбор основы коллоидной матрицы для нанокомпозиционной смеси носителей, обеспечивающей эффективность взаимодействия полученной массы с обрабатываемой кожной поверхностью. Для систем выбраны гидрофильные основы, полученные с использованием эфира целлюлозы и агар-агара, т.е. соединений высокомолекулярных углеводов. Для получения наноструктурированной системы используется ультразвуковая обработка (УЗО) смеси коллоидной матрицы и наноразмерных

неорганических носителей (диоксид кремния) для получения материала определенного лечебно-профилактического и косметического назначения, а именно обеспечивающего решение различных проблем кожи, в том числе регенерацию и восстановление собственной структуры, усиливая ее защитные способности и жизнеспособность. В результате такой обработки клетки кожи в кратчайшие сроки смогли бы восстанавливать свой энергетический потенциал в результате доставки активных питательных компонентов в глубокие слои кожи.

Особое внимание уделяется разработке эффективных условий получения нанокомпозиционного носителя на основе кремнийсодержащего растительного сырья (рис местного происхождения «Ак-Маржан»), как наиболее перспективного и безопасного материала для препаратов косметического и фармацевтического назначения. Полученная коллоидная система используется в качестве носителя различных активных добавок природного происхождения и вводится в гелевую основу. Чтобы обеспечить стабильность состояния и высокую активность по физико-химическим характеристикам, полученные коллоидные композиции подвергались ультразвуковой обработке. Состав и условия подготовки композиционной системы определяют и специфику ее функционального назначения.

Для достижения цели диссертационной работы поставлены следующие задачи:

1. Определить оптимальный состав гелевой основы (агар-агар и эфир целлюлозы) и время ее ультразвуковой обработки для получения нанокомпозитного препарата лечебно-профилактического действия.

2. Определить режимы механохимической и ультразвуковой оборабоотки природного сырья (рис «Ак-Маржан») для получения наноразмерных частиц и его содержание в качестве наполнителя в составе гелевой системы.

3. Установить физико-химическую стабильность нанокомпозитных препаратов состава «гелевая основа-нанодисперсный наполнитель – рис «Ак-Маржан»-кислотный модификатор-БАД» к восстановлению внешнего вида кожи.

4. Определить токсические действия, терапевтическую эффективность и биосовместимость нанокосметических препаратов лечебно-профилактического действия в условиях *in vitro.*

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящей работе при подготовке гелевой основы для лечебно-косметических систем в качестве загустителя использовались эфир целлюлозы и агар-агар, а в качестве спиртовой добавки применялся глицерин.

Для оценки состояния получаемых гелевых систем проводились измерения водородного показателя (pH) прибором «pH-150МИ», который предназначен для измерения активности ионов водорода (pH), окислительно-восстановительных потенциалов (Eh) и температуры водных растворов.

Для оценки вязкости коллоидных систем использовался ротационный вискозиметр ЭАК-2М, предназначенный для оперативного контроля реологических показателей различных веществ. С его помощью проводилась экспресс-оценка вязкостных характеристик жидкостей, выраженная в собственных «условных единицах» прибора. По результатам измерения жидкостей с известными показателями вязкости строится градуировочная кривая, по которой для экспериментальных систем определяются значения динамической или условной (истинной) вязкости.

Для проведения кондуктометрического анализа был выбран комбинированный (Солемер/Кондуктометр) TDS/EC метр HM COM-80. Этот прибор представляет собой измеритель электропроводности (EC Диапазон), общего содержания растворенных солей (TDS Диапазон) и температуры жидкостей.

2.1 Методология приготовления гелевых основ

При подготовке гелевой основы для лечебно-косметических систем в качестве загустителя использовались эфир целлюлозы и агар-агар, а в качестве спиртовой добавки применялся глицерин. В водяную баню ставим небольшую стеклянную чашку. Наливаем в нее воды (74 %), и когда она немного согреется, всыпаем сухие компоненты – агар-агар (6 %), далее прогреваем до исчезновения комочков и тут же снимаем, не доводя до кипения. После этого даем остыть до 30 ^{0}C и затем добавляем глицерина (20 %). Снова мешаем механическим путем и делаем это до тех пор, пока смесь не станет полностью однородной. После этого полученную гелевую основу оставляем на сутки для завершения структур [109].

2.2 Методология приготовления наполнителей

В качестве наполнителя дисперсной составляющей использовали местный рис сорта «Ак-Маржан». Рис сначала промывали, затем замачивали в воде для удаления крахмала и далее высушивали при комнатной температуре. Высушенный рис измельчали в кофемолке до порошкообразного состояния, после чего проводили механохимическую обработку в водно-спиртовом растворе в закрытой шаровой мельнице в течение 20 минут. После

механохимической обработки получали смеси наполнителя, содержащие до 70% частиц размером от 10 до 100 мкм, которые затем просеивали через сито с размером ячеек 0,315 мм. Затем содержимое заливали этиловым спиртом и подвергали ультразвуковой обработке для уничтожения бактерий и микробных загрязнений. Ультразвуковую обработку проводили в течение установленного времени, обеспечивая полную дезинфекцию материала. После этого образцы оставляли в спирте на 24 часа для дополнительной стерилизации и стабилизации. По завершении этого процесса образцы добавляли к основе в виде суспензии, тщательно перемешивая для равномерного распределения наполнителя [110].

Механохимическая обработка

Механохимическую обработку (МХО) порошков из риса «Ак-Маржан» проводили в шаровой лабораторной мельнице (активаторе) МЛ-1р производителя ЗАО «ПАРИТЕТ», г. Екатеринбург. Мельница предназначена для тонкого мокрого или сухого измельчения материалов, емкость барабана – 12 литров, скорость вращения – 100 об/мин, мощность – до 0,55 кВт. Измельчение проводилось в водно-спиртовом растворе, при измельчении варьировалось время измельчения.

Ультразвуковая обработка

Ультразвуковая обработка систем проводилась в водной среде [111]. Электроакустическим излучателем служили пьезоэлектрические резонансно-настроенные преобразователи с частотой 40 кГц и мощностью 50W. УЗО проводилось при вариации времени воздействия. Гелевые системы обрабатывались также в ультразвуковом многофункциональном аппарате «Малыш» модели УЗТА – 0,05/27-0 с частотой возбуждаемых колебаний 27 кГц и мощностью 100 Ватт, производитель ООО «Центр ультразвуковых технологий», Алтайский край, г. Бийск.

2.3 Анализ органолептических показателей

Цвет должен наблюдаться в любой подготовке, показывая хорошую стабильность, главным образом в высокотемпературных условиях, и совместимость с другими компонентами образования. Результаты анализа запаха свидетельствуют о снижении интенсивности запаха в термическом стресс-тесте для всех препаратов (ГОСТ 29188.0).

2.4 Определение pH

Измерение pH проводилось с использованием прибора «pH-150МИ», предназначенного для измерения активности ионов водорода и температуры раствора по ГОСТ 29188.2-2014. Работу с прибором начинали с калибровки его pH с использованием дистиллированной воды, чтобы установить его pH в диапазоне 6-7 единиц.

После этого концы электродов погружали в изучаемую жидкость. Важно было убедиться, что электроды не касались стенок или дна стакана, чтобы избежать искажений результатов. Затем значение pH измеряли на шкале прибора, отражающей кислотность или щелочность раствора.

2.5 Определение вязкости

Определение вязкости коллоидных систем проводилось на ротационном вискозиметре ЭАК-2М, предназначенном для оперативного контроля реологических показателей различных веществ. С его помощью проводится экспресс-оценка вязкостных характеристик жидкостей, выраженная в собственных «условных единицах» прибора.

По результатам измерения жидкостей с известными показателями вязкости строится градуировочная кривая, по которой для экспериментальных систем определяются значения динамической или условной (истинной) вязкости [112, 113].

2.6 Определение электропроводности испытуемого образца

Определение электропроводности (Общая Фармакопейная Статья. Электропроводность ОФС.1.2.1.0020 взамен ОФС.1.2.1.0020.15). Одним из наиболее чувствительных методов физико-химического состояния коллоидных систем является кондуктометрический анализ, основанный на измерении концентрации вещества в межэлектродном пространстве с применением переменного тока низкой частоты. Если в раствор вещества поместить два электрода и подать на электроды разность потенциалов, то через раствор потечет электрический ток.

Кондуктометрическую ячейку промывают водой, свободной от диоксида углерода, до тех пор, пока электропроводность смывной воды не будет по крайней мере в 20 раз меньше ожидаемой электропроводности исследуемого раствора. Затем ячейку 2 раза промывают испытуемым раствором и заполняют им. Термостатируют измерительную систему на уровне 20 °С, если не указано иначе, и измеряют сопротивление R или электропроводность G испытуемого раствора.

Рассчитывают удельную электропроводность испытуемого раствора ($к_{исп}$) согласно формуле:

$$к_{исп} = K \cdot G_{исп} = \frac{K}{R_{исп}}, \quad (1)$$

где, K – постоянная ячейки, $см^{-1}$;
$G_{исп}$ – электропроводность испытуемого раствора, Ом;
R – сопротивление испытуемого раствора, Ом·см.

2.7 Методы определения коллоидной стабильности и термостабильности косметических эмульсий по ГОСТ 29188.3-9

Для определения коллоидной стабильности эмульсионных кремов используется метод центрифугирования. Крем считается стабильным, если после центрифугирования в пробирках не происходит разделения на жировую или водную фазу (расслоение) или образования осадка. Если даже в одной пробирке происходит расслоение или образуется осадок, то испытание повторяется с новыми порциями крема. Крем считается нестабильным, если при повторном анализе будет замечено расслоение или образование осадка хотя бы в одной из пробирок

Для определения термостабильности исследуемого крема проводится следующий метод. Несколько пробирок наполняют 6-10 мл исследуемого крема и помещают их в термостат при температуре 40 – 45 °С на 7 суток. Затем эти образцы переносят на 7 суток в холодильник с температурой 10 – 12 °С, после чего крем выдерживают при комнатной температуре в течение 3 суток. Стабильность определяется визуально: если в одной из пробирок не происходит расслоения крема, то он считается термостабильным.

Эти методы определения позволяют быстро оценить стабильность исследуемой косметической системы. Метод центрифугирования может использоваться для контроля производства и разработки новых рецептур кремов, а методы определения термостабильности применяются для оценки качества готовых косметических кремов и создания новых рецептур.

2.8 Электронно-микроскопический метод исследования

Для исследования структуры, размеров и морфологии образцов использовался сканирующий электронный микроскоп марки Quanta 3D 200i (FEI, США) с ускоряющим напряжением 30 кВ. С помощью этого метода можно получать объемные изображения структуры поверхности, позволяющие определять не только структуру, но и размеры отдельных частиц. Сканирующий электронный микроскоп Quanta 3D 200i также оснащен системой энергодисперсионного рентгеновского анализа (ЭДРС), позволяющей определять элементный состав наночастиц магнетита в диапазоне химических элементов от B до U. Разрешение по энергии составляет 132 эВ (Mn Kα).

Метод определения размера частиц по изображениям сканирующего электронного микроскопа

Размеры частиц по набору изображений, полученных с помощью сканирующего электронного микроскопа, были определены с использованием программного обеспечения Image J. Это программное обеспечение с открытым исходным кодом предназначено для анализа и обработки изображений. Image J позволяет автоматически рассчитывать средний диаметр частиц и стандартное отклонение.

2.9 Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасные спектры образцов были получены на ИК-спектрометре Spectrum 65 (Perkin Elmer, США). Этот спектрометр исследовательского класса имеет спектральное разрешение 4 $см^{-1}$. Исследование проводилось в средней инфракрасной области – от 450 до 4000 $см^{-1}$.

2.10 Анализ погрешности измерений

Ряд экспериментально определяемых параметров проводился по известному способу оценки ошибок. Средняя арифметическая величина выборки X характеризует средний уровень значений изучаемой случайной величины в наблюдавшихся случаях и вычисляется путем деления суммы отдельных величин исследуемого признака на общее число наблюдений (2):

$$x = \frac{x_1+x_2+x_3+ \ldots x_n}{n} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2)$$

где, x_i – значение конкретного показателя, Σ – знак суммирования, n – число показателей (случаев).

Далее рассчитывают среднеквадратичную погрешность (стандартное отклонение выборки), являющуюся мерой разброса и характеризующую случайную погрешность определения (3):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_1^n (x - \overline{X})^2}{n - 1}} \quad (3)$$

где, $\Sigma(x - \overline{X})^2$ – сумма разности квадратов между каждым показателем и средней арифметической величиной (сумма квадратов отклонений); n – объем выборки (число измерений или испытуемых), при $n \geq 30$ используется формула (3).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1 Разработка и комплексное исследование нанокомпозиционной смеси гель-наполнитель для систем лечебно-профилактического и косметического назначения

3.1.1 Разработка состава коллоидной матрицы и ультразвуковая обработка (УЗО) при формировании гелевых систем заданной консистенции и свойств

Приготовление мягких лекарственных форм и косметических средств в виде кремов и гелей включает два этапа: разработку и приготовление основы, а затем введение в основу наполнителей и биологически активных (лекарственных) веществ. Основы, используемые в большинстве случаев, представляют собой коллоидные системы, состоящие из очищенной воды и гелеобразующего вещества. В таких системах коллоидные частицы настолько мелкие, что не выпадают в осадок, а находятся во взвешенном состоянии. Размеры коллоидных частиц обычно колеблются в пределах от 1 до 100 нм, иногда до 500 нм [114].

Для приготовления гелевых систем широко используются соединения из класса целлюлозы. Эти вещества получают специальными методами эфирного модифицирования целлюлозы, извлекаемой из шерсти, дерева, вискозных волокон льна и других растительных продуктов. Химически целлюлоза представляет собой полисахарид, основной структурный компонент клеточных стенок растений. Наиболее распространенными эфирами целлюлозы являются ацетилцеллюлоза, этилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ). Эти соединения обладают стабилизирующими, эмульгирующими и желирующими свойствами, широко применяемыми в производстве зубных паст и кремов.

Эфиры целлюлозы представляют собой производные целлюлозы с общей формулой $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OR)_x]_n$, где n – степень полимеризации, x – число групп OH, замещенных в одном звене макромолекулы целлюлозы (степень замещения – СЗ); R – алкил, ацил или остаток минеральной кислоты. Каждое звено макромолекулы содержит 3 группы OH, которые способны вступать в реакции с образованием простых и сложных эфиров (рисунок 8).

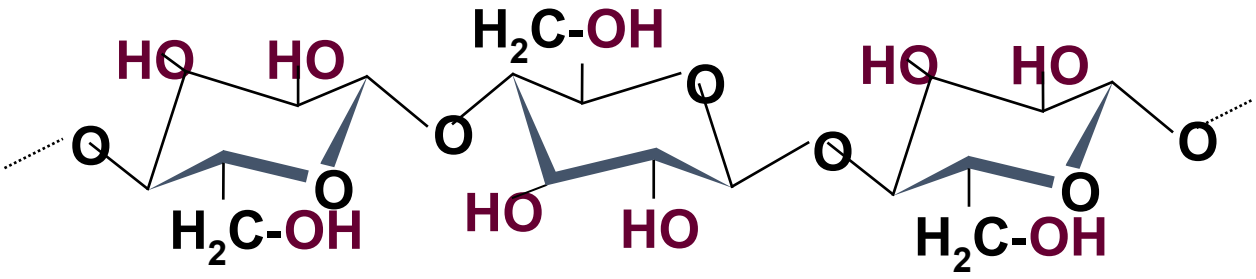


Рисунок 8 – Наиболее распространены структуры эфира целлюлозы [115]

Для производства эфиров целлюлозы используют обработанную хлопковую и древесную (сульфатную и сульфитную) целлюлозу. Чтобы повысить скорость и равномерность О-алкилирования и обеспечить однородность эфиров целлюлозы независимо от способа их получения, исходную целлюлозу предварительно активируют, обрабатывая раствором NaOH, уксусной или другой кислоты при повышенной температуре. Целлюлоза в водной фазе формирует единую сетку геля [115].

Агар по своей химической природе представляет сложную смесь полисахаридов, которые имеют одинаковую структуру основной цепи, но различаются степенью заряженных групп. Агароза – нейтральный полимер, состоит из цепочки ß-1,3-связанной -D-галактозы и а-1,4-связанной 3,6-ангидро-L-галактозы (рисунок 9), обладает желующими свойствами.

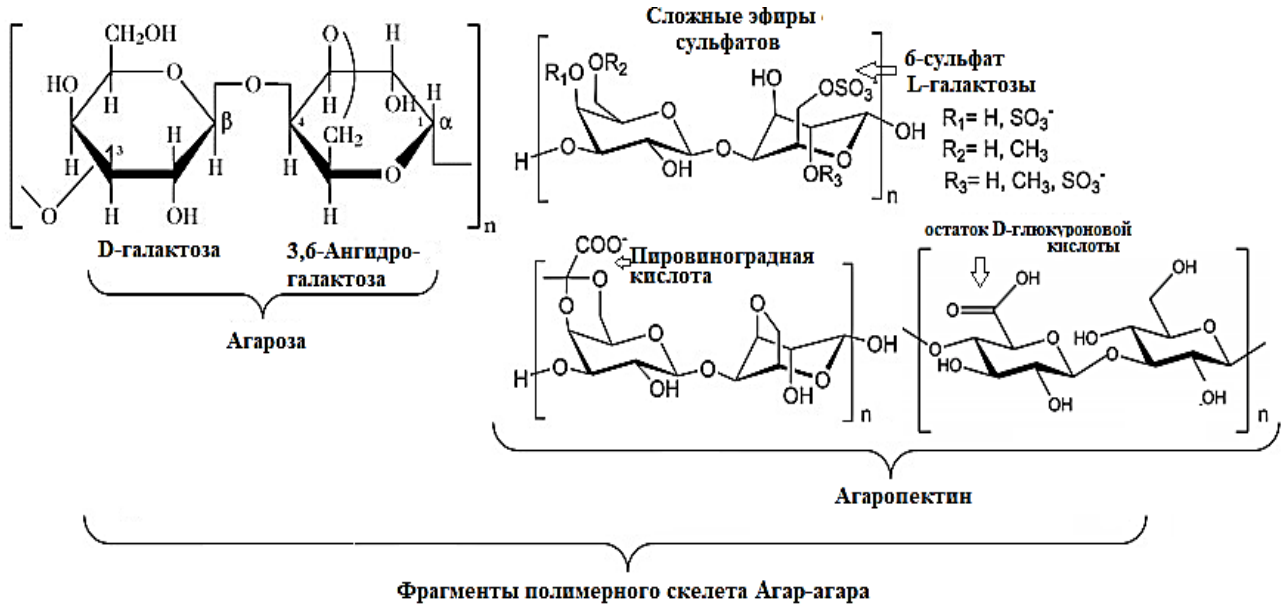


Рисунок 9 – Химическая формула агар-агара [116]

Агаропектин разветвлен, имеет меньшую молекулярную массу, содержит от 3 до 10 % сульфатных групп, также может иметь в своем составе пируваты или метильные группы. Другим широко используемым гелеобразующим соединением для косметических препаратов является агар-агар. Агар-агар – смесь полисахаридов агарозы и агаропектина, получаемая экстрагированием из красных (Phyllophora, Gracilaria, Gelidium, Ceramium и других) и бурых водорослей, произрастающих в Черном море, Белом море и Тихом океане. Агар-агар формирует в водных растворах плотный гель [116].

Агаровые гели имеют широкое применение в лечебно-косметической индустрии благодаря своим структурно-механическим свойствам. Рассмотрим несколько положительных аспектов использования агаровых гелей в лечебно-косметических целях.

Вязкость и структура: агар-агар образует гелеобразные структуры с высокой вязкостью, что делает его эффективным стабилизатором для

косметических продуктов. Это позволяет создавать кремы, гели, лосьоны и маски с желаемой текстурой и улучшенными структурными свойствами.

Увлажняющие свойства: агар-агар обладает увлажняющими свойствами, что помогает удерживать влагу на поверхности кожи. Это делает его полезным ингредиентом для увлажняющих и питательных косметических средств.

Биологическая совместимость: агар-агар является натуральным продуктом, получаемым из водорослей, и обладает высокой биологической совместимостью с кожей. Он мягко воздействует на кожу и обычно не вызывает раздражений или аллергических реакций.

Агар-агар содержит полезные компоненты, такие как полисахариды, минералы и витамины, которые могут помочь укрепить и поддержать здоровье кожи. Он способствует улучшению эластичности, упругости и общего состояния кожи. Агар-агар легко интегрируется в различные косметические формулы и может быть использован в различных продуктах для лица, тела и волос. Он также может быть легко кастомизирован с добавлением различных активных ингредиентов или ароматизаторов [117, 118].

Выше упомянуты лишь некоторые преимущества использования агаровых гелей в лечебно-косметической индустрии. Они продолжают активно применяться для разработки и производства качественных и эффективных средств по уходу за кожей [119, 120].

В качестве растворителя используется минеральная вода источника "Коктем", которая по составу является азотной слабоминерализованной щелочной гипертермой (42-44 °С) стабильного хлоридно-сульфатного натриевого состава и обогащена кремниевой кислотой и фтором. Минеральная вода может быть полезна при лечении и профилактике различных заболеваний, включая кожные заболевания, благодаря ее противовоспалительному и успокаивающему действию. Если какое-либо вещество плохо растворяется в данной воде, ее свойства растворимости можно улучшить, добавив небольшое количество обычного спирта или глицерина.

При производстве косметики широко применяются различные виды спиртов, каждый из которых выполняет определенные функции. Так, например, этиловый спирт (этанол) используется как растворитель и растворяющее средство для различных ингредиентов косметических продуктов. Он также может служить консервантом, помогая предотвратить рост бактерий. Глицерин (глицерол) применяется для предотвращения высыхания и замерзания косметических изделий, так как обладает увлажняющими свойствами, помогая удерживать влагу в коже. Бензиловый спирт используется в косметических продуктах как антисептик для предотвращения размножения микроорганизмов. Он может добавляться в кремы, лосьоны и другие продукты для продления их срока годности и безопасности. Полиэтиленгликоль часто применяется в рецептурах зубных паст в качестве пенообразователя и улучшителя консистенции. Он также может использоваться в лосьонах и жирных кремах в качестве альтернативы этанолу и глицерину, помогая сохранить структуру и текстуру продукта.

Эти компоненты играют важную роль в создании эффективных и безопасных косметических формул. Для получения гелевой системы использовалась кипяченая, тщательно отфильтрованная водопроводная вода и минеральная вода источника санатория «Коктем» г. Алматы, обогащенная оксидом кремния и фтором (таблица 1).

Таблица 1 – Физико-химические характеристики воды

Вода	Время УЗО, мин	Показатели свойств	
		pH	Электропроводность, мкСм
Кипяченная	-	7,47	437
	2	7,32	467
Дистил.вода	-	7,53	202
	2	6,15	301
Мин.вода «Коктем»	-	7,83	1680
	2	7,53	1834

Кремниевая составляющая оказывает антитоксическое, седативное, противовоспалительное и анальгезирующее действие, что способствует эффективному лечению различных заболеваний, включая кожные проблемы и травматические повреждения. Наличие фтора эффективно для лечения десен и зубов. Физико-химические характеристики воды водопроводной кипяченной, фильтрованной и минеральной приведены в таблице 2 в исходном состоянии и после УЗО.

Наибольшее количество растворенных в воде элементов присутствует в минеральной воде, наименьшее – в фильтрованной, что отражается соответствующим образом и на значениях электропроводности. Ультразвуковая обработка воды способствует увеличению значений ppm и электропроводности, что может быть связано с разложением частичек различных взвесей и перевода их в раствор под воздействием кавитационного эффекта. Кислотность или щелочность косметических композиций можно регулировать с помощью регуляторов pH. Чтобы продукт оставался стабильным и функциональным, необходимо поддерживать правильный уровень pH [121].

С учетом выше изложенного эксперименты по подготовке коллоидной основы для лечебно-косметических систем проводились с использованием эфира целлюлозы и агар-агара. В качестве спиртовой добавки применялся глицерин. На первом этапе работы варьировалось количество гелеобразующей добавки. В качестве гелеобразующего компонента использовалась эфир целлюлозы, который характеризуется высокими скоростями растворения и получением высоковязких водных растворов с показателями вязкости до 60 Па·с.

При получении гелевых систем на основе эфира целлюлозы прежде всего были рассмотрены свойства гелевой основы с ЭЦ в зависимости от ее состава и

содержания воды, а затем и содержащие глицерин. С увеличением содержания эфира целлюлозы от 0,5 до 5 % снижается pH от 6,47 до 5,69, это связано с тем, что целлюлоза является полимером, который может образовывать гели в водных растворах. При увеличении содержания эфира целлюлозы количество гелей в растворе увеличивается, что приводит к изменению pH. Гели образуются путем образования водородных связей между молекулами целлюлозы и соседними водными молекулами. Это приводит к улучшению удерживающих свойств раствора и уменьшению pH, а электропроводность – от 143 до 848 μS и вязкость геля – от 0,63 до 82,13 Па·с возрастает. Это может быть связано с увеличением концентрации ЭЦ, что приводит к образованию более плотной сети геля и, следовательно, более высокой вязкости. Увеличение электропроводности может быть вызвано наличием электролитов в составе геля или изменением структуры геля сети. Содержание примесей также может возрастать вместе с увеличением содержания эфира целлюлозы, так как повышается плотность геля и увеличивается вероятность улавливания примесей в структуре геля.

В таблице 2 и приведены графические зависимости pH, ppm, вязкости и электропроводности полученных гелей от содержания эфира целлюлозы, которые дают наглядное представление о степени влияния гелеобразователя на состояние системы.

Таблица 2 – Результаты измерения показателей свойств гелевых основ с эфир целлюлозой в зависимости от содержания гелеобразующей добавки

Состав гелевой основы		Показатели свойств		
Эфир целлюлоза, %	Вода, %	pH	Электро-проводность, мкСм	Вязкость, Па·с
0,5	99,5	6,47	143	0,63
1,0	99	6,54	245	4,14
2,0	98	6,12	273	12,18
3,0	97	6,15	614	49,53
4,0	96	6,20	687	55,62
5,0	95	5,69	848	82,13

Эфир целлюлозы присутствует в концентрации от 0,5 до 5,0 %. Вода составляет примерно 75 % общего состава. Концентрация глицерина составляет 20 %. Эти данные отражают изменение свойств гелевой основы в зависимости от концентрации эфира. При увеличении его содержания наблюдается рост вязкости. При введении глицерина электропроводность и вязкость гелевой системы снижаются. При этом важное значение имеет соотношение «вода – целлюлоза – глицерин». Путем вариации составляющих компонентов можно создать систему средней вязкости и высокой электропроводности, что обеспечивает необходимые реологические свойства и высокую активность

данной системы. Данные свидетельствуют о том, что концентрация эфира целлюлозы и глицерина оказывает влияние на реологические свойства целлюлозно-глицериновой основы [122]. Глицерин может служить стабилизатором, помогая сохранить однородность и стабильность гелевой основы. Оптимальная концентрация глицерина может помочь предотвратить отделение фаз, связанное с изменениями температуры или хранения. Значения pH варьируются от 7,3 до 5,8. ppm указывает на содержание некоторых веществ, которые присутствуют в растворе (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели гелевых основ (эфир целлюлозы-глицерин) в зависимости от содержания гелеобразующей добавки

Состав гелевой основы			Показатели свойств		
Эфир целлюлозы, %	Мин. вода, %	Глицерин, %	pH	Электропро-водность, мкСм	Вязкость, Па·с
0,5	79,5	20	7,4	40	0,42
1,0	79		6,8	122	3,18
2,0	78		6,2	420	11,42
3,0	77		5,9	463	45,56
4,0	76		5,8	544	49,55
5,0	75		5,8	748	79,0

Электропроводность показывает, насколько данный раствор способен проводить электрический ток. Значения изменяются от 40 до 748 μS. Вязкость гелевой основы измеряется в Па·с. Значения варьируются от 0,42 до 79,0 Па·с (рисунок 10). При увеличении концентрации эфира целлюлозы формируется более плотная и устойчивая сеть полимерных цепей, что приводит к увеличению вязкости геля. При увеличении концентрации полимера в коллоидной системе увеличивается количество межмолекулярных взаимодействий и трения между молекулами полимера. Это также способствует повышению вязкости. Заполнение пространства между частицами – чем больше концентрация эфира целлюлозы, тем больше полимерных молекул заполняют пространство между частицами растворителя (обычно воды). Это приводит к увеличению сопротивления деформации и, следовательно, к повышению вязкости. Высокая концентрация эфира целлюлозы может привести к образованию геля, который обладает высокой вязкостью за счет своей структуры и взаимодействий между полимерными цепями [123].

Среди важных проблем, требующих решения, выделяются те, что связаны с исследованием устойчивости лекарственных средств при воздействии различных факторов и определением оптимальных сроков их хранения, то есть сроков годности. Критерии стабильности лекарственных средств определяются определёнными характеристиками, соответствие которым гарантирует необходимый уровень качества лекарственных средств. Эффективность и

стабильность при длительном хранении и использовании являются важными качествами лекарственных препаратов [124].

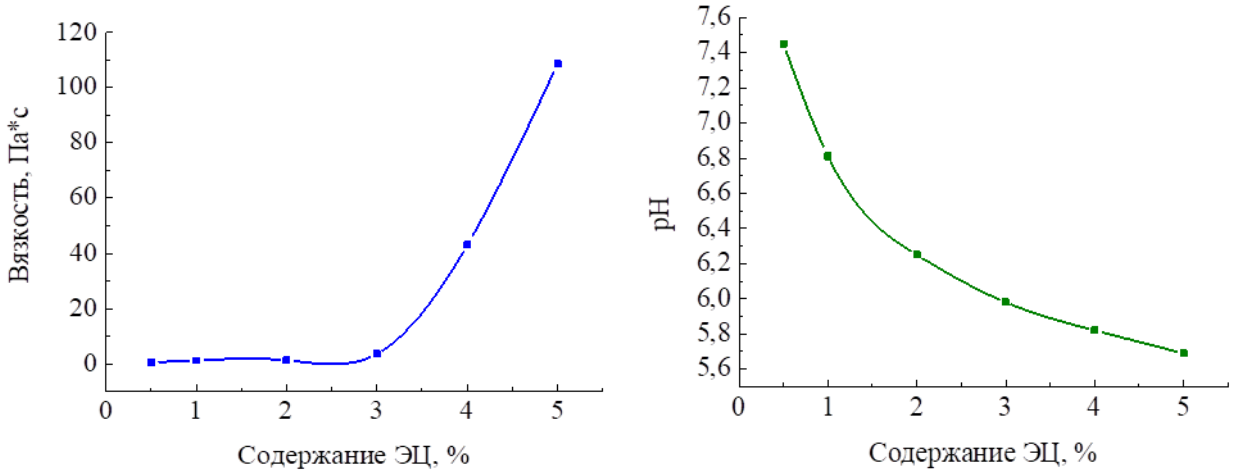


Рисунок 10 – Изменение pH (а) и вязкости (б)
гелей от содержания ЭЦ с глицерином

Существует несколько причин, по которым измерение коллоидной стабильности является важным в косметической промышленности. Косметические продукты, такие как кремы, лосьоны и гели, могут состоять из различных фаз, например, водной и масляной. Коллоидная стабильность помогает предотвратить разделение этих фаз и сохранить однородность продукта. Стабильные коллоидные системы обеспечивают сохранение текстуры, цвета и внешнего вида косметического продукта. Это важно для удобства использования и привлекательности для потребителей.

Если косметический продукт содержит активные ингредиенты, такие как витамины, антиоксиданты или солнцезащитные компоненты, то коллоидная стабильность гарантирует их равномерное распределение в продукте, что, в свою очередь, обеспечивает равномерное действие на кожу или волосы.

Стабильные коллоидные системы могут быть более эффективными, так как обеспечивают равномерное распределение активных компонентов на поверхности кожи, что способствует лучшему впитыванию и действию продукта [125, 126]. Связи с этим проводилось измерение коллоидной стабильности в косметике, необходимое для обеспечения качества и эффективности продукта, а также для удовлетворения потребностей потребителей, так как коллоидная стабильность в косметике измеряется с целью оценки способности продукта сохранять однородное распределение его компонентов во времени и при изменяющихся условиях. В случае косметических гелей, эмульсий, суспензий и других коллоидных систем, стабильность играет ключевую роль в их эффективности и долговечности.

Стабильность гелей определяются их коллоидной стабильностью. В данном случае гели с концентрациями эфира целлюлозы

1 % и 2 % обладают стабильностью, в то время как при концентрациях 0,5 %, 4 % и 5 % коллоидная стабильность не поддерживается.

Показатель концентрации водородных ионов (pH): pH геля остается примерно на одном уровне как сразу после приготовления, так и в процессе хранения. Это указывает на стабильность pH геля во времени. Гели с концентрациями эфира целлюлозы 1 % и 2 % стабильны в течение 6 месяцев хранения при температуре от ±20 °C до ±22 °C (таблица 4).

Таблица 4 – Данные по результатам испытания стабильности гелевых основ с различным содержанием эфира целлюлозы (УЗО – 20 мин.)

Гелевая основа, Эфир целлюлозы, %	Показатель концентрации водородных ионов, PH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности	Показатель концентрации водородных ионов, PH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности
	Сразу после приготовления					
	до ультразвуковой обработки			после ультразвуковой обработки		
0,5	7,3±0,1	0,42±0,6	нестабильн.	7,2±0,3	0,38±0,7	нестабильн.
1	6,8±0,2	3,18±0,4	стабильный	6,8±0,2	3,12±0,6	стабильный
2	6,2±0,1	11,42±0,4	стабильный	6,2±0,1	11,24±0,5	стабильный
4	5,9±0,1	49,55±1,8	нестабильн.	5,9±0,2	41,63±1,2	нестабильн.
5	5,8±0,2	79,0±1,1	нестабильн.	5,8±0,1	72,0±1,4	нестабильн.
Через 1 месяц хранения				Через 2 месяца хранения		
1	6,8±0,1	2,15±0,3	стабильный	6,9±0,1	2,16±0,2	стабильный
2	6,2±0,2	11,32±0,4	стабильный	6,2±0,3	11,29±0,2	стабильный
Через 3 месяца хранения				Через 6 месяца хранения		
1	6,8±0,1	2,16±0,3	стабильный	6,9±0,1	2,16±0,2	стабильный
2	6,2±0,1	11,30±0,3	стабильный	6,2±0,1	11,30±0,4	стабильный
Примечание: температура хранения (±20, ±22 ^{0}C)						

Итак, для обеспечения стабильности геля рекомендуется использовать концентрации эфира целлюлозы 1 % или 2 % и хранить при указанных температурных условиях.

Из предоставленных данных следующие результаты отражают изменения в указанных параметрах в зависимости от концентрации эфира целлюлозы и времени хранения, что позволяет оценить стабильность и качество гелевой основы в различных условиях.

Результаты исследований гелевой основы предоставляют ценную информацию для дальнейшего изучения и оптимизации состава и свойств лечебно-косметических препаратов, основанных на такой гелевой основе.

При использовании эфира целлюлозы содержание ее для получения мягких гелей ограничивается 1-2 %, а при большем процентном содержании формируются гели более вязкой консистенции. Изменение вязкости эфира

целлюлозы в смеси с глицерином и мин. водой источника «Коктем» от времени воздействия ультразвуковой обработки можно увидеть, что вязкость гелевой системы стабилизируется с 20 минут (рисунок 11).

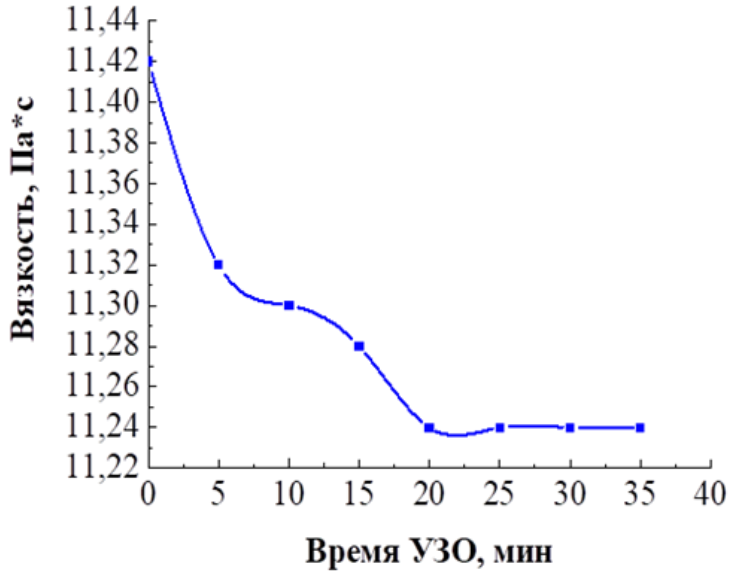


Рисунок 11 – Изменение вязкости эфир целлюлозы в смеси с глицерином и мин.водой источника «Коктем» от времени воздействия УЗО

При этом наблюдается незначительное снижение pH, но существенное изменение электропроводности и вязкости композиции разрежения акустической волны в жидкости, и возникает зазор в виде полости, заполненной насыщенным паром жидкости. В условиях сжатия фазы под воздействием повышенного давления и силы поверхностного натяжения происходит сжатие полости, в результате чего пар конденсируется на границе раздела фаз. Растворенный в жидкости газ диффундирует через стенки полости, которая затем подвергается сильному адиабатическому сжатию [127].

В момент коллапса пузырька в жидкости происходит существенное увеличение давления и температуры газа внутри пузырька. Исследования показывают, что давление внутри пузырька в момент коллапса может достигать значений до 100 МПа. Во время коллапсирования пузырька, происходит сферический удар, и это сопровождается образованием ультразвуковой волны, которая распространяется в окружающей среде. Данная быстро затухающая волна называется ультразвуковой кавитацией. Ультразвуковая кавитация может вызывать различные явления, такие как образование и схлопывание кавитационных пузырьков. Кавитационные пузырьки образуются в областях, где давление достаточно низкое, а напряжение достаточно высокое. Эти пузырьки пульсируют, изменяя свой размер со временем. Во время схлопывания кавитационных пузырьков происходит высвобождение энергии, а также формирование акустических токов [128].

В фазе взрыва пузырьков также происходит формирование потоков в жидкости, скорость которых достигает 150 м/с. Эти процессы приводят к изменению состояния и структуры жидкой среды, в которой распространяется ультразвуковая волна [129].

Свойства гелевой системы могут быть связаны с изменением ее структуры под воздействием ультразвука. Ультразвуковая обработка может приводить к различным структурным изменениям, которые влияют на свойства геля.

Один из эффектов ультразвука в гелях – это повышение дисперсности или распределения частиц или фрагментов в системе. Ультразвуковые волны создают колебания и турбулентные потоки, которые могут помочь разбить и равномерно распределить частицы в геле. Это может привести к более однородной и стабильной структуре геля.

Кроме того, ультразвуковая обработка может изменять конфигурацию фрагментов и их текстурированность в геле. Ультразвуковые волны оказывают механическое воздействие на гель, изменяя его структуру и форму. Это может приводить к улучшению текстуры геля и созданию более сложных микроструктур, что влияет на его реологические свойства.

Ультразвуковая обработка может быть эффективным методом для изменения структуры гелевых систем и улучшения их свойств. Это может быть полезно для различных приложений, включая лечебно-косметическую индустрию, где нужны определенные текстурные и структурно-механические характеристики геля. Ультразвуковая обработка позволяет управляемо воздействовать на систему и изменить ее структуру и реологические свойства с целью получения нужной консистенции и комплекса свойств. Это важно при создании косметических и фармацевтических препаратов, где требуется определенная консистенция и качество продукта для его конкретного назначения и эффективности [130].

Таким образом, для приготовления гелевой основы нанокомпозитного препарата оптимальное содержание гелеобразователей – эфир целлюлозы (2 %) в смеси с глицерином 20 % и мин. водой источника «Коктем» после ультразвуковой обработки в течение 20 минут, при котором гелевые основы показывает стабильность значений pH и вязкости после 1-6 месяца хранения. Использованием эфира целлюлозы в гелевых композициях может обеспечить вязкоупругие свойства и стабильную структуру, а ультразвуковая обработка является дополнительным методом для оптимизации и управления этими свойствами. Такой подход позволяет создавать основы для препаратов с желаемыми консистенцией, текучестью, устойчивостью и другими свойствами, которые необходимы для их эффективного использования и соответствия стандартам качества.

Оптимизация гелевых композиций с использованием эфира целлюлозы и ультразвуковой обработки может быть важным шагом в разработке косметических и фармацевтических продуктов с оптимальными свойствами и потенциалом для достижения успеха на рынке.

На следующем этапе работы были приготовлены коллоидные системы, в которых в качестве гелеобразующего компонента использовался агар-агар, процентное содержание которого изменялось от 2 до 15 % (таблица 4). При получении гелевых систем на основе агар-агара прежде всего были рассмотрены водные растворы, а затем и содержащие глицерин. Концентрация растворов воды была выбрана на основе литературных данных о концентрации агар-агара, которая обеспечивает устойчивое образование геля при комнатной температуре [131]. Исследования проводились в диапазоне концентраций агар-агара 2–15 %. После гелеобразования все полученные образцы находились в стационарном состоянии, для того чтобы предотвратить в ней виброкинетический эффект. Таким образом, концентрация агар-агара варьирует от 2 % до 15 %. Вода составляет примерно 85-98 % общего состава, в зависимости от концентрации агар-агара. Значения pH образцов гелевой основы составляют от 5,57 до 6,97, указывая на слабокислую или близкую к ней среду. Электропроводность меняется от 74 до 246 μS, отмечая различные уровни проводимости гелевой системы. Вязкость гелевой основы измеряется в Па·с. Значения изменяются от 0,12 до 58,06 Па·с, при этом вязкость растет с увеличением концентрации агар-агара (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты измерения показателей свойств гелевой основы на воде с агар-агаром в зависимости от соотношения компонентов систем

Состав гелевой основы		Показатели свойств		
Агар-агар, %	Вода, %	pH	Электро-проводность, мкСм	Вязкость, Па·с
2,0	98	6,97	74	0,12
4,0	96	6,48	127	0,31
5,0	95	6,32	139	0,63
6,0	94	6,20	158	0,97
7,0	93	6,08	168	1,27
8,0	92	6,02	191	1,61
10	90	5,93	225	2,34
15	85	5.57	246	58.06

Данные показывают, что концентрация агар-агара влияет на реологические свойства гелевой основы. Увеличение концентрации агар-агара приводит к увеличению вязкости и электропроводности геля. Это может быть связано с образованием более плотной и стабильной гелеобразной структуры при более высокой концентрации агар-агара. Это может быть связано с увеличением концентрации ионов в растворе в результате добавления агар-агара. Мягкие гели обычно имеют низкую вязкость, что делает их легкими для

нанесения и распределения на коже. Результаты проведенных измерений представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты измерения показателей свойств гелевых основ с агар-агар в зависимости от соотношения компонент системы через сутки

Состав гелевой основы		Показатели свойств		
Агар-агар, %	Вода, %	pH	Электро-проводность, мкСм	Вязкость, Па·с
2,0	98	6,50	69	0,31
4,0	96	6,47	112	0,63
5,0	95	6,29	129	0,97
6,0	94	6,19	140	1,27
7,0	93	6,03	157	1,75
8,0	92	6,00	171	2,25
10	90	5,89	182	3,05

Мягкая гелевая основа формируется при содержании агар-агара до 10%. При более 10% вязкость резко возрастает.

Отличительной особенностью системы с агар-агар является снижение водородного потенциала с увеличением содержания гелеобразователя и относительно невысокие значения электропроводности, и непрерывная среда, в которой более или менее свободно могут передвигаться ионы различных электролитов.

С увеличением содержания агар-агара вязкость повышается до 58.06, электропроводность до 182 и содержание растворенных в воде элементов до 121, а значения pH снижаются до 5,89.

Резкое повышение вязкости происходит при содержании агар-агара более 10%. Переменные значения вязкости являются следствием возникновения и разрушения структуры. Возрастание вязкости косвенно свидетельствует о дальнейшем структурировании системы, возможно, за счет усиления сцепления в контактах между частицами, это нежелательно.

Поэтому в данной работе будет рассматриваться только мягкие гелевые основы, содержащие не более 10 % агар-агара. Для оценки структурной целостности приготовленных растворов мы провели измерения их вязкости (то есть реологических характеристик) сразу после приготовления и охлаждения, а затем повторно через сутки.

Кривые, приведенные на рисунке 12, свидетельствуют о том, что в течение суток происходит повышение и стабилизация значений вязкости, т.е. идет процесс вызревания геля.

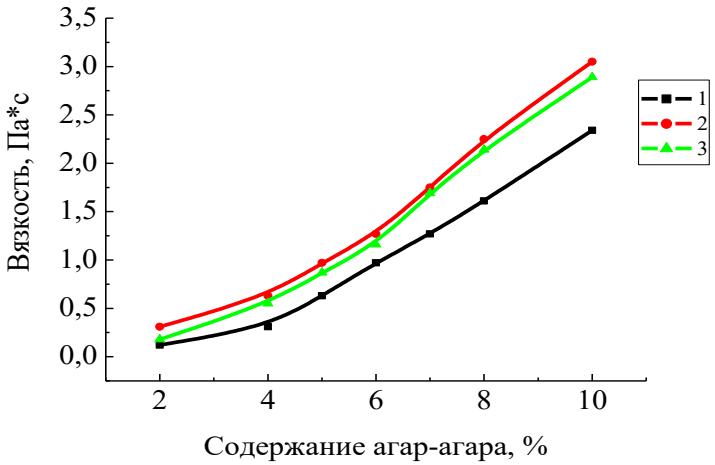


Рисунок 12 – Изменение вязкости гелевой системы от содержания агар-агара после приготовления (1), через сутки выдержки (2) и после УЗО (3)

Последующая ультразвуковая обработка (УЗО) приготовленных на воде гелей практически не влияет на их вязкость. Исходя из полученных результатов, можно предположить о характере процессов формирования структуры геля. При низких концентрациях агар-агара вероятно, что основное количество межмолекулярных связей происходит между агар-агаром и водой, в то время как взаимодействие между молекулами воды играет незначительную роль в реологических свойствах раствора из-за большого расстояния между молекулами.

С увеличением концентрации агар-агара появляется больше связей между молекулами агар-агара, при этом часть связей может осуществляться через молекулы воды. Затем количество таких связей через воду уменьшается, а количество связей агар-агара увеличивается непропорционально из-за пространственных ограничений.

При введении в гелевую основу с агар-агаром глицерина характеристики системы изменяются. С увеличением содержания глицерина в системе от 5 до 30% электропроводность композиции снижается, а водородный показатель растет. Вязкость снижается только до 20% глицерина, при введении 30% глицерина происходит незначительное повышение и стабилизация значений вязкости. Причем чем больше содержание гелеобразователя, т.е. агар-агара, эта закономерность проявляется ярче.

Последующая выдержка полученных гелевых композиций обеспечивает вызревание системы, а ультразвуковая обработка способствует некоторому снижению и стабилизации ее показателей по вязкости.

Чем больше содержание глицерина, тем нагляднее эффект снижения и стабилизации показателей вязкости системы. Наиболее наглядно это проявляется для композиций, содержащих 4-6 % агар-агара при любом количестве глицерина в системе [132]. Следовательно, такие композиции наиболее перспективны для получения кремов лечебно-косметического назначения.

Влияние УЗО на вязкость, т.е. реологические характеристики во многом определяются содержанием глицерина в полученных композициях (рисунок 13).

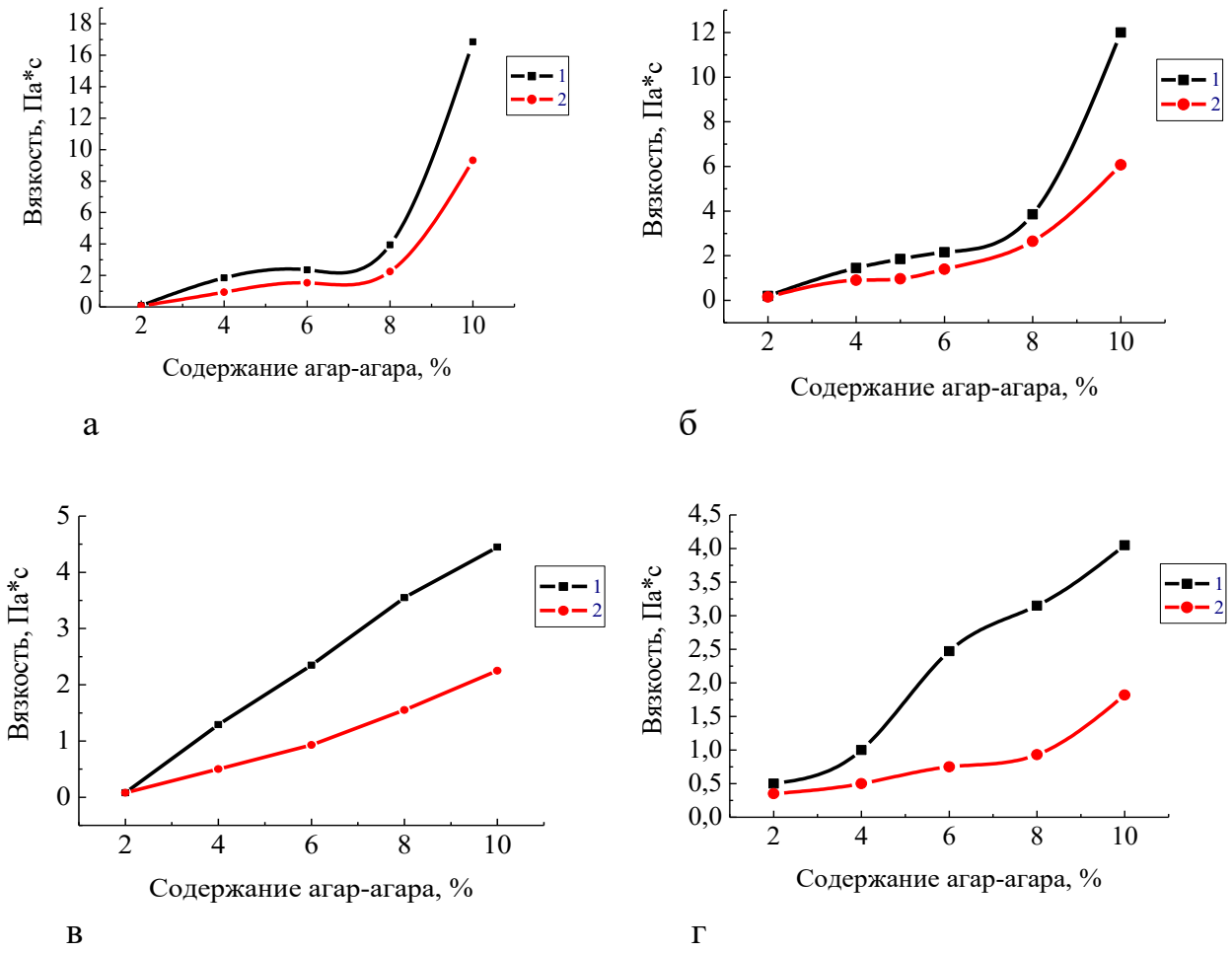


Рисунок 13 – Изменение вязкости гелевой системы на водно-глицериновой основе, содержащей глицерина 5(а), 10(б), 20(в) и 30% (г), от содержания агар-агара через сутки после приготовления (1) и после УЗО (2) [132, с. 73]

Из полученных данных следует отметить, снижение вязкости и стабилизация ее значений после ультразвуковой обработки могут быть связаны с разрушением или изменением структуры геля под воздействием ультразвуковых волн. Это может привести к уменьшению вязкости и изменению реологических характеристик системы. Опрессовка гелевых систем в дистиллированной воде в квитанционной установке ультразвуком может способствовать дезинфекции воды и всех находящихся в ней веществ.

Ультразвуковые волны создают механическое воздействие на жидкость, что может уничтожить или инактивировать микроорганизмы и микробные загрязнения в воде. Это может быть важным аспектом в случае использования гелевых систем в лечебных и косметических процедурах, где требуются чистота и дезинфекция рабочей среды и инструментов. Также это может

повысить долговременную стабильность и надежность раствора, предотвращая рост микроорганизмов или изменение его состава.

Полученные результаты свидетельствую о том, что для приготовления гелевой основы нанокомпозитного препарата оптимальное содержание гелеобразователей составляет: агар-агар (4-6 %) в смеси с глицерином (20 %) и мин. водой источника «Коктем», после ультразвуковой обработки в течение 20 минут, при котором гелевые основы показывают стабильность значений pH и вязкости после 1-6 месяцев хранения (таблица 7).

Таблица 7 – Данные по результатам испытания стабильности гелевых основ с различным содержанием агар-агара (УЗО – 20 мин.)

Гелевая основа, Агар-агар, %	Показатель концентрации водородных ионов, PH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности	Показатель концентрации водородных ионов, PH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности
	до ультразвуковой обработки			после ультразвуковой обработки		
	на момент приготовления					
2,0	6,9±0,1	0,08±0,6	нестабильн.	6,7±0,3	0,07±0,7	нестабильн.
4,0	6,4±0,2	1,29±0,4	стабильный	6,5±0,2	1,27±0,6	стабильный
6,0	6,2±0,1	2,35±0,4	стабильный	6,3±0,1	2,32±0,5	стабильный
8,0	5,0±0,1	42,1±1,8	нестабильн.	5,1±0,2	41,5±1,2	нестабильн.
10	4,8±0,2	59,0±1,1	нестабильн.	4,9±0,1	5,70±1,4	нестабильн.
через 1 месяц хранения				через 2 месяца хранения		
4,0	6,1±0,1	1,31±0,3	стабильный	6,1±0,1	1,28±0,2	стабильный
6,0	5,9±0,2	2,92±0,4	стабильный	5,8±0,3	2,90±0,2	стабильный
через 3 месяца хранения				через 6 месяц хранения		
4,0	6,2±0,1	1,92±0,3	стабильный	6,1±0,1	1,90±0,3	стабильный
6,0	5,9±0,1	2,91±0,3	стабильный	5,9±0,1	2,90±0,4	стабильный
Примечание: температура хранения (±20, ±22^{0}C)						

Стабильность гелевых систем изучали в режиме реального времени [133]. Проанализировано влияние вводимой в гелевую среду добавки глицерина на устойчивость и реологические характеристики в зависимости от компонент системы. Оценено стабилизирующее действие УЗО.

На рисунке 14 можно увидеть гелевые системы на основе агар-агар, которые были обработаны ультразвуком и выдержаны в течение месяца при комнатной температуре. Прозрачность гелевой композиции после УЗО говорит о том, что произошли микроструктурные изменения в системе. Это свидетельствует о том, что УЗО обеспечивает устойчивую консервацию гелевой системы, сохраняя ее биостабильность.



а б

а – исходное состояние, б – обработанное ультразвуком

Рисунок 14 – Внешний вид образцов исходного состояния и после 30 суток хранения, полученных на 6-х % на основе агар-агара и после УЗО

Определена зона стабильных реологических характеристик – при содержании глицерина в гелевой среде от 5 до 30 % масс. Таким образом, возможен сравнительный анализ и ввод в состав композиций ингредиентов с заданными свойствами и наполнителей. Это наблюдается для разных концентраций совершенно индивидуально. Гидрофильные полимерные гели широко используются для создания мягких лекарственных форм благодаря их ряду преимуществ. Так, высокая вязкость при низких концентрациях гелеобразователя способствует эффективному проникновению, биодоступности и значительной биоадгезии. Эти гели также обеспечивают пролонгированный эффект, не вызывают раздражения и характеризуются биосовместимостью с различными классами лекарственных веществ.

Таким образом, при исследованиях реологических свойств гелевых композиций с агар-агар для лечебно-косметических препаратов нами были установлены оптимальные консистенции (4-6 % агар-агара) получения кремовой основы с использованием гелевых композиций агар-агара. Учитывая эти характеристики, можно создать мягкий гель, который будет приятным в использовании и эффективным для увлажнения и ухода за кожей.

Это свидетельствует о потенциале использования таких композиций при разработке лечебно-косметических препаратов в виде кремов. Работа вносит вклад в разработку новых косметических формул и предоставляет перспективы использования гелевых композиций с агар-агаром в лечебно-косметических препаратах.

3.1.2 Разработка составов смеси «коллоидная основа – порошки наполнителей» и оптимальных режимов ультразвуковой обработки (УЗО)

На следующем этапе исследований были получены смеси коллоидной основы с наполнителем из риса «Ак-Маржан». Нерастворимые наполнители

имеют высокую дисперсность (более 100 нм) и не растворяются в воде. Они могут вызывать механическое раздражение кожи, закупоривать протоки желез и нарушать естественные функции кожи. Если частицы абразивов имеют более высокую степень дисперсности, их способность проникать и воздействовать на кожу значительно возрастает. Однако это может быть нежелательно для косметических средств, содержащих наполнители на основе солей тяжелых металлов, поскольку они реактивны и могут вызывать серьезные побочные эффекты для организма в целом.

Степень дисперсности частиц фазы является важным фактором для обеспечения физической стабильности суспензий. Суспензии, будучи потенциально неустойчивыми гетерогенными дисперсными системами, подвержены седиментации – оседанию частиц фазы под действием гравитационной силы.

Для повышения вязкости дисперсионной среды используют загущающие добавки, выбор которых зависит от природы среды. Для гидрофильных сред наиболее подходят загустители гидрофильной природы, такие как производные целлюлозы, агар-агар. Эти загустители обеспечивают "коллоидную защиту" частиц дисперсионной фазы. Также вязкость и стабильность такой системы можно повысить путем добавления неводных растворителей, таких как глицерин. Эти растворители также способствуют лучшему суспендированию частиц [134].

После того, как были выбраны наиболее подходящие вязкостные составы гелевой основы, в каждый из них был добавлен наполнитель из риса «Ак-Маржан», поскольку диоксид кремния присутствует в рисе. Рис является одним из самых популярных злаковых культур, особенно в Азии. Его используют и в пищу, и для лечения и приготовления косметических средств. Рис содержит множество минеральных веществ и витаминов, таких как кремний, марганец, фосфор, цинк и другие элементы. Из Японии, Кореи, Китая и других стран до нас дошли рецепты для приготовления масок для лица на основе риса, которые придавали гладкость и упругость коже, осветляли и разглаживали морщины. Витамины В и РР, содержащиеся в рисе, способствуют повышению тонуса кожи. Полисахариды и аминокислоты в рисе действуют на кожу как природный коллаген, а витамины Е и Н и аминокислоты улучшают кровообращение и омолаживают кожу на клеточном уровне, стимулируя регенерацию тканей.

Рис также ускоряет процессы метаболизма в клетках эпидермиса и стимулирует регенерацию тканей. Растительные жиры в рисе стимулируют выработку собственного коллагена, а содержащийся в нем калий глубоко увлажняет кожу, удерживая влагу в клетках. Маски, мази или кремы из риса снимают раздражение и воспаление кожи. Биотин, содержащийся в рисе, активирует выработку коллагена и необходимых ферментов, что способствует омоложению кожи, и подтягивает овал лица. Рис делает кожу матовой, очищая ее от излишнего жира и устраняя черные точки. Кроме того, благодаря своей способности легко удалять посторонние примеси из-за содержания минеральных веществ и витаминов, таких как кремний, марганец, фосфор, цинк

и другие элементы, рис может быть использован как эффективный наполнитель в производстве косметических и бытовых химических продуктов, что позволяет снизить расходы на их производство [135, 136].

3.1.3 Исследование дисперсности и морфологии частиц риса «Ак-Маржан» после механохимической обработки (МХО) и ультразвуковой обработки (УЗО)

В исследовании использовался рис «Ак-Маржан» в качестве наполнителя. Для получения порошкового наполнителя в высокодисперсном активном состоянии он прошел процесс измельчения в шаровой мельнице при изменении времени обработки, типа и количества модифицирующих добавок. Время механохимической обработки (МХО) варьировалось до 20 минут. В качестве модификаторов использовался водный раствор этилового спирта, способствующий измельчению и изменению структуры поверхностного слоя частиц. При погружении частиц риса «Ак-Маржан» в водный раствор этилового спирта молекулы спирта начинают взаимодействовать с поверхностью частиц. Этиловый спирт обладает свойствами, которые снижают поверхностное натяжение воды, это позволяет спирту проникать в микропоры и на поверхность частиц более эффективно, чем вода. Молекулы спирта адсорбируются на поверхности частиц риса благодаря Ван-дер-ваальсовым силам и водородным связям. Спирт может проникать в микропоры и межчастичные пространства, покрывая поверхность частиц тонким слоем. Присутствие спирта может изменять физико-химические свойства поверхностного слоя частиц, способствуя их диспергированию и предотвращая агломерацию. В процессе механохимической обработки в шаровой мельнице адсорбированные молекулы спирта помогают разрывать межчастичные связи, способствуя дальнейшему измельчению и диспергированию частиц до наномасштабного уровня (рисунок 15).

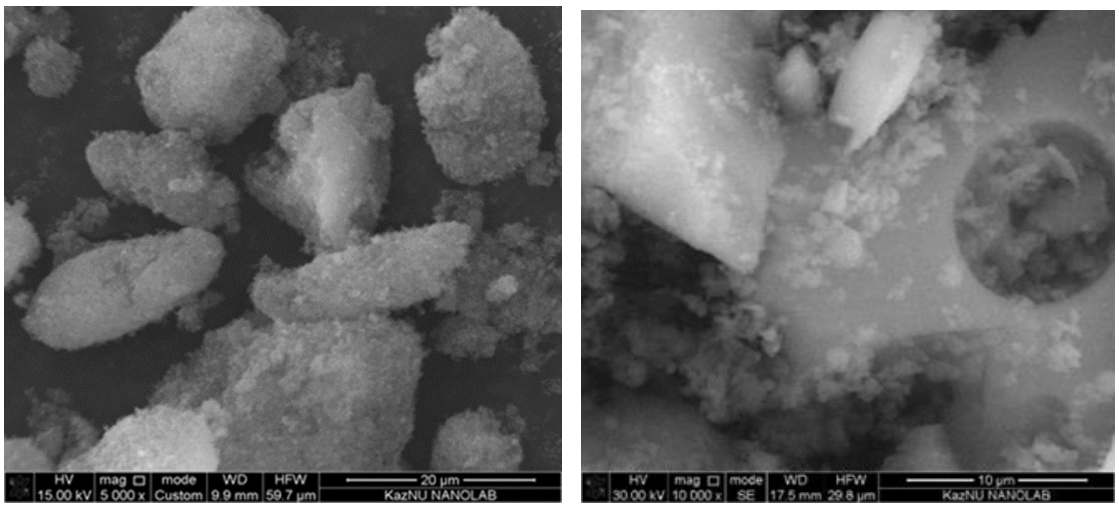
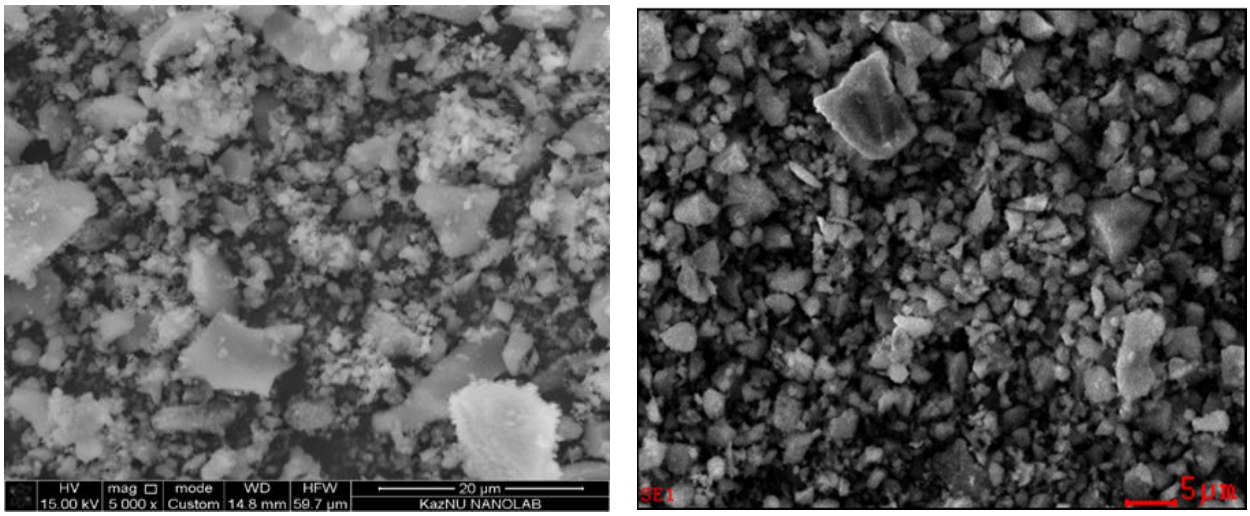


Рисунок 16 – Электронно-микроскопические снимки исходных частиц наполнителя – риса «Ак-Маржан» при увеличении (а) х5000, (б) х10000

Эти результаты указывают на изменения в морфологии и структуре клеточных стенок риса после механической и ультразвуковой обработки. Морфологическую структуру наполнителя исследовали при увеличении от x5000 до x30000; Исследование морфологической структуры является важным шагом для понимания изменений, происходящих с материалом в результате обработки, и может быть полезным для оптимизации процессов и разработки новых методов обработки для достижения желаемых свойств риса и его применения в качестве наполнителя.

При более продолжительной обработке в присутствии водного раствора этилового спирта происходит движение в двух направлениях: с одной стороны, формируются более дисперсные частицы, а с другой стороны, происходит агломерация частиц в комплексы с высокой удельной поверхностью (рисунок 17).



а – 10 минут МХО, б – 20 минут МХО

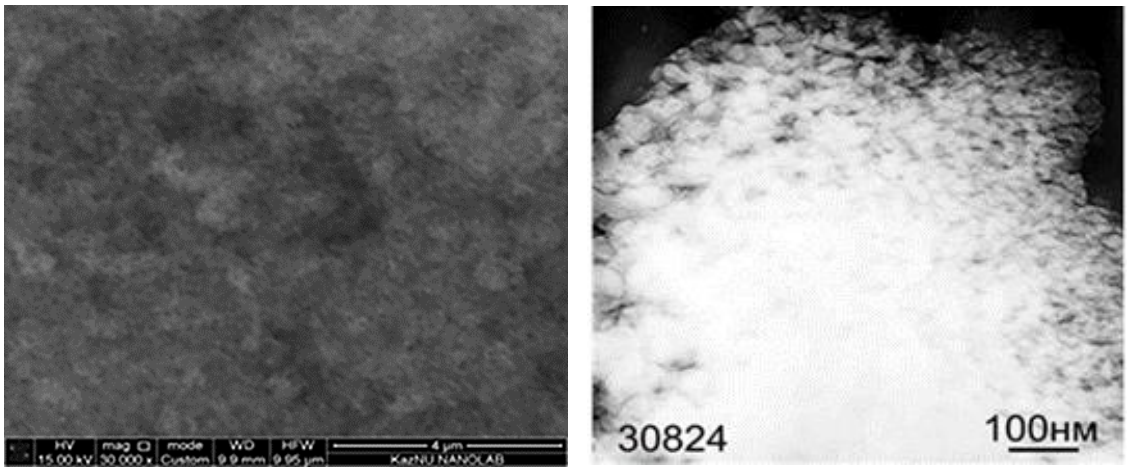
Рисунок 17 – Электронно-микроскопические снимки частиц наполнителя – риса «Ак-Маржан» после механохимической обработки в шаровой мельнице

Основная часть частиц порошка после МХО имеет размер от 5 микрометров и менее. С увеличением продолжительности обработки доля высокодисперсной фракции увеличивается, делая порошок более однородным по дисперсности. Были проведены исследования морфологической структуры измельченного риса после 20 минут механической обработки (МХО) и 20 минут ультразвуковой обработки (УЗО). Результаты, полученные при использовании сканирующего электронного микроскопа (СЭМ), показывают следующие характеристики морфологической структуры риса. В исходном состоянии порошковые частицы имеют рыхлую пористую структуру. В процессе механохимической обработки (МХО) происходит раздробление частиц, что приводит к образованию микронных частиц (преимущественно от

10 до 100 микрометров), мелких зернистых агрегатов и агрегатов, состоящих из пленочных формирований и округлых частиц.

Дальнейшая обработка порошка-наполнителя после механохимической обработки риса «Ак-Маржан» заключалась в подвержении ультразвуковой обработке, что способствовало дополнительному измельчению частиц. Во время ультразвуковой обработки в водной среде риса «Ак-Маржан» происходит эрозия поверхности частиц, откалывание и разрушение их до более мелких размеров. Характер и степень разрушения зависят от времени обработки и состава водной среды. Важно отметить, что во всех случаях после ультразвуковой обработки частицы сохраняют рыхлую поверхность, что способствует повышению их адсорбционной способности.

Последущая ультразвуковая обработка частиц наполнителя приводит к уменьшению размера порошков до 100-200 нм. Размер частиц порошка после обработки приведены в результатах электронно-микроскопического анализа на сканирующем электронном микроскопе (рисунок 18).



а б

а – 5 мин., б – 10 мин.

Рисунок 18 – ПЭМ наполнителя – риса «Ак-Маржан» после МХО и после УЗО

Эти наблюдения позволяют лучше понять процессы, происходящие при МХО и УЗО порошка из риса «Ак-Маржан». Изменение дисперсности и морфологии частиц указывает на эффективность процессов обработки в получении более мелких и однородных частиц [137]. Полученные результаты могут иметь практическое значение для улучшения свойств порошка измельченного риса и его использования в качестве наполнителя.

При этом, обработанный материал сохраняет высокую степень чистоты. Спектральный анализ показал отсутствие загрязняющих элементов после УЗО в составе диспергированного порошка (рисунок 19). Проведенный анализ образца позволил получить информацию о наличии и содержании в составе «Ак-Маржан» диоксида кремния.

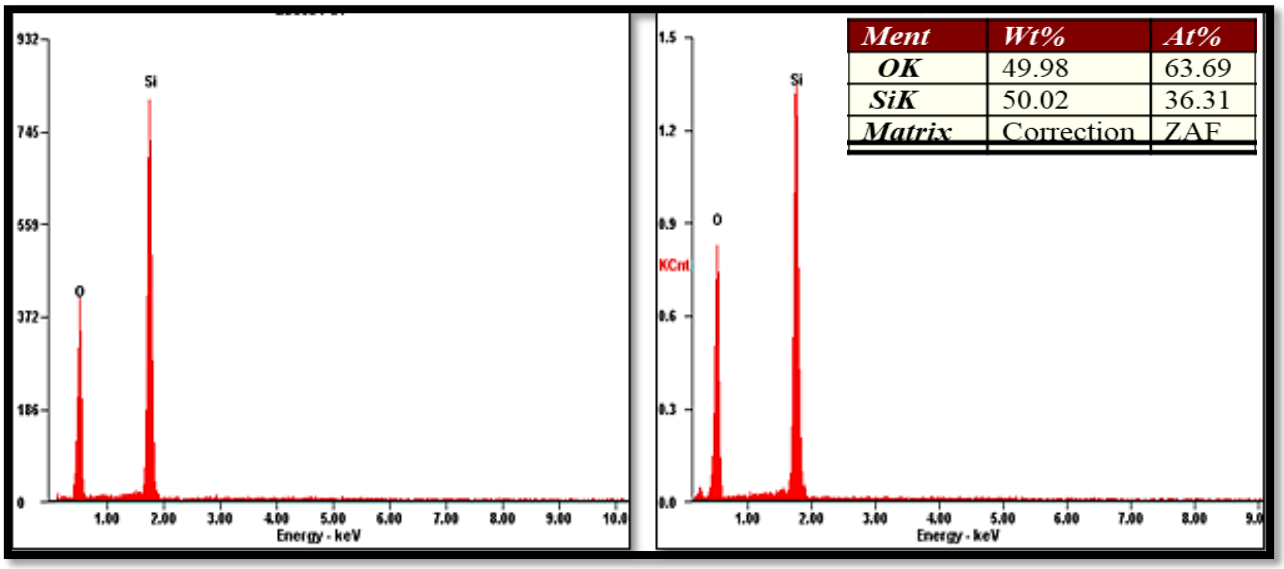


Рисунок 19 – Результаты спектрального анализа на СЭМ измельченного риса после УЗО

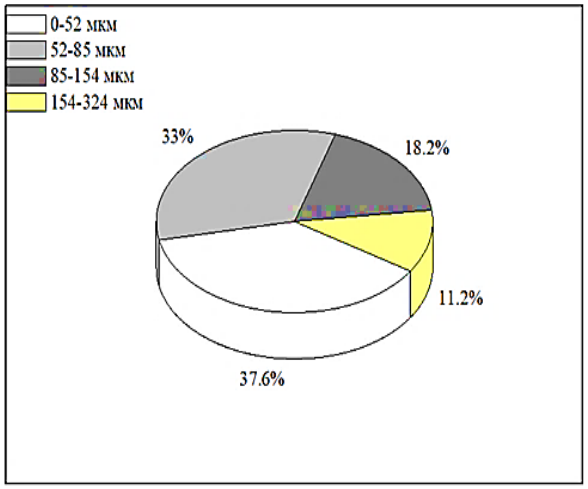
Также проводилась оценка распределения размеров частиц риса «Ак-Маржан» с использованием поляризационного микроскопа. Результаты показали, что размеры исходных частиц варьировались от 50 до 350 мкм.

Затем был проведен эксперимент по обработке риса «Ак-Маржан» в шаровой мельнице с добавлением 40% водного раствора этилового спирта. Этот процесс привел к значительной доле порошка, представленной частицами размером до 5 мкм. Однако точность оценки дисперсности была ограничена разрешающей способностью микроскопа, использованного для измерений.

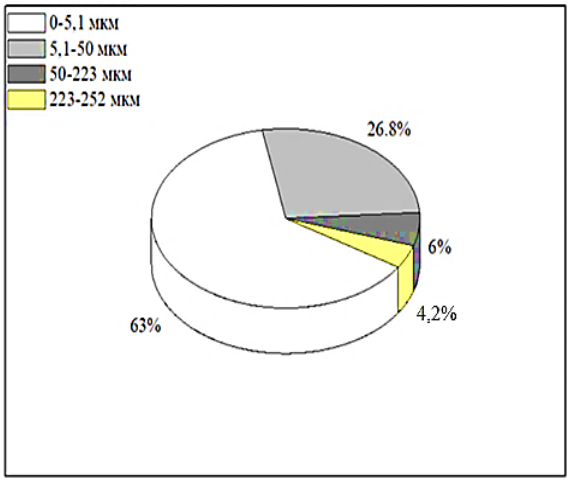
После этого порошок риса «Ак-Маржан» подвергался обработке ультразвуком в дистиллированной воде, что привело к увеличению степени дисперсии материала. Чем дольше продолжалась обработка ультразвуком, тем выше становилась степень дисперсии порошка.

Добавление этилового спирта в дистиллированную воду привело к уменьшению доли высокодисперсной фракции до 83,1 %. Этот эффект связан не только с ухудшением процесса диспергации из-за кавитационного эффекта, который зависит от вязкости среды обработки, но и с формированием на поверхности частиц модифицированного слоя, который капсулирует их в плотную оболочку [138].

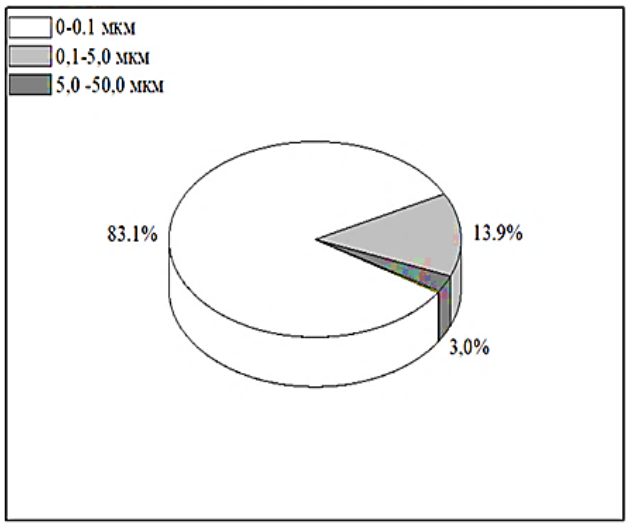
Последующая ультразвуковая обработка порошка из риса «Ак-Маржан» после механохимической обработки проявила наиболее яркий эффект диспергации. 83,1 % порошка представлен частицами размером до 0,1 мкм (рисунок 20).



а



б



в

а – исходные частицы, б – после 20 мин. МХО, в – после МХО 20 мин +УЗО 20 мин.

Рисунок 20 – Гистограммы распределения частиц наполнителя – риса «Ак-Маржан»

Таким образом, проведенные методы обработки (механохимическая и ультразвуковая) способствуют уменьшению размеров и увеличению дисперсности частиц риса «Ак-Маржан», что может быть важно для оптимизации их свойств в различных промышленных и научных приложениях, таких как фармацевтика и косметика.

Согласно результатам исследования, полученный наполнитель из риса «Ак-Маржан» после комплексной механохимической и ультразвуковой обработки содержит частицы размером 10-50 нм (рисунок 21).

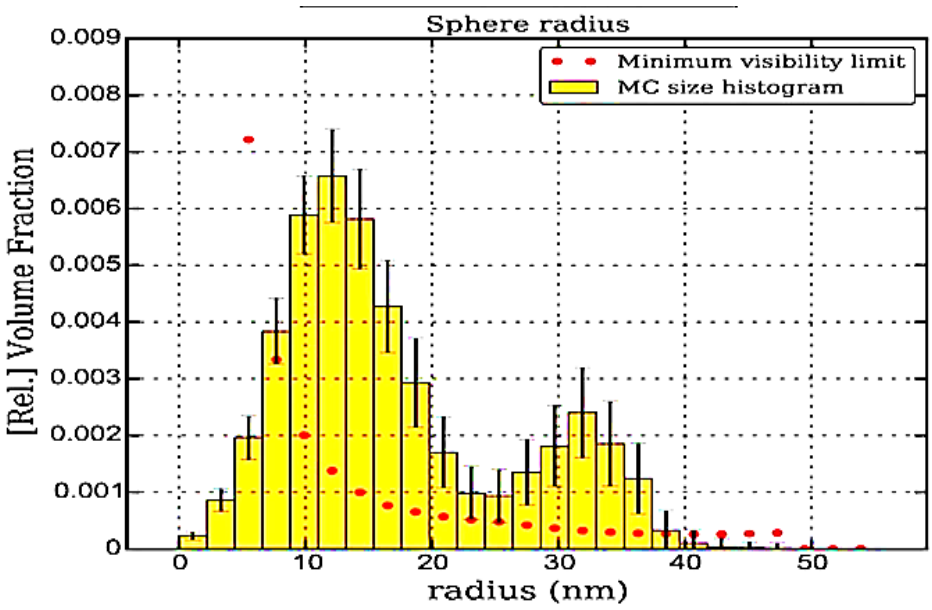


Рисунок 21 – Распределение наноразмерных частиц наполнителя – риса «Ак-Маржан» методом малоуглового рентгеновского рассеяния

Затем полученный наноразмерный наполнитель вводится в гелевую основу, и система подвергается ультразвуковой обработке в течение 10 минут. Это способствует более равномерному распределению и структурированию указанных наполнителей в составе нанокосметических препаратов.

Такие процессы обработки позволяют получить более мелкие и дисперсные частицы риса «Ак-Маржан», что может быть важно для их использования в качестве наполнителей в нанокосметических продуктах. Мелкие частицы обладают большей поверхностной активностью и способствуют равномерному распределению компонентов в косметических формулах, что улучшает их эффективность и стабильность.

3.2 Подготовка смесей «коллоидная основа – порошки наполнителей»

На следующем этапе исследований были получены смеси коллоидной основы с наполнителем, в качестве которого использовался рис «Ак-Маржан», подвергнутый механохимической обработке (МХО) и ультразвуковой обработке (УЗО). Эти обработанные формы риса «Ак-Маржан» были использованы в качестве наполнителя для коллоидной основы. Механохимическая обработка и ультразвуковая обработка привели к уменьшению размеров частиц риса и улучшению их дисперсности, что может способствовать лучшему взаимодействию и равномерному распределению рисового наполнителя в коллоидной матрице.

Данные исследования позволяют оценить эффективность обработки риса «Ак-Маржан» и их потенциал в качестве функционального наполнителя в коллоидных системах, таких как косметические и фармацевтические продукты,

где равномерное распределение и размер частиц играют важную роль в достижении оптимальных свойств продукта.

В качестве основы использовались коллоидные системы на основе эфира целлюлозы и агар-агара с глицерином. При рассмотрении систем с использованием эфира целлюлозы в разделе 3.1 было показано, что, согласно показателям свойств, наиболее перспективно использовать основы с 2 % эфира целлюлозы при равном соотношении воды и глицерина. Поэтому на данном этапе работы по созданию композиций «коллоидная основа + наполнитель из риса «Ак-Маржан»» использовались основы с 2 % эфира целлюлозы. В полученную гелевую систему вводился рис «Ак-Маржан», который подвергался УЗО сначала в водно-спиртовом растворе. При введении в эфир целлюлозной основы сухого порошка риса «Ак-Маржан», диспергированного в мельнице, вязкость системы сильно возрастает и уже при 30 % наполнителя достигает 100 Па·с, а электропроводность при этом резко снижается. При этом значения pH изменяются незначительно.

Более эффективно для эфир целлюлозных основ использовать рис «Ак-Маржан» на водно-спиртовой суспензии плотностью 1,2 г/см^3 в результате последовательной МХО- и УЗ-обработки. Вязкость такой системы с увеличением содержания наполнителя изменяется по кривой с максимумом при 30 % суспензии, достигая для 42,92 Па·с.

При содержании свыше 30 % суспензии рис «Ак-Маржан» вязкость системы увеличивается до 100 Па·с. Электропроводность системы снижается, но не монотонно, наиболее резкое понижение значений электропроводности фиксируется при введении наполнителя до 30 % в гель на базе эфира целлюлозы. Представленные данные свидетельствуют о специфике формирования структуры в зависимости от соотношения составляющих ингредиентов. Увеличение вязкости системы при введении более 30 % суспензии риса «Ак-Маржан» в гелевую основу может быть следствием неоднородности композиции. Концентрация водородных ионов (pH): значение pH составляет около 5,74±0,1 до ультразвуковой обработки и 5,74±0,1 после ультразвуковой обработки. Это указывает на слабокислую среду, которая обычно благоприятна для стабильности коллоидных систем. Вязкость нанокомпозитов составляет приблизительно 14,90±0,2 Па·с как до, так и после ультразвуковой обработки. Стабильность вязкости указывает на сохранение структуры и свойств материала. Нанокомпозиты сохраняют стабильность коллоидной структуры как до, так и после обработки ультразвуком, что свидетельствует о сохранении дисперсионной структуры материала. Последующая ультразвуковая обработка способствует диспергированию композита и его превращению в гель, что приводит к формированию высокодисперсной (наноструктурированной) коллоидной системы с повышением вязкости и стабилизацией параметров (таблица 8).

При воздействии ультразвуковых волн на водные или водно-глицериновые растворы происходит генерация переменного звукового давления, достигающего нескольких атмосфер. Это давление вызывает сжатие

и растяжение жидкости, а при распространении ультразвуковой волны формируются мельчайшие пузырьки, наполненные газом и паром, которые лопаются, создавая микровзрывы с локальным повышением температуры и давления до сотен атмосфер [139].

Таблица 8 – Показатели гелевых систем на основе эфир целлюлозы с «Ак-Маржан» в качестве нанодисперсного наполнителя

Состав нанокомпозитов		Показатлеь концентрации водородных ионов, pH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности	Показатель концентрации водородных ионов, PH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности
Гелевая основа, Эфир целлюлозы, %	Наполнитель «Ак-Маржан», %	до ультразвуковой обработки			после ультразвуковой обработки		
		на момент приготовления					
100	0	6,29±0,1	11,30±0,3	стабильный	6,29±0,1	11,24±0,3	стабильный
99	1	5,99±0,2	11,90±0,2	нестабильн.	5,98±0,1	11,83±0,2	нестабильн.
98	2	5,94±0,1	12,52±0,2	нестабильн.	5,93±0,3	12,22±0,2	нестабильн.
97	3	5,90±0,3	12,89±0,3	нестабильн.	5,89±0,2	12,43±0,3	нестабильн.
96	4	5,88±0,2	13,51±0,2	нестабильн.	5,87±0,2	13,21±0,2	нестабильн.
95	5	5,80±0,1	14,01±0,1	нестабильн.	5,79±0,1	13,86 ±0,1	нестабильн.
90	10	5,76±0,2	15,12±0,2	стабильный	5,75±0,2	14,89±0,2	стабильный
80	20	5,70±0,3	30,57±0,3	нестабильн.	5,69±0,2	30,42±0,3	нестабильн.
70	30	5,67±0,2	42,92±0,2	нестабильн.	5,66±0,3	42,89±0,2	нестабильн.
	Через 1 месяц хранения				Через 6 месяца хранения		
90	10	5,74±0,1	14,90±0,2	стабильный	5,74±0,1	14,90±0,2	стабильный
Примечание: температура хранения (±19, ±23 ^{0}C)							

Таким образом, при 10 % содержании наполнителя из риса «Ак-Маржан» нанокомпозиты обладают стабильными физико-химическими характеристиками, что делает их потенциально привлекательными для различных приложений, требующих стабильных коллоидных систем.

Для понимания структуры и взаимодействия компонентов композиции исследованных гелевых систем рассмотрим возможные типы взаимодействий компонентов на основе структуры целлюлозы и диоксида кремния.

Изучение ИК-спектров целлюлозы и смежных соединений показало, что гидроксильные группы в природном волокне целлюлозы участвуют в водородных связях. В случае, если молекулы растворителя не могут образовывать прочные водородные связи с гидроксильными группами или атомами кислорода, внутримолекулярные водородные связи в целлюлозе остаются непрерывными, сохраняя высокую жесткость цепи. Молекулы воды, имеющие аналогичную электроотрицательность, могут вступать во взаимодействие с гидроксильными группами глюкопиранозных звеньев

целлюлозы и перемещаться между ними, что приводит к разбуханию кристаллической структуры целлюлозы [140].

На рисунке 22 приведена формула диоксида кремния, так как результаты предшествующего спектрального анализа образца подтвердили наличие и содержание диоксида кремния в составе риса «Ак-Маржан».

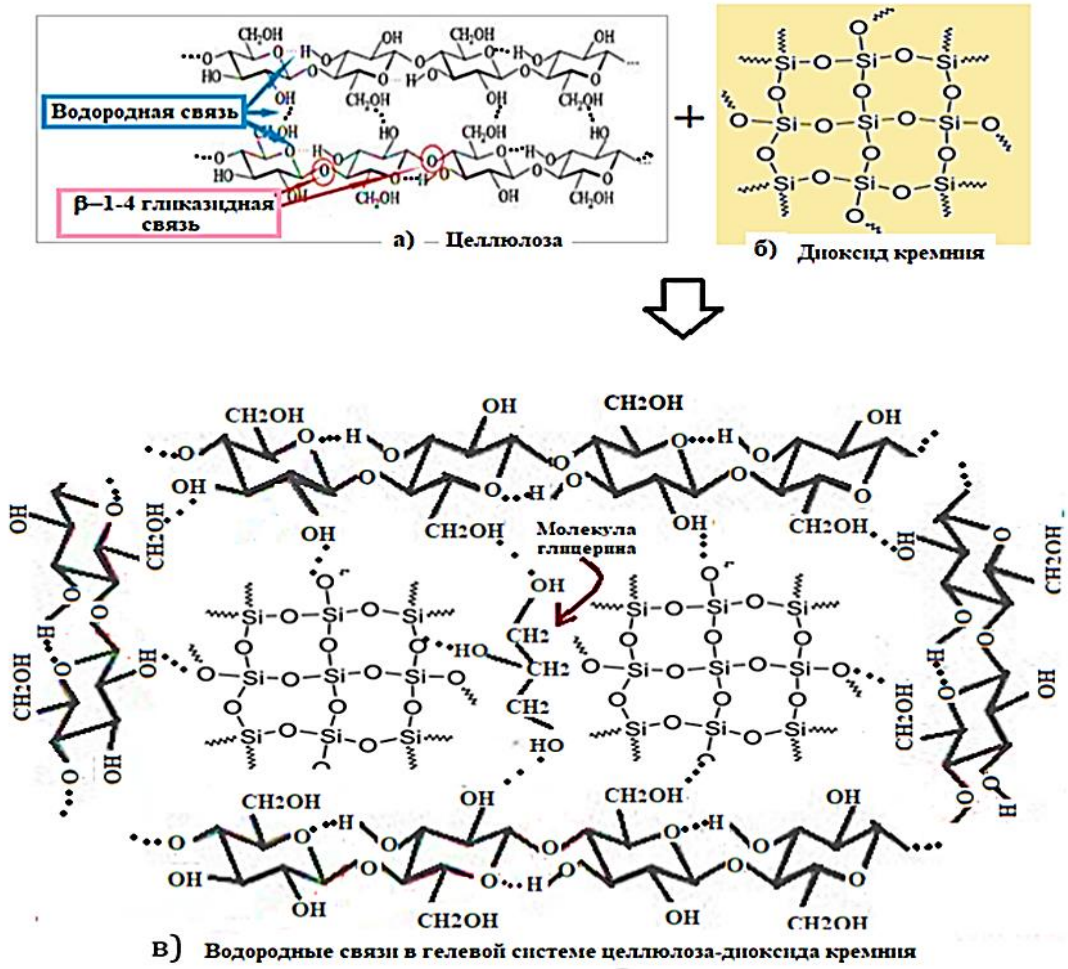


Рисунок 22 - Схема структурообразования и наличие внутри- и межмолекулярных водородных связей в системе «целлюлоза – нанопорошки наполнителя – риса «Ак-Маржан»

Примечание – составлена автором

Что касается структуры наполнителя, главным структурным элементом которого является группа [$SiO_2/_4$], атом кремния окружен тетраэдром из четырех атомов кислорода. Силанольная группа, присутствующая на поверхности наполнителя, способна к реакциям обмена благодаря подвижности протона. Силанольные группы могут быть сингулярными, геминальными или водородно-связанными, что определяет их реакционную способность. Структура и количество ОН-групп на поверхности наполнителя могут изменяться в зависимости от его типа и структуры [141].

Эффект глицерина на гелевую структуру зависит от концентрации и характера гель-системы. Глицерин усиливает прочность водородных связей и стабилизирует конформацию коллагеноподобной спирали, что влияет на элементы структуры геля.

Коллоидные композиционные системы эфир целлюлозы и диоксида кремния изменяют свою вязкость в зависимости от концентрации компонентов. Это позволяет создавать мази различной консистенции и порошкообразные основы для мазей, которые могут использоваться с нестойкими в воде веществами. Гели на основе эфира целлюлозы устойчивы в широком диапазоне pH и могут образовывать пленки на коже при высыхании. Исследования показали, что ультразвуковая обработка смеси коллоидной основы и наполнителя из риса «Ак-Маржан» позволяет целенаправленно воздействовать на структуру системы и регулировать свойства получаемых композиций в зависимости от состава ингредиентов. Увеличение вязкости и кислотности коллоидных композиций, содержащих рис «Ак-Маржан», обусловлено переходом в гелевую матрицу под воздействием ультразвука и формированием двухфазной гелевой системы на основе эфира целлюлозы и наполнителя.

На последующем этапе исследования, охватывающем анализ систем, основанных на агар-агаре, согласно разделу 3.1, было установлено, что наиболее подходящей гелевой основой является состав с 6 % агар-агара при соотношении воды и глицерина в размере 20 %. С учетом этого на этапе разработки композиций, включающих коллоидную основу и наполнитель на основе риса «Ак-Маржан», использовались основы, содержащие 6 % агар-агара. Результаты измерения свойств гелевых основ на основе агар-агара с добавлением наполнителя приведены в таблице 9, где содержание наполнителя варьировалось от 1 до 30%. Исследование проводилось до и после ультразвуковой обработки гелевой основы.

Увеличение содержания наполнителя приводит к увеличению вязкости до 30,92 Па·с. Высокая вязкость дисперсионной среды может препятствовать эффективной диспергировке и приводить к искажению формы частиц. Электропроводность достигает значений до 218 μS, а содержание растворенных солей в воде элементов до 86, при этом значения pH снижаются до 5,70. Повышение вязкости наблюдается при содержании наполнителя 30 %. Изменение вязкости гелевой системы в зависимости от содержания наполнителя от 1 % до 30 % проиллюстрировано в таблице 9. Вероятно, результаты представляют собой полимеризационную систему с несколькими участками, каждый из которых демонстрирует собственную зависимость вязкости от концентрации наполнителя.

После ультразвуковой обработки наблюдается уменьшение величины вязкости образца, так как разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением. Структура гелей полностью разрушается после ультразвуковой обработки. После прекращения внешнего воздействия вязкость гелей восстанавливается, при этом отличаясь от исходных значений.

Из рисунка 26 можно сделать вывод о сложном характере ИК-спектров. Широкие полосы в области 3375 и 3400 $см^{-1}$ связаны с деформационными и валентными колебаниями ОН-групп молекул воды, а также деформационными колебаниями связи О-Н в этой же области спектра.

Таблица 9 – Показатели гелевых систем на основе агар-агара с рисом «Ак-Маржан» в качестве нанодисперсного наполнителя

Состав нано-композитов		Показатель концентрации водородных ионов, pH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности	Показатель концентрации водородных ионов, pH	Вязкость, Па*с	Показатель коллоидной стабильности
Гелевая основа агар-агар, 6 %	Наполнитель – рис «Ак-Маржан», %	до ультразвуковой обработки			после ультразвуковой обработки		
		на момент приготовления					
100	0	5,99±0,2	2,92±0,1	стабильный	5,98±0,2	2,91±0,1	стабильный
99	1	5,94±0,2	2,99±0,2	нестабильн.	5,79±0,1	2,70±0,3	нестабильн.
98	2	5,86±0,1	3,22±0,2	нестабильн.	5,85±0,3	3,10±0,2	нестабильн.
97	3	5,84±0,3	3,29±0,3	нестабильн.	5,83±0,2	3,15±0,3	нестабильн.
96	4	5,82±0,2	3,32±0,2	нестабильн.	5,82±0,2	3,22±0,2	нестабильн.
95	5	5,80±0,1	3,38±0,1	нестабильн.	5,80±0,1	3,30±0,1	нестабильн.
90	10	5,79±0,2	3,85±0,2	стабильный	5,78±0,2	3,73±0,2	стабильный
80	20	5,76±0,3	15,57±0,3	стабильный	5,75±0,2	15,22±0,2	стабильный
70	30	5,70±0,2	30,92±0,2	стабильный	5,70±0,3	30,73±0,2	стабильный
	Через 1 месяц хранения				Через 6 месяца хранения		
90	10	5,79±0,1	4,13±0,2	стабильный	5,79±0,1	4,13±0,2	стабильный
Примечание: температура хранения (±19, ±23 ^{0}C)							

Пики при 2929, 2933, 1647 и 1646 $см^{-1}$ соответствуют деформационным колебаниям связей С-Н, С=О и О-Н, вероятно, обусловленным наличием функциональных групп частично разложившихся органических соединений после механохимической и ультразвуковой обработки в исходном состоянии (а) и в составе гелевых систем с 6 % агар-агара при содержании 10% (б) после ультразвуковой обработки в водно-глицериновом растворе [142].

Кроме того, в спектрах всех образцов наблюдались полосы поглощения в области 460-464, 793-797 и 1095-1100 $см^{-1}$, которые соответствуют деформационным и валентным (симметричным и асимметричным) колебаниям силоксановых связей Si-O-Si. Эти интенсивные полосы поглощения указывают на высокое содержание диоксида кремния в рисе «Ак-Маржан» после механохимической и ультразвуковой обработки (рисунок 23).

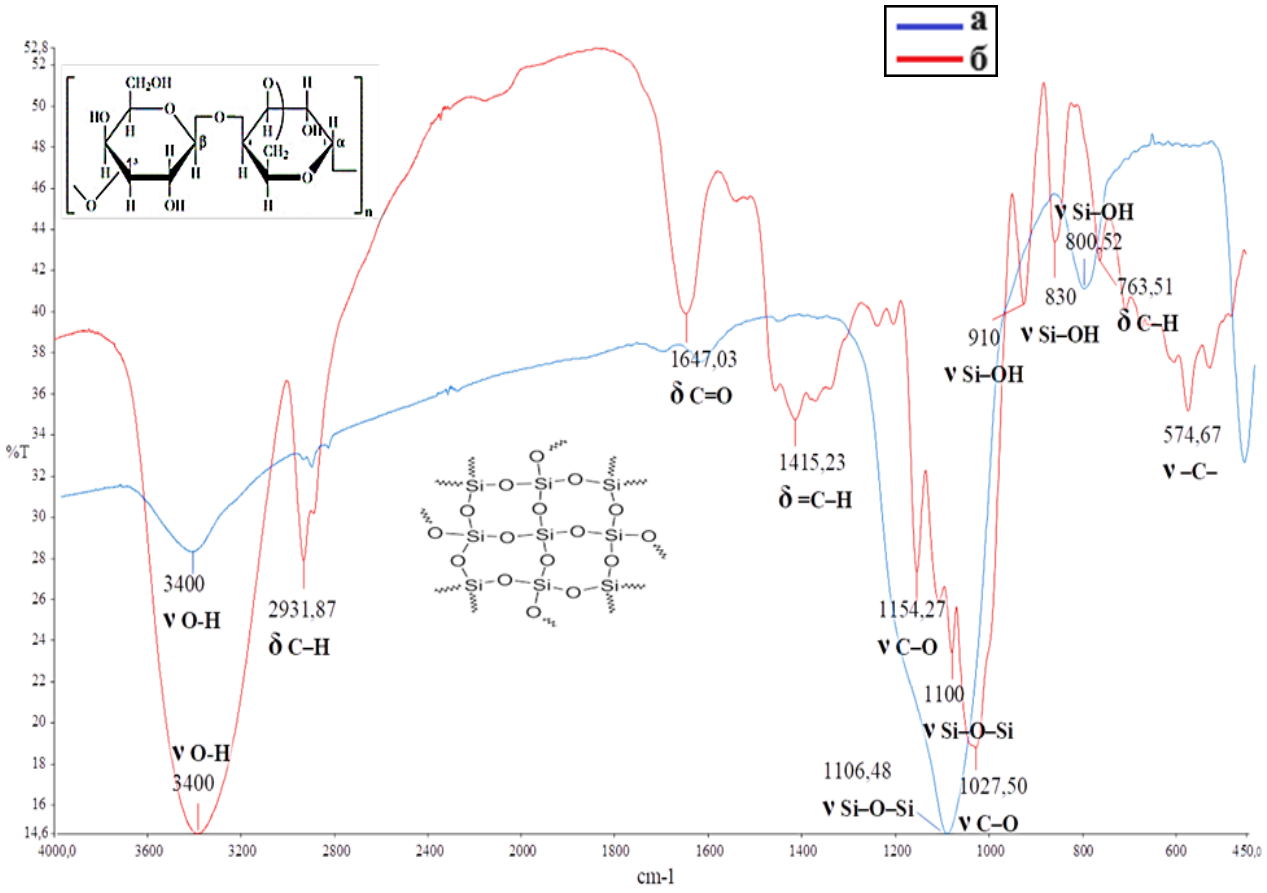


Рисунок 23 – ИК-спектры наноразмерного наполнителя – риса «Ак-Маржан» после комплексной механохимической и ультразвуковой обработки (а) и в составе гелевой системы на основе агар-агара (б)

Важной функциональной группой в кремнийсодержащих веществах, определяющей химическое поведение поверхности, является силанольная группа (Si-OH). Наличие силанольных связей подтверждается появлением полосы 800-910 см$^{-1}$ в ИК-спектрах кремнийсодержащих соединений [143].

Результаты указывают на изменения в вязкости и стабильности гелевой основы в зависимости от концентрации добавляемого наполнителя и pH. Например, при увеличении концентрации наполнителя – риса «Ак-Маржан» до 20 % и 30 %, вязкость значительно увеличивается, что может быть связано с формированием структуры композита. Однако, необходимо отметить, что при некоторых значениях концентрации наполнителя и pH наблюдается нестабильность коллоидной системы, что может быть связано с процессами агрегации или диспергирования.

Также показано, что для определенных комбинаций концентрации 10 % содержание наполнителя – риса «Ак-Маржан» приводит к стабилизации гелевой системы по показателям pH и вязкости. Это свидетельствует о потенциальной долговечности и устойчивости разработанного нанокомпозита в условиях хранения.

В целом, результаты исследования подчеркивают важность оптимизации состава и обработки для достижения требуемых свойств нанокомпозитов на

основе гелевой основы с агар-агаром и наполнителем из риса «Ак-Маржан», а также подчеркивают значимость длительной стабильности при хранении для практического применения таких материалов.

На основании реологических исследований гелевой системы, состоящей из агар-агара и глицерина, а также их анализа было установлено, что полученная композиция геля, дополненная наполнителем – рисом «Ак-Маржан», обладает оптимальными структурно-механическими характеристиками. Эта система является тиксотропной и достаточно стабильной, что делает ее пригодной для нанесения на кожу и обеспечивает необходимую стабильность во время процесса технологических операций.

Кроме того, было обнаружено, что агаровые гели оказывают положительное влияние на структурно-механические свойства, что делает их перспективными для использования в лечебно-косметических системах. Предположительно, это связано с формированием связей между агар-агаром, глицерином и наполнителем, что повышает устойчивость и стабильность структуры после ультразвуковой обработки.

Таким образом, продемонстрировано, что ультразвуковая обработка коллоидной смеси с различным составом, включающей органическую гелевую основу и нанодисперсный наполнитель, позволяет достичь направленного изменения свойств коллоидных композиций и достичь заданных функциональных характеристик системы.

3.3 Комплексное исследование структурно-морфологических особенностей и химико-биофизической стабильности разработанных смесей, модифицированных в условиях МХО и УЗО

Для использования полученных гелевых систем в лечебно-косметических препаратах вводятся различные активные добавки с направленным действием, которые определяют конкретное функциональное назначение препарата. Практически во всех случаях прежде всего уделяется внимание антисептическим добавкам противовоспалительного, а также питающего действия. К ним относятся аскорбиновая, ацетилсалициловая и янтарная кислоты, которые на данном этапе работы использовались в качестве кислотных модификаторов. В состав гелевой системы, которая состоит из гелевой основы и наноразмерного наполнителя – риса «Ак-Маржан», вводились кислотные модификаторы, подвергавшиеся ультразвуковой обработке (УЗО) в течение 5 мин., что способствовало ускорению процесса стабилизации полученной коллоидной композиции. Уровень свойств и функциональное использование препаратов определяются соотношением конкретных ингредиентов и условий предварительной ультразвуковой обработки.

Наличие кислот в смеси при УЗО способствует дополнительному измельчению частиц и разрыхлению поверхности. Поверхностный слой насыщается активными добавками. Структурные изменения в системе после УЗО влияют на её свойства.

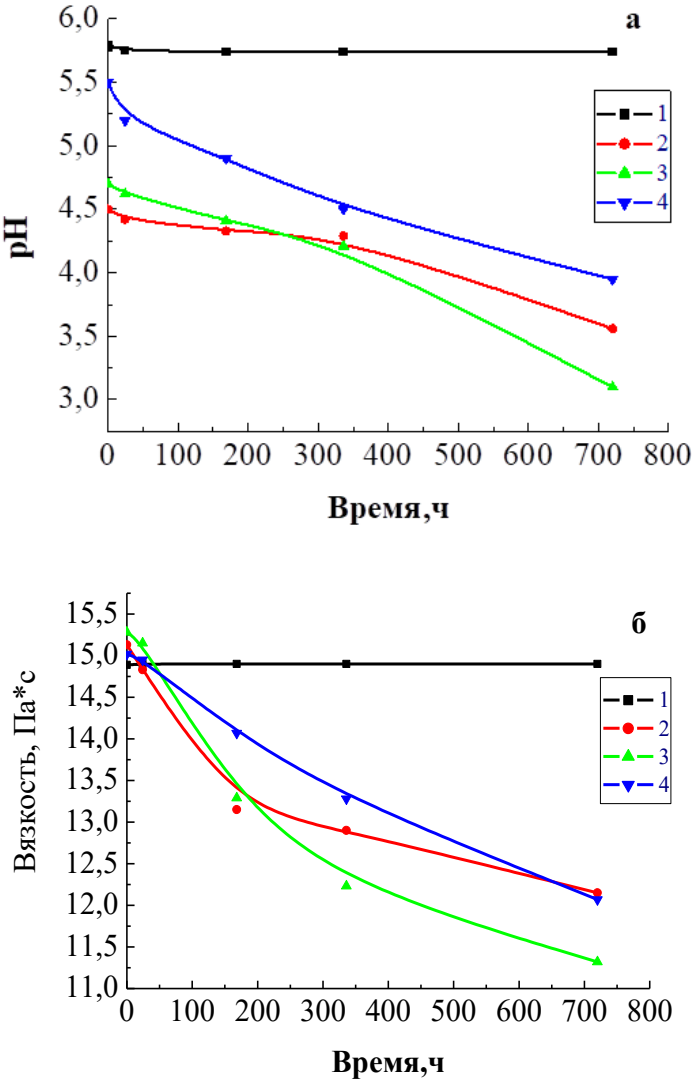
В таблице 10 представлены результаты показателей свойств коллоидных систем на основе эфира целлюлозы и глицерина с 2 % и 30 % наполнителя из риса «Ак-Маржан» в зависимости от типа кислотных модификаторов и времени стабилизации.

Таблица 10 – Показатели свойств после УЗО нанокомпозитных систем на основе эфира целлюлозы с наполнителем из риса «Ак-Маржан» от вида кислотных модификаторов и времени стабилизации

Время, ч	Показатели свойств		
	pH	Вязкость, Па·с	Электропроводность, мкСм
Нанокомпозитные системы на основе эфир целлюлозы с наполнителем – рисом «Ак-Маржан» без кислотных модификаторов. Образец №1			
0	5,79	14,89	213
24	5,75	14,90	365
168	5,74	14,90	377
336	5,74	14,90	382
720	5,74	14,90	386
Аскорбиновая кислота, 1 % $C_6H_8O_6$. Образец №2			
0	4,50	15,13	259
24	4,42	14,83	508
168	4,33	13,15	548
336	4,29	12,90	592
720	3.56	12,15	596
Ацетилсалициловая кислота, 1 % $C_9H_8O_4$. Образец №3			
0	4,70	15,28	703
24	4,62	15,15	718
168	4,41	13,29	777
336	4,21	12,23	805
720	3,10	11,32	810
Янтарная кислота, 1 % $C_4H_6O_4$. Образец №4			
0	5,5	15,02	735
24	5,2	14,95	760
168	4,9	14,07	780
336	4,5	13,28	848
720	3,95	12,07	853

Содержание кислот составляло 1 % от общей массы гелевой композиции на водно-глицериновой основе, которая подвергалась УЗО в течение 4 минут. Введение янтарной и ацетилсалициловой кислот приводит к снижению процесса образования геля и стабилизации свойств. С использованием аскорбиновой кислоты процесс продолжается дольше – от 7 до 14 суток, при этом вязкость уменьшается, а электропроводность системы значительно повышается. Результаты показывают, что добавление аскорбиновой кислоты

приводит к снижению pH и электропроводности в течение всего эксперимента. Вязкость также снижается с течением времени, достигая наибольшего снижения через 720 часов. С добавлением ацетилсалициловой кислоты наблюдается снижение pH и электропроводности в течение эксперимента, а вязкость также уменьшается. В случае с янтарной кислотой так же отмечается снижение pH и электропроводности, при этом вязкость показывает уменьшение с течением времени. Эти результаты свидетельствуют о влиянии добавленных кислот на химические и физические свойства нанокомпозитных систем на основе эфира целлюлозы с наполнителем – рисом «Ак-Маржан» (рисунок 24).



1 – без кислотных модификаторов, 2 – с аскорбиновой кислотой,
3 – с ацетилсалициловой кислотой, 4 – с янтарной кислотой

Рисунок 24 – Зависимость pH (а) и вязкости (б) гелевых систем на основе эфира целлюлозы с наполнителем – рисом «Ак-Маржан» от вида кислотных модификаторов и времени стабилизации

В зависимости от природы кислот, примененных в качестве лечебно-косметических добавок при модификации с наполнителем – рисом «Ак-Маржан», процесс структурообразования и стабилизации композиционных гелей на основе целлюлозы протекает в различные временные интервалы.

В ряде исследований [144] демонстрируется, что при приготовлении лекарственных форм, особенно при использовании механоактивации, между эфиром целлюлозы и молекулами лекарственных веществ с разнообразными функциональными группами происходят сложные физико-химические взаимодействия, обусловленные образованием водородных связей (рисунок 25), а также силами Ван-дер-Ваальса и другими типами межмолекулярных взаимодействий. При этом сильные межмолекулярные взаимодействия и водородные связи между эфирной целлюлозной матрицей, диоксидом кремния и молекулами высших кислот, как ацетилсалициловая кислота, в результате диспергирования способствуют медленному высвобождению активных веществ, что обеспечивает контролируемое пролонгированное действие активного лекарственного вещества в гелевой форме.

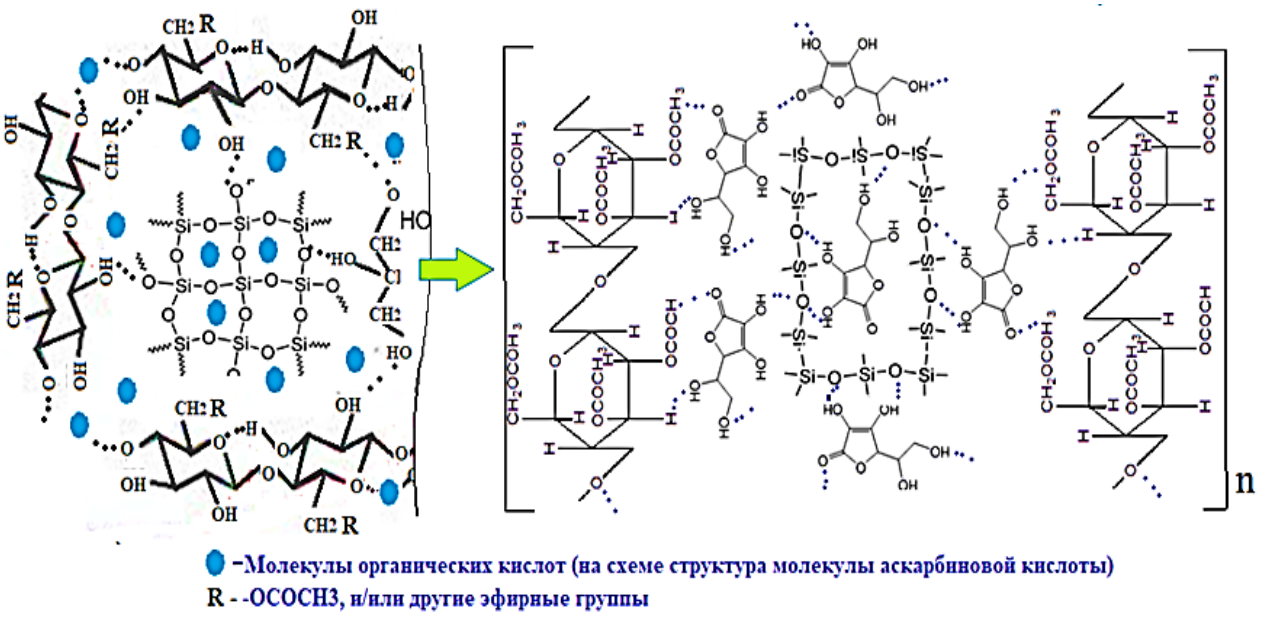


Рисунок 25 – Схема возможных внутри- и межмолекулярных водородных связей в гелевой системе «целлюлоза-рис «Ак-Маржан»-кислотные лечебно-косметические добавки»

Примечание – составлена автором

Результаты показывают, что добавление кислотных модификаторов приводит к значительным изменениям характеристик нанокомпозитных систем на протяжении всего периода исследования. Так, снижение pH в янтарной кислоте до 3,95 и последующее разрушение структуры свидетельствуют о негативном влиянии кислотных модификаторов на стабильность системы. Кроме того, полученный нанокомпозит оказывается стабильным только в

течение одного месяца, что указывает на ограниченную долговечность и устойчивость данной системы при добавлении кислотных модификаторов.

Исследования показывают, что после 35-минутной ультразвуковой обработки гелевые системы, включающие эфир целлюлозы, нанопорошки наполнителя из риса «Ак-Маржан» и кислотные модификаторы, демонстрировали начальную стабильность в течение 30 дней хранения. Но с увеличением времени хранения наблюдалось разрушение структуры гелевых матриц и последующее развитие микроорганизмов – бактерий и плесени. Это приводило к микробиологической нестабильности систем (рисунок 26).

Исходя из этих результатов, решено приостановить дальнейшие исследования на данном этапе. Это может требовать пересмотра состава или условий процесса формирования нанокомпозитов для достижения более стабильных и устойчивых характеристик в долгосрочной перспективе. Данный результат указывает на ограничения использования данных гелевых систем в качестве косметических препаратов для лечебно-профилактического применения.



Рисунок 26 – Разрушение структур с увеличением времени ЭЦ-глицериновой основе с наполнителем – рисом «Ак-Маржан»

Вывод подчеркивает важность учета не только химической стабильности, но и микробиологической безопасности косметических продуктов, особенно для продуктов, предназначенных для нанесения на кожу и контакта с кожей на протяжении продолжительного времени [145].

Далее при получении гелей на основе агар-агара особую важность представляет обеспечение биологической стабильности препарата и предотвращение образования плесени или разложения белковых структур. Эффективным методом воздействия на такие системы является ультразвуковая обработка. В процессе ультразвуковой обработки водных растворов возникают переменные звуковые колебания, амплитуда которых может достигать нескольких атмосфер. Это приводит к сверхсжатию и сверхрастяжению жидкости, что сопровождается кавитационным эффектом, способствующим биоразрушению микроорганизмов [146].

Для систем на основе агар-агара, подверженных быстрому биозаражению и имеющих ограниченный срок хранения при низких температурах, обработка ультразвуком в минеральной воде в кавитационной установке является эффективным способом обеззараживания. Этот процесс придает агаровому раствору новое свойство – пролонгированную биостабильность при комнатной температуре, что важно для хранения и использования при очищении кожи при повышенной температуре [147, 148].

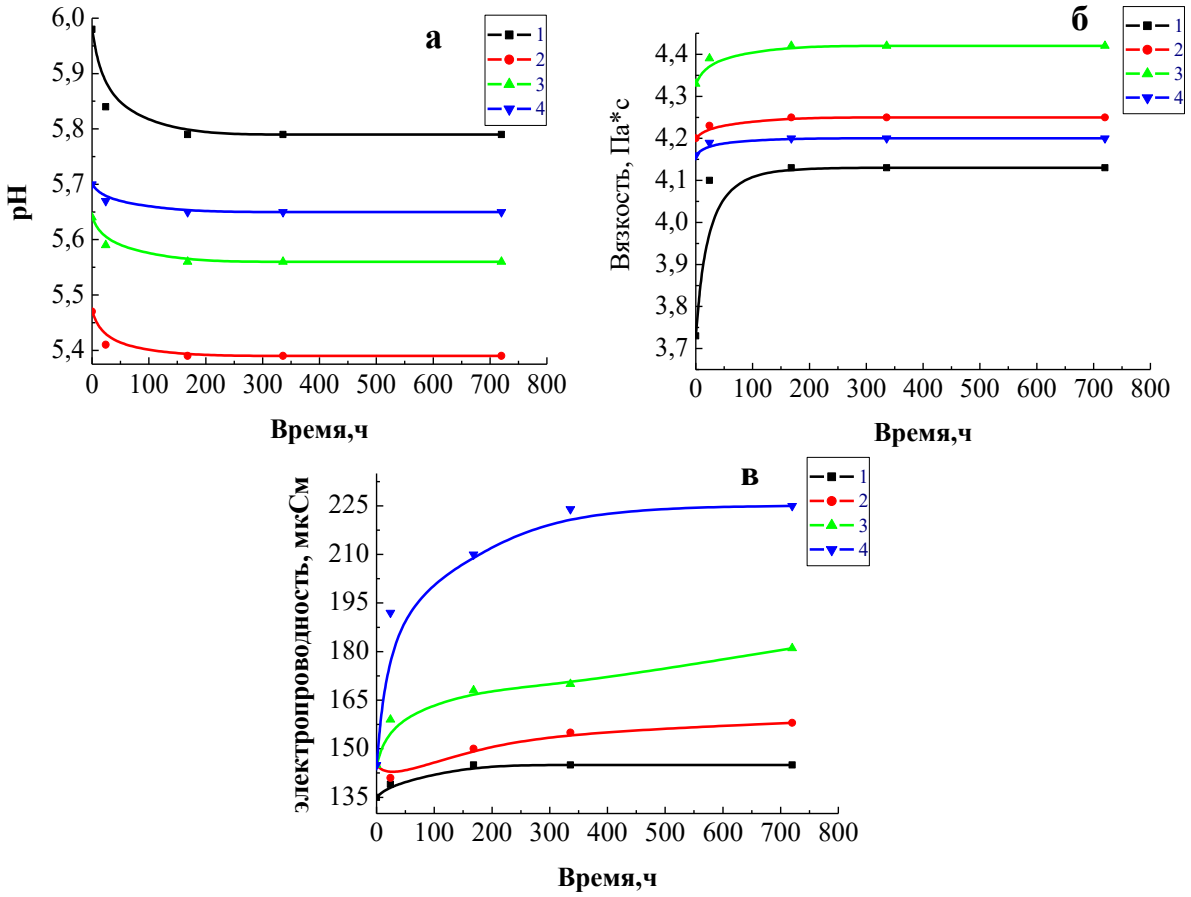
Введение кислотных модификаторов, таких как аскорбиновая, ацетилсалициловая и янтарная кислоты, в такую гелевую систему способствует дополнительной консервации [149]. Роль этих кислотных модификаторов важна для скорости гелеобразования и стабилизации свойств гелевой структуры. Результаты измерений основных характеристик коллоидных агаровых систем, включая системы с наполнителем из риса «Ак-Маржан», демонстрируют их уникальные свойства, изменяющиеся в течение эксперимента продолжительностью до 720 часов (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели нанокомпозитных систем на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» от вида кислотных модификаторов

Время, ч	Показатели свойств		
	pH	Вязкость, Па·с	Электропроводность, мкСм
Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» без кислотных модификаторов. Образец №1			
0	5,98	3,73	135
24	5,84	4,10	139
168	5,79	4,13	145
336	5,79	4,13	145
720	5,79	4,13	145
Аскорбиновая кислота, 1 % $C_6H_8O_6$. Образец №2			
0	5,47	4,20	145
24	5,41	4,23	141
168	5,39	4,25	150
336	5,39	4,25	155
720	5,39	4,25	158
Ацетилсалициловая кислота, 1 % $C_9H_8O_4$. Образец №3			
0	5,64	4,33	145
24	5,59	4,39	159
168	5,56	4,42	168
336	5,56	4,42	170
720	5,56	4,42	181
Янтарная кислота, 1 % $C_4H_6O_4$. Образец №4			
0	5,70	4,16	145
24	5,67	4,19	192
168	5,65	4,20	210
336	5,65	4,20	224
720	5,65	4,20	225

Образец №1, без добавления кислотных модификаторов, демонстрирует стабильные показатели свойств в течение всего периода эксперимента. pH остается на уровне примерно 5,79, вязкость колеблется в узких пределах от 3,73 до 4,13 Па·с, и электропроводность остается практически постоянной – около 145 мкСм. Образцы №2, №3 и №4, с добавлением аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и янтарной кислоты соответственно, показывают изменения в своих свойствах с течением времени. pH в этих образцах также остается стабильным или незначительно снижается, но вязкость и электропроводность могут изменяться более заметно.

Например, образец №2 с аскорбиновой кислотой показывает постепенное снижение вязкости и небольшое увеличение электропроводности со временем. Образец №3 с ацетилсалициловой кислотой также демонстрирует увеличение электропроводности и некоторое изменение вязкости. Образец №4 с янтарной кислотой показывает умеренное увеличение вязкости и электропроводности (рисунок 27).



1 – без кислотных модификаторов, 2 – с аскорбиновой кислотой, 3 – с ацетилсалициловой кислотой, 4 – с янтарной кислотой

Рисунок 27 – Зависимость pH (а), вязкости (б) и электропроводности (в) гелевых систем на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» от вида кислотных модификаторов и времени стабилизации

Таким образом, исследования подчеркивают, что введение кислотных модификаторов оказывает влияние на свойства нанокомпозитных систем, что необходимо учитывать при разработке и использовании таких материалов. В течение суток вязкость и электропроводность системы увеличиваются, и это наблюдается в различные моменты времени. После введения различных кислотных добавок в гелевую композицию и последующей ультразвуковой обработки в течение 5 минут вязкость системы значительно снижается, особенно при использовании ацетилсалициловой и янтарной кислот. В это же время происходит увеличение электропроводности, что указывает на увеличение активности системы. Измерения свойств проводились в течение первых пяти часов после получения коллоидных систем, при этом процесс гелеобразования продолжается и зависит от содержания агар-агара и типа активной кислотной добавки. Водородный показатель практически не меняется со временем, в то время как вязкость и электропроводность образцов существенно изменяются.

Нанокомпозитные препараты на основе агар-агара с нанодисперсным наполнителем из риса «Ак-Маржан» и кислотными модификаторами остаются стабильными, а последующая ультразвуковая обработка смеси ускоряет процесс гелеобразования и стабилизирует полученную коллоидную композицию. Уровень свойств и функциональное использование препаратов определяются соотношением конкретных ингредиентов и условий предварительной механохимической обработки и ультразвуковой обработки.

4 РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОКОМПОЗИТНЫХ СИСТЕМ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО И КОСМЕТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЕЧКИХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА НАЗНАЧЕНИЯ

4.1 Разработка оптимального состава и технологических режимов получения нанокомпозитных систем лечебно-профилактического назначения при обработке поверхности кожи

На основании результатов исследований было показано, что для получения гелевых препаратов лечебно-косметического назначения наиболее эффективно использовать минеральную воду из источника «Коктем», обогащенную диоксидом кремния и фтором, присутствие которых эффективно для лечения различных заболеваний, в том числе и для восстановления кожного покрова. Полученный водный раствор подвергался обработке ультразвуком в течение 2 минут. При использовании АА в качестве загустителя гель состоял из минеральной воды «Коктем», глицерина и АА в соотношении 64 % H_2O + 26 % (глицерин+АА), количество АА варьировалось от 1 до 10 %. В качестве активных ингредиентов в гелевые системы прежде всего вводились спиртовые вытяжки из листьев различных растений, обладающих определенными лечебными свойствами. В качестве добавок использовались экстракты алоэ и зеленого чая, чистотел, крапива, мята, зверобой, хмель, ромашка и др. (таблица 12). Также использовались янтарная, ацетилсалициловая, аскорбиновая кислоты. Основные характеристики (Ph, электропроводность) экстрактов указанных растений, полученных при соотношении массы травы и водно-спиртового раствора (4%+96%), представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показателей свойств водно-спиртовых экстрактов растений

Растения	Показатели свойств	
	pH	Электропроводность, мкСм
Мята	5.31	874
Ромашка	4.86	843
Зверобой	4.43	280
Крапива	6.74	840
Хмель	6.14	1239
Чистотел	5.08	896
Тысячелистник	5.26	959
Череда	5.18	1288
Экстракт ромашки	5,6	1012
Чайное дерево	5,9	1230
Экстракт алоэ	5,4	1320

Водно-спиртовой раствор содержал 40 % спирта. Выбор указанных растительных экстрактов обусловлен их конкретными лечебными свойствами. Наиболее высокие значения pH у водно-спиртовых экстрактов хмеля и крапивы, более высокое содержание микроэлементов в водно-спиртовых экстрактах ромашки, чайного дерева и экстракте алоэ, что обеспечивает и максимальные показатели электропроводности, а значит и активность систем.

При лечении кожных заболеваниях большое внимание уделяется корнеотерапии – восстановлению функционирования и целостности рогового слоя. Поэтому при разработке препаратов лечебного назначения в его состав должны входить ингредиенты с антибактериальным, противовоспалительным и антиоксидантным действием.

В данной работе были рассмотрены три состава на АА-глицериновой основе с введением различных растительных экстрактов лечебно-профилактического действия. Выбор ингредиентов определялся их противовоспалительным, регенерирующим и противоаллергическим действием, поэтому нами были выбраны экстракт алоэ, экстракт ромашки и чайное дерево. Так, алоэ содержит витамин С, флавоноиды, кумарины, а также азуленовые соединения, которые обладают противовоспалительными, антимикробными и антиаллергическими свойствами. Экстракт ромашки широко используется для лечения различных кожных проблем, включая акне, ожоги, аллергические реакции и раздражение кожи. Чайное дерево так же было выбрано для добавления в составы из-за его антимикробных и противовоспалительных свойств. Это растение известно своей способностью бороться со многими видами бактерий и грибков, что делает его эффективным ингредиентом для лечения различных инфекций и кожных проблем, таких как акне, дерматиты и псориаз. В ней содержатся вещества, которые благоприятно воздействуют на состояние кожи: каротин – делает кожный покров нежным, мягким и приятным на ощупь; органические кислоты – аскорбиновая, каприловая, никотиновая, салициловая и др., обладают отличным тонизирующим и увлажняющим эффектом, они очищают даже глубокие слои кожи и способствуют её регенерации и омоложению; флавоноиды – патулигрин, холин, апигенин, кумарин и другие, успокаивают кожу, защищают её от солнечных лучей, обладают противовоспалительным действием. Для борьбы с акне и его негативными последствиями для кожи эффективно использовать масло чайного дерева. Оно содержит терпены, которые обладают противомикробными свойствами и способствуют уничтожению бактерий, ответственных за возникновение угрей, и одновременно с этим оказывают успокаивающее воздействие на воспаленную и раздраженную кожу. Состав препаратов, содержащих масло чайного дерева, представлен в таблице 11.

Показателем оптимального подбора состава служил водородный потенциал, по нему оценивались условия формирования нейтральной среды по pH при последовательном введении используемых ингредиентов в разном количестве в гель, содержащий 6 % АА, т.е. рассматривается гель мягкой и средней консистенции. Активные добавки вводились 2 % от общей гелевой

массы. По результатам подготовки первых двух композиций следует, что для достижения нейтральной среды в гелевой композиции, количество алоэ должно быть не более 5 %, а все остальные растительные добавки – не более 2 %. Дополнительно, для поддержания нейтрального pH следует добавить янтарную, аскорбиновую и ацетилсалициловую кислоты, они помогут поддерживать pH на нужном уровне и сохранить нейтральную среду, а также введение кислот необходимо для консервации системы. Кроме того, используемые кислоты выполняют функции противовоспалительного и питающего действия.

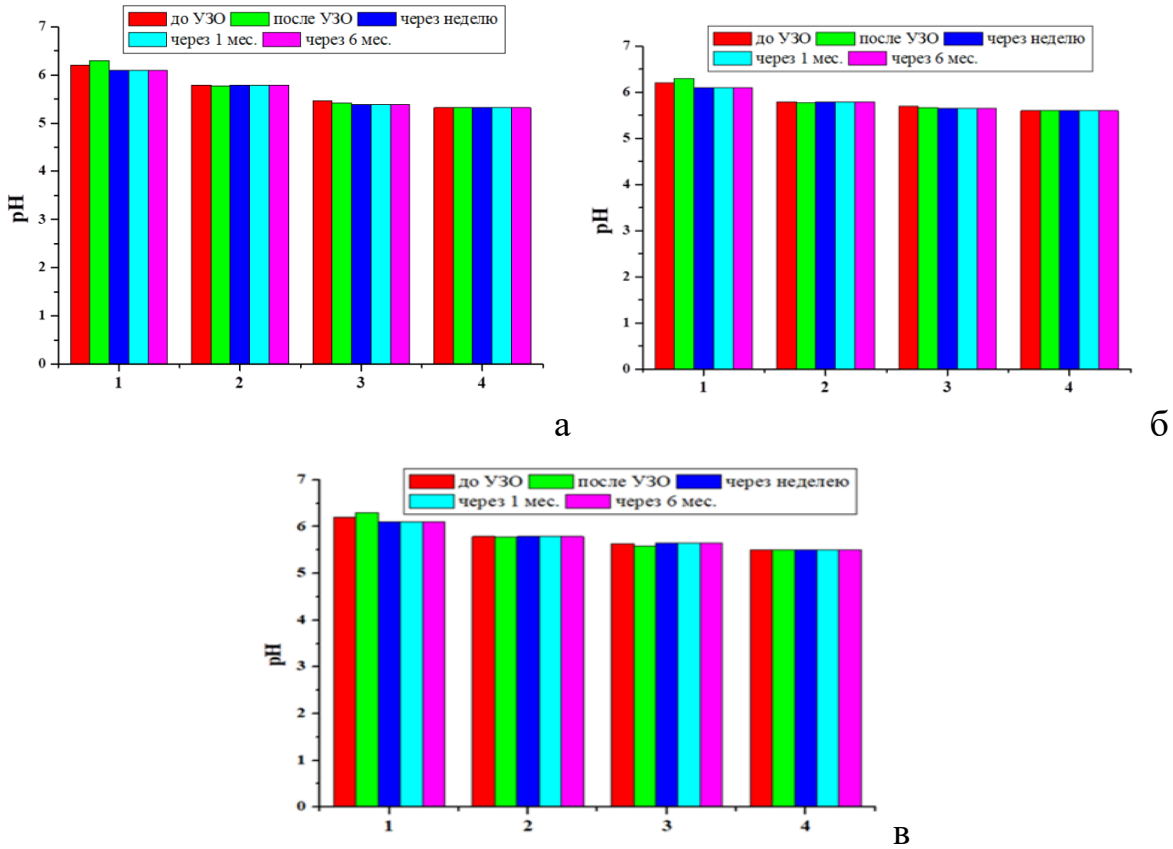
При использовании в составе композиции алоэ и ромашки показатель pH стабилизируется даже при введении в систему кислот. При введении в композицию чайного дерева показатель pH несколько снижается, но значения остаются на уровне значений кислотности кожного покрова, т.е. получаемый гель не будет вызывать раздражающего эффекта. Значения его также стабилизируются при введении в систему кислот. Показатели свойств полученных гелевых композиций зависят как от вида вводимых ингредиентов, так и от содержания АА в системе. Были рассмотрены три гелевые композиции, содержащие различные растительные ингредиенты: 1 – экстракты алоэ, 2 – экстракты ромашки, 3 – экстракты чайного дерева (таблица 13).

Таблица 13 – Изменение водородного показателя при последовательном введении биологически активных добавок в нанокомпозитную систему на основе агар-агара

Компоненты состава №1	pH	Компоненты состава № 2	pH	Компоненты состава № 3	pH
Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан», 97%	5,79±0,01	Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан», 97%	5,79±0,01	Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан», 97%	5,79±0,01
Аскорбиновая кислота, 1%	5,39±0,02	Янтарная кислота, 1%	5,65±0,03	Ацетилсалициловая кислота, 1%	5,56±0,03
Алоэ, 2%	5,32±0,02	Экстракт ромашки, 2%	5,60±0,03	Чайное дерево, 2%	5,51±0,02
Нанокомпозитные препараты для снятия аллергических реакций с поверхности кожи	5,32±0,03	Нанокомпозитные препараты для очищения, выравнивания и обновления кожи	5,60±0,04	Нанокомпозитные препараты для лечения акне	5,51±0,04

По результатам проведенных экспериментов подготовлены три гелевые композиции с большим набором растительных ингредиентов, обеспечивающих уже конкретное лечебно-профилактическое действие. Это, во-первых, нанокомпозиция для снятия аллергических реакций с поверхности кожи и, во-

вторых, композиция для очищения, выравнивания и обновления кожи и композиция для лечения акне. Эти компоненты в сочетании обеспечивают комплексное лечебное действие на кожу, способствуя ее здоровью и красоте. Подбор ингредиентов многокомпонентного состава основан на выполнении синергизма функционального действия композиции. К ним относятся экстракты ромашки, алоэ и масла чайного дерева. Полученная гелевая композиция имеет требуемый для положительного контакта с кожей водородный показатель. По вязкости относится к мягким гелям, по значениям электропроводности должна обеспечить требуемый терапевтический эффект. Повышение солесодержания с увеличением АА в системе связано с увеличением калий-кальциевых соединений в системе. Для данной композиции наблюдается небольшое снижение водородного потенциала, что может оказаться эффективным для уничтожения бактерий и заживления повреждений кожи (рисунок 28).

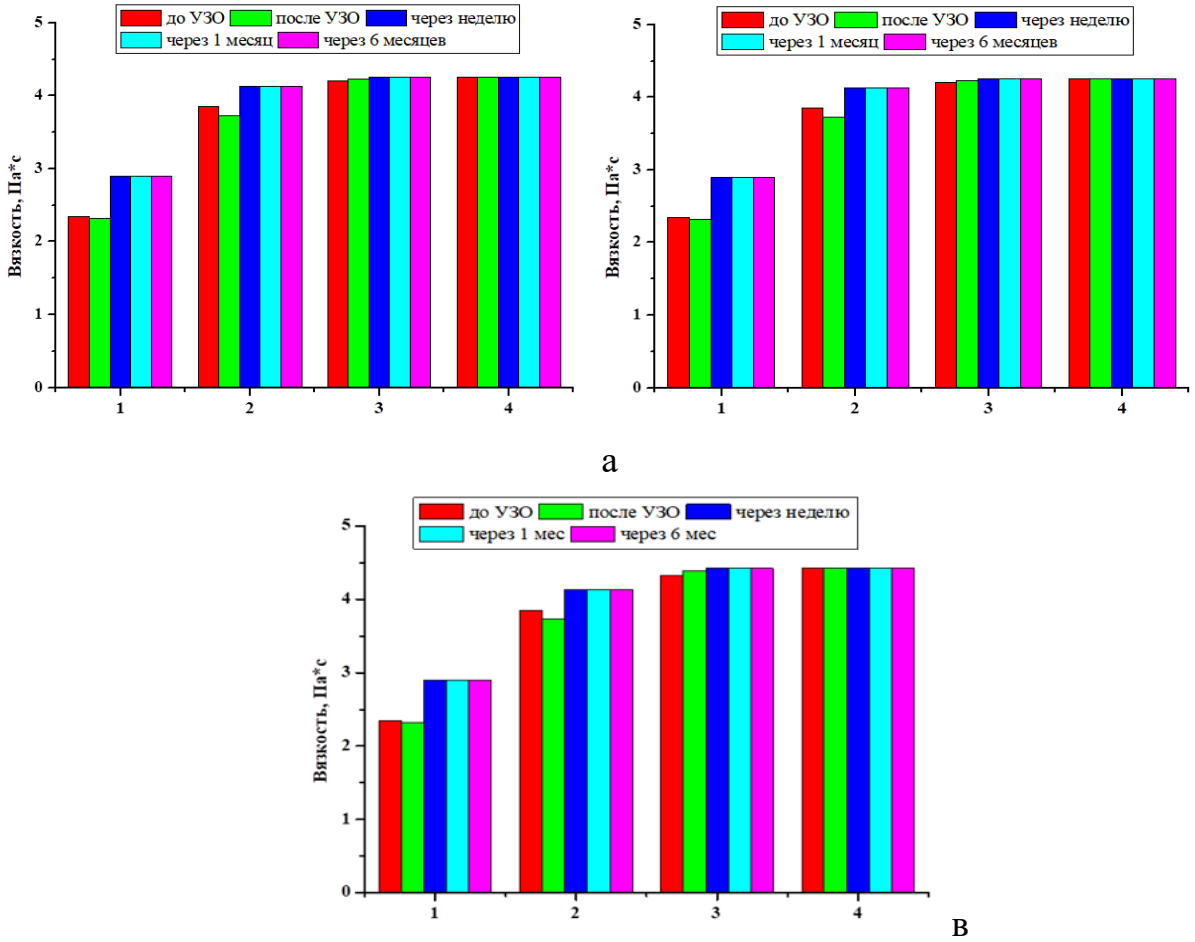


а – с экстрактом алоэ-вера; б – с экстрактом ромашки; в – с экстрактом чайного дерева

1 – гелевая основа, 20 мин. УЗО; 2 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»), 30 мин. УЗО; 3 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»+кислотный модификатор), 35 мин. УЗО; 4 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»+кислотный модификатор+БАД), 40 мин. УЗО

Рисунок 28 – Изменение водородного показателя нанокомпозитной системы от добавления в них компонентов и времени ультразвуковой обработки

Содержание агар-агара для этой системы отмечается более заметным повышением вязкости, чем в случае первой композиции, но снижение электропроводности и содержания солей, что предпочтительно для эффективности процесса заживления. Присутствие в рассматриваемых композициях растительных экстрактов придает им светло-зеленый или светло-коричневый оттенок и обеспечивает стабильность коллоидного состояния во времени. От количества вводимых биологически активных добавок зависит направленность функционального действия получаемой композиции. Было рассмотрено три варианта композиций лечебно-профилактического действия, которые, прежде всего, различаются вязкостью и активностью в соответствии с показателями водородного потенциала (рисунок 29) .



а – с экстрактом алоэ-вера; б – с экстрактом ромашки; в – с экстрактом чайного дерева

1 – гелевая основа, 20 мин. УЗО; 2 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»), 30 мин. УЗО; 3 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»+кислотный модификатор), 35 мин. УЗО; 3 – гелевая система (гелевая основа+наполнитель – рис «Ак-Маржан»+кислотный модификатор+БАД), 40 мин. УЗО

Рисунок 29 – Изменение вязкости нанокомпозитной системы от добавления в них компонентов и времени ультразвуковой обработки

Нанокомпозитные препараты на основе агар-агара лечебно-профилактического действия после 6 месяцев выдержки при комнатной температуре показывают устойчивые показатели органолептических и физико-химических свойств. 40 минут ультразвуковой обработки обеспечивают устойчивую консервацию нанокомпозитных препаратов. Указанные биологически активные добавки, как синтетического, так и природного происхождения, обладают различными механизмами действия и вместе представляют антиоксидантную систему с эффектом синергии, когда различные антиоксиданты усиливают действие друг друга.

Таким образом, нанокомпозитные препараты на основе агар-агара с нанодисперсным наполнителем из риса «Ак-Маржан», кислотными модификаторами и БАД стабильны и обладают лечебно-профилактическим действием по физико-химическим показателям.

Состав №1 имеет показатели значения: pH = 5,32, вязкость – 4,20 мкСм, (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Аскорбиновая кислота + 2 % Экстракт алоэ) рекомендуется для снятия аллергических реакций с поверхности кожи.

Состав №2 имеет показатели значения: pH = 5,60, вязкость – 4,15 мкСм; (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Янтарная кислота + 2 % Экстракт ромашки) рекомендуется для очищения, выравнивания и обновления кожи.

Состав №3 имеет показатели значения: pH = 5,51, вязкость – 4,40 мкСм (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Ацетилсалициловая кислота + 2 % Чайное дерево) рекомендуется для лечения акне.

Полученные нанокомпозитные препараты при нанесении на кожу легко и равномерно распределяются по всей ее поверхности (рисунок 30), образуя после высыхания гладкую прочную воздухопроницаемую пленку, толщиной не более 100 мкм.



Рисунок 30 – При нанесении на кожу полученного наноструктурированного геля

Профилактическое и лечебное воздействие определяется соотношением вводимых биологически активных добавок. Получаемые таким образом нанокомпозитные препараты могут быть использованы как средство при заболеваниях атопическим дерматитом, лечения ожогов и акне (прыщи, угревая сыпь), для регенерации повреждений кожи, а также для решения других проблем кожи.

Из представленных образцов следует, что гели для регенерации имеют наиболее однородную структуру.

Таким образом, показано, что при получении нанокомпозитных гелевых систем лечебно-профилактического назначения для обработки поверхности кожи важное значение имеет подбор состава природных ингредиентов, обеспечивающий направленное действие препарата. Скорректированы условия подготовки и состав компонентов нанокомпозитных препаратов лечебно-профилактического назначения для снятия аллергических реакций с поверхности кожи, для очищения, выравнивания и обновления кожи и для лечения акне. Ультразвуковая обработка является необходимым условием подготовки системы, обеспечивающим требуемый уровень показателей свойств композиции. Гелевые композиции с большим набором растительных ингредиентов – это эффективные средства для лечения и профилактики различных кожных проблем. Их использование может способствовать здоровью кожи и достижению желаемого косметического эффекта.

4.2 Оценка степени безопасности полученных нанокомпозиционных материалов в отношении к различным органическим поверхностям. Исследование биосовместимости и терапевтической эффективности биокомпозитных материалов в условиях *in vitro*

При разработке нанокомпозиционных материалов, в том числе и косметического назначения, важным показателем является их безопасность. Косметические препараты проходят процесс тестирования, чтобы гарантировать стабильность, эффективность и безопасность. Сюда входят дерматологические, микробиологические испытания и испытания на стабильность при различных обстоятельствах. Безопасность косметической продукции представляет собой совокупность свойств и характеристик, которые обеспечивают отсутствие вредного воздействия препаратов при их использовании согласно назначению и способу применения в течение всего срока годности в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции», утвержденным Решением № 799 Комиссии Таможенного союза от 23 сентября 2011 года в г. Алматы.

Основными показателями, по которым оценивается безопасность препарата, являются:

Водородный показатель (pH): определяет кислотно-основные характеристики продукта. Нормальные значения pH для косметических продуктов обычно лежат в диапазоне от 4 до 7, чтобы соответствовать pH кожи.

Массовая доля тяжелых металлов: оценка содержания таких металлов, как свинец, мышьяк, ртуть и другие, которые могут быть опасными для здоровья человека при использовании косметических продуктов.

Общее количество бактерий: определяет уровень микробного загрязнения в продукте. Косметические продукты должны быть стерильными или содержать минимальное количество микроорганизмов, чтобы избежать инфекций при использовании.

Кожно-резорбцивное, кожно-раздражающее и сенсибилизирующее действия: оценка воздействия продукта на кожу, позволяющая определить, вызывает ли продукт раздражение, аллергическую реакцию или другие негативные эффекты при контакте с кожей.

Противовоспалительное действие на кожу: определяет способность продукта снижать воспаление и успокаивать кожу.

Эти показатели являются важными для оценки безопасности косметических продуктов и обеспечивают их соответствие стандартам и регулятивным требованиям для защиты здоровья и безопасности пользователей. Одно из важных требований к качеству косметических кремов, гелей и других композиций – устойчивость против патогенных микробов, сохранность и безопасность препарата в течение гарантийного срока хранения.

Согласно ГОСТ 33506-2015 «Методы оценки токсикологических и клинико-лабораторных показателей безопасности» проводится оценка таких характеристик, как кожно-раздражающее действие. Оценку общетоксического действия испытания препаратов проводят на альтернативных биологических моделях (*in vitro*). Токсические эффекты обычно связаны с формированием окислительного стресса и накоплением свободнорадикальных продуктов [150-152]. Методы *in vitro* на клеточных культурах позволяют изучать следующие аспекты:

Окислительный стресс: оценка уровня окислительного дисбаланса и повреждения клеток вследствие свободнорадикальной активности.

Воспаление: изучение реакции клеток на раздражители и оценка уровня воспалительных медиаторов.

Жизнеспособность клеток: определение способности клеток к выживанию и росту при воздействии токсических веществ.

Пролиферация: изучение способности клеток к делению и росту.

Апоптоз и некроз: оценка программированной клеточной смерти (апоптоза) и необратимого повреждения клеток (некроза).

Нарушение функции митохондрий: оценка влияния токсических веществ на функционирование митохондрий, которые играют ключевую роль в обеспечении энергии для клеток.

Влияние на мембраны: изучение повреждений мембран клеток под воздействием токсических агентов.

Эти методы позволяют детально исследовать молекулярные механизмы токсического действия веществ на клетки, что важно для оценки и предсказания их потенциальной токсичности и безопасности.

Для оценки безопасности и антибактериальной активности [153] разработанных препаратов сначала в лабораторных условиях при участии специалистов наиболее высокую антимикробную активность показали композиции, полученные на агаровой гелевой основе. Для этих композиций были проведены более углубленные испытания по требуемым показателям в лаборатории аккредитованного АО «Национальный центр экспертизы и сертификации», г. Алматы. Это органолептические и физико-химические показатели (внешний вид, цвет, водородный показатель и термостабильность), на содержание токсичных элементов (свинец, мышьяк, ртуть) и токсилогические показатели безопасности (кожно-раздражающее действие и действие на слизистые поверхности).

В России и ряде других стран проводится обязательный микробиологический контроль различных косметических изделий (кремы, зубные пасты и шампуни). Испытания косметических товаров по микробиологическим показателям аналогичны испытаниям пищевых продуктов и включают определение количества микроорганизмов (бактерий, плесневых грибов, дрожжей) на 1 г вещества.

Микробиологический контроль необходим для исключения возможности попадания в косметические препараты микроорганизмов, вызывающих их загрязнение или повреждение. Присутствие патогенных бактерий в косметике может стать причиной различных кожных заболеваний у пользователей. Таким образом, микробиологический контроль – это важная мера для обеспечения безопасности и качества косметических продуктов [154,155], поэтому проводились и микробиологические испытания по следующим показателям: КМАМ, КОЕ, *Escherichia coli, P aeruginosa, S. Aureus, Cadida albicans.* КММ, КОЕ – расчет количества мезофильных аэробных микроорганизмов и подсчет числа колониеобразующих единиц (КОЕ) и на кубический сантиметр или грамм продукции. В состав КММ, КОЕ входят различные таксономические группы микроорганизмов – бактерии, дрожжи, плесневелые грибы. Их общая численность свидетельствует о санитарно-гигиеническом состоянии препарата, степени его обсемененности микрофлорой. Показатель КММ, КОЕ характеризует общее содержание микроорганизмов в препарате. КММ, КОЕ – наиболее распространенный тест на микробную безопасность. Результаты проведенных испытаний представлены в Приложении А.

Консервантом, обеспечивающим микробную безопасность в исследуемых композициях, помимо кислот, является воздействие ультразвуковой обработки, проводимой поэтапно при введении различных ингредиентов в систему. Это имеет особое значение для систем на основе агар-агара, так как он подвержен быстрому биозаражению, обладает небольшим сроком хранения и требует консервации при низких температурах. В результате ультразвуковой обработки композиции с агар-агаром в качестве загустителя обретают улучшенную

биостабильность при комнатной температуре, что крайне важно как для хранения, так и для применения препарата при обработке кожи.

Все полученные в работе композиции содержат экстракты различных растений с разной комбинацией в зависимости от назначения препарата – для снятия аллергических реакций с поверхности кожи, для лечения ожогов и антиакне. Состав препаратов представлен в таблице 7 (Приложение Б). Результаты испытаний, проведенных в лаборатории аккредитованного АО «Национальный центр экспертизы и сертификации», г. Алматы, показали их термостабильность, отсутствие токсичных элементов и раздражающего действия при соответствии значений водородного показателя норме (таблица 14). Протоколы испытаний представлены в Приложениях А, Б.

Таблица 14 – Показатели по безопасности нанокосметических препаратов для лечебно-профилактической обработки поверхности кожи протокол испытаний №2290, №2291, №2292 от 24.05.2021 Г. (образец №1 для снятия аллергических реакции с поверхности кожи, образец №2 для очищения, выравнивания и обновления кожи (пилинг) образец №3 для лечения акне)

Наименование показателей, ед. изм.	Нормы НД	Фактические показатели	НД на методы испытаний
Токсические элементы, мг/кг:			
Свинец Мышьяк Ртуть	Не более 5,0 Не более 5,0 Не более 5,0	Не обнаружено Не обнаружено Не обнаружено	ГОСТ 32937-2014 ГОСТ 32938-2014 ГОСТ 32936-2014
Терапевтические показатели безопасности:			
Общетоксическое действие, определяемое альтернативными методами (in vitro) Кожно-раздражающее действие Действие на слизистые	Отсутствие 0 баллов 0 баллов	Отсутствует 0 0	ГОСТ 33506-2015 Инстр. 7.04.005.97 Инстр. 7.04.005.97
Органолептические и физико-химические показатели:			
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Цвет	Свойственный цвету косметического геля данного наименования	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Водородный показатель, ед. (pH) Образец №1 Образец №2 Образец №3	3,0-9,0	 №1-5,3 №2-5,6 №3-5,5	ГОСТ 29188.2-2014
Термостабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91
Коллоидная стабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91

Протокол №2770, 2771, 2772 от 25.05.2021 г.
микробиологических испытаний (образец №1 для снятия аллергических реакций с поверхности кожи, образец №2 для очищения, выравнивания и обновления кожи (пилинг), образец №3 для лечения акне)

Результаты испытаний

Наименование показателей, ед.изм.	Норма НД	Фактические показатели	НД на методы испытаний
1. КМАМ, КОЕ/г	Не более $1x10^3$	$<1,5x10^2$	ГОСТ ISO 21149-2013
2. Escherichia coli в 0,1 г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 21150-2013
3. P aeruginosa	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22717-2013
4. S. Aureus	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22718-2013
5. Cadida albicans	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 18416-2013

Таким образом, микробиологические испытания, проведенные согласно Технологическому регламенту Таможенного союза 009/2011 от 23.09.11, на КМАФнМ, *Escherichia coli, P aeruginosa, S. Aureus, Cadida albicans* показали их высокую антимикробную активность. Результаты в условиях *in vitro* показали безопасность полученных нанокомпозиционных материалов, их биосовместимость и терапевтическую эффективность при использовании для решения различных проблем, связанных с поверхностью кожи.

4.3 Обобщение результатов лабораторных исследований, разработка технологического регламента получения фармацевтических и косметических препаратов широкого спектра назначения

Результаты проведенных исследований по разработке новых нанокомпозиционных материалов фармацевтического и косметического назначения показали перспективность предлагаемых технологических приемов для рецептур гелей, кремов косметических и лечебно-профилактических мазей. Основными приемами для получения новых композиционных систем лечебно-косметического назначения являются механохимическая обработка (МХО) и ультразвуковая обработка (УЗО). Разрабатываемые композиционные системы на гелевой основе содержат наночастицы из риса «Ак-Маржан», а также биологически активные ингредиенты растительного происхождения, обеспечивающие получение материала в высокоактивном состоянии и необходимого функционального назначения с высокой степенью адаптации коллоидной суспензии к обрабатываемой поверхности. Результаты проведенных исследований показали, что перспективно использовать минеральную воду источника «Коктем», а в качестве стабилизирующих добавок-модификаторов используются экстракты листьев алоэ, ромашки и чайного дерева, а также агар-агар, в зависимости от следующего этапа

приготовления композиций. После введения стабилизатора раствор подвергается ультразвуковой обработке в течение 3 минут.

Приготовлены и исследованы гелевые системы, предназначенные для снятия аллергических реакций с поверхности кожи, от ожогов и антиакне.

Имеет место эффект синергизма при совместном использовании в составе композиций и комбинации различных лекарственных препаратов, включая витамины и антисептики, а также препараты растительного происхождения.

УЗО является обязательным звеном технологического процесса подготовки препаратов, обеспечивающим необходимый уровень и стабилизацию свойств, связанную с перестройкой коллоидной композиции при наличии в ней тех или иных активных добавок.

Основными характеристиками композиций являются: биохимическая стабильность, которая контролируется по водородному показателю pH во время хранения, и физико-химические свойства по вязкости и электропроводности системы. По результатам измерения электропроводности оценивается степень активности препарата. Значения pH для гелей различного состава изменяются в пределах 4-7,7. Вязкость изменяется от 1 до 10 Па·с при получении мягких и жестких гелей, соответственно, электропроводность изменяется от 250 до 500 μS.

Рис «Ак-Маржан», используемый в качестве наполнителя гелевых композиций после механохимической и ультразвуковой обработки, содержит ценные питательные компоненты, включая витамины (B1, B2, B3, B6, PP, E), каротин, микро- и макроэлементы (фосфор, калий, железо, цинк, кальций, марганец, медь, селен, йод) и большое количество диоксида кремния. Важные аминокислоты в составе риса способствуют быстрому заживлению воспалений и не вызывают аллергических реакций, связанных с глютеном.

Свойства риса способны справиться не только с постакне, но и с пигментными пятнами, характерными для зрелой кожи. Косметика на основе риса замедляет процесс старения кожи, корректирует уже имеющиеся морщины и предотвращает появление новых. Она также способствует повышению эластичности и упругости зрелой кожи. Поэтому в качестве наполнителя использовали рис «Ак-Маржан», прошедший механохимическую обработку сначала в водно-спиртовом растворе, а затем с использованием минеральной воды источника «Коктем». В результате полученный коллоидный раствор содержит в основном частицы диоксида кремния размером 10-15 нм.

Таким образом, рецептуры нанокосметических препаратов лечебно-профилактических средств с биологически активными композициями являются весьма перспективными разработками.

Разработаны прежде всего базовые рецептуры, на основе которых оптимизированы составы итоговых рецептур нанокосметических препаратов лечебно-профилактических препаратов.

Проведены их испытания по физико-химическим, органолептическим, структурно-механическим свойствам в соответствии с требованиями нормативных документов, регламентирующих определенный вид продукции.

Следующим этапом для всех разработанных нанокосметических препаратов лечебно-профилактического действия, прежде чем запускать создаваемую космецевтическую линию на потребительский рынок, планируется проведение более детальных испытаний, в том числе клинических исследований, подтверждающих качество, безопасность, гипоаллергенность и биодоступность всего комплекса природных компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны гелевые основы с использованием минеральной воды источника «Коктем»: (1-2 % эфира целлюлозы + 20 % глицерина + вода) и (6 % агар-агара + 20% глицерина + вода). Экспериментально подобрано оптимальное время режима ультразвуковой обработки – 20 минут, при котором гелевые основы показывают стабильность значений pH и вязкости после 1 месяца хранения.

2. Экспериментальным путем подобран режим комплексного использования механохимической и ультразвуковой обработки, который приводит к уменьшению частиц наполнителя из риса «Ак-Маржан» до размеров 10-50 нм. Определено оптимальное содержание наполнителя в составе гелевой системы – 10 %, приводящее к стабилизации гелевой системы по показателям pH и вязкости.

3. Установлено, что нанокомпозитные препараты на основе агар-агара с нанодисперсным наполнителем из риса «Ак-Маржан», кислотными модификаторами и БАД стабильны по физико-химическим показателям.

Состав №1 имеет показатели значения: pH = 5,32, вязкость – 4,20 мкСм, (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Аскорбиновая кислота + 2% Экстракт алоэ), рекомендуется для снятия аллергических реакции с поверхности кожи;

Состав №2 имеет показатели значения: pH = 5,60, вязкость – 4,15 мкСм; (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Янтарная кислота + 2 % Экстракт ромашки), рекомендуется для очищения, выравнивания и обновления кожи.

Состав №3 имеет показатели значения: pH = 5,51, вязкость – 4,40 мкСм (97 % Нанокомпозитные системы на основе агар-агара с наполнителем из риса «Ак-Маржан» + 1 % Ацетилсалициловая кислота + 2 % Чайное дерево), рекомендуется для лечения акне.

Нанокомпозитные препараты на основе агар-агара лечебно-профилактического действия после 6 месяцев выдержки при комнатной температуре показывают устойчивые показатели по органолептическим и физико-химическим свойствам.

40 минут ультразвуковой обработки обеспечивают устойчивую консервацию нанокомпозитных препаратов.

4. Получены протоколы испытаний, показывающие, что полученные нанокосметические препараты лечебно-профилактического действия по терапевтичеким показателям не имеют общетоксического действия, определяемого альтернативными методами (*in vitro*), кожно-раздражающего действия и действия на слизистые.

Для каждого нанокосметического препарата получено по 2 акта испытаний по безопасности композиционных систем для лечебно-профилактической обработки поверхности кожи и микробиологической стабильности от аккредитованной лаборатории АО «Национальный центр

экспертизы и сертификации», г. Алматы. Нанокосметические препараты лечебно-профилактического действия на основе агар-агара соответствуют требованиям ТР (технического регламента) ТС (Таможенного союза) 009/2011 от 23.09.2011 г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 1. Kaul S., Gulati N., Verma D., Mukherjee S., Nagaich U. Role of nanotechnology in cosmeceuticals: a review of recent advances // J Pharm. – 2018; Vol. 2018. – P. 1-19. https://doi.org/10.1155/2018/3420204

2 Effiong D.E., Uwah T.O., Jumbo E.U., Akpabio A.E. Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns: A Review // Advances in Nanoparticles. – 2020. – No 9. – P. 1-22 https://doi.org/10.4236/anp.2020.91001

3 Sharma A., Agarwal P., Sebghatollahi Z., Mahato N. Functional Nanostructured Materials in the Cosmetics Industry: A Review // ChemEngineering. – 2023. – No 7(4). – P. 66. https://doi.org/10.3390/chemengineering7040066

4 Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы) // Актуальные проблемы медициныю – 2017. – Т. 39. – № 19 (268). – С. 20-28.

5 Shulga S.M. Liposomes and nanosomes: structure, properties, production // Biotechnologia Acta. – 2013. – Vol. 6, No 5. – P. 19-40.

6 Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice // Pharmacol Rev. – 2001. – Vol. 53, No 2. – P. 283-318.

7 Pawar G.T. Sphingosomes: Highlights of the Progressive Journey and their Application Perspectives in Modern Drug Delivery // International Journal of Medical & Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Vol. 12. Issue 01. https://doi.org/10.31782/ijmps.2022.12101

8 Thakur V., Arora S., Prashar B., and Vishal P. Niosomes and liposomes-vesicular approach towards transdermal drug delivery // International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences. – 2012. – Vol. 1, No 3. – P. 981–993.

9 Lohani A., Verma A., Joshi H., Yadav N. and Karki N. Nanotechnology-Based Cosmeceuticals // Dermatology. – May 2014. – Vol. 2014. – 14 p.

10 Gupta A., Prajapati S.K., Balamurugan M., Singh M. and Bhatia D. Design and Development of a Proniosomal Transdermal Drug Delivery System for Captopril // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2007. – Vol. 6, No 2.

11 Aguilar-Pérez KM, Avilés-Castrillo JI, Medina DI, Parra-Saldivar R, Iqbal HMN. Insight Into Nanoliposomes as Smart Nanocarriers for Greening the Twenty-First Century Biomedical Settings // Front Bioeng Biotechnol. – 2020 Dec 15. – Vol. 8:579536. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.579536

12 Srivastava A., Amreddy N., Babu A. et al. Nanosomes carrying doxorubicin exhibit potent anticancer activity against human lung cancer cells // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6, 38541. https://doi.org/10.1038/srep38541

13 Tamrakar D.G., Thakur S.S. Nanotechnology's Application in Cosmetics // Dermatology and Skin Care Items. Migration Letters. – 2023. – No 20(S13). – P. 1–18. https://doi.org/10.59670/ml.v20iS13.6262

14 Pandey A.S., Bawiskar D., Wagh V. Nanocosmetics and Skin Health: A Comprehensive Review // Nanomaterials in Cosmetic Formulations. Cureus. – January 22, 2024. – No 16(1): e52754. https://doi.org/10.7759/cureus.52754

15 Gupta V., Mohapatra S., Mishra H., Farooq U., Kumar K., Ansari M.J., Aldawsari M.F., Alalaiwe A.S., Mirza M.A., Iqbal Z. Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals: A Review // Latest Advancements. Gels. – 2022. – No 8. – P. 173. https://doi.org/10.3390/gels8030173

16 Zhou H., Luo D., Chen D., Tan X., Bai X., Liu Z., Yang X., Liu W. Current Advances of Nanocarrier Technology-Based Active Cosmetic Ingredients for Beauty Applications // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2021. – No 14. – P. 867-887. https://doi.org/10.2147/CCID.S313429

17 Yu Y.Q., Yang X., Wu X.F., Fan Y.B. Enhancing Permeation of Drug Molecules Across the Skin via Delivery in Nanocarriers: Novel Strategies for Effective Transdermal Applications // Front Bioeng Biotechnol. – 2021 Mar 29. – Vol. 9:646554. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.646554

18 Jafernik K, Ładniak A, Blicharska E, Czarnek K, Ekiert H, Wiącek AE, Szopa A. Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems-A review // Molecules. – 2023 Feb 18. – Vol. 28(4):1963. https://doi.org/10.3390/molecules28041963

19 Elmowafy M., Shalaby K., Elkomy M.H., Alsaidan O.A., Gomaa H.A.M., Abdelgawad M.A., Mostafa E.M. Polymeric Nanoparticles for Delivery of Natural Bioactive Agents: Recent Advances and Challenges // Polymers. – 2023. – No 15. – P. 1123. https://doi.org/10.3390/polym15051123

20 Mittal P., Saharan A., Verma R., Altalbawy F.M.A., Alfaidi M.A., Batiha G.E., Akter W., Gautam R.K., Uddin M.S., Rahman M.S. Dendrimers: A New Race of Pharmaceutical Nanocarriers // Biomed Res Int. – 2021 Feb 15. – Vol. 2021:8844030. https://doi.org/10.1155/2021/8844030

21 Bacha K., Chemotti C., Mbakidi J.P., Deleu M., Bouquillon S. Dendrimers: Synthesis, Encapsulation Applications and Specific Interaction with the Stratum Corneum: A Review // Macromol. – 2023. – No 3. – P. 343–370. https://doi.org/10.3390/macromol3020022

22 Bizzarri B.M., Fanelli A., Botta L., Zippilli C., Cesarini S., Saladino R. Dendrimeric Structures in the Synthesis of Fine Chemicals // Materials. – 2021. – No 14. – P. 5318. https://doi.org/10.3390/ma14185318

23 Akbari S., Hamid A. NourEmulsion types, stability mechanisms and rheology: A review // International Journal of Innovative Researchand Scientific Studies. – 2018. – No 1 (1). – P. 11-17.

24 Souto E.B., Fernandes A.R., Martins-Gomes C., Coutinho T.E., Durazzo A., Lucarini M., Souto S.B., Silva A.M., Santini A. Nanomaterials for Skin Delivery of Cosmeceuticals and Pharmaceuticals // Appl. Sci. – 2020. – No 10. – P. 1594. https://doi.org/10.3390/app10051594

25 Кочергин Н.Г., Петрунин Д.Д. Современный взгляд на проблему выбора лекарственной формы средств наружной терапии // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4 (47). – С. 59-67.

26 Shikov A.N., Tsitsilin A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G. and Heinrich M. Traditional and Current Food Use of Wild Plants Listed in the Russian Pharmacopoeia // Front. Pharmacol. – 2017. – Vol. 8. – P. 841. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00841

27 Mihranyan A., Piñas Liagostera A., Karmag R., Strømme M. and Ek R. Moisture sorption by cellulose powders of varying crystallinity // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 269. – P. 433-442.

28 Mihranyan A., Strømme M. and Ek R. Influence of cellulose powder structure on moisture-induced degradation of acetylsalicylic acid // Eur. J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 27. – P. 220-225.

29 Heidarian M., Mihranyan A., Strømme M. and Ek R. Influence of water-cellulose binding energy on stability of acetylsalicylic acid // Int. J. Pharm. – 2006. – Vol. 323. – P. 139-145.

30 Rao J., Dragulescu-Andrasi A., Yao H. Fluorescence imaging in vivo: recent advances // Curr Opin Biotechnol. – 2007. – Vol. 18. – P. 17–25.

31 Shiohara A., Hoshino A., Hanaki K., Suzuki K., Yamamoto K. On the cyto-toxicity caused by quantum dots // Microbiol Immunol. – 2004. – Vol. 48. – P. 669 – 675.

32 Zhang L., Gu F. X., Chan J. M., Wang A.Z., Langer R.S., Farokhzad O.C. Nanoparticles inmedicine: therapeutic applications and developments // Clin Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 83. – P. 761–769.

33 Liu L., Zhao W., Ma Q., Gao Y., Wang W., Zhang X., Dong Y., Zhang T., Liang Y., Han S., Cao J., Wang X., Sun W., Ma H., Sun Y. Functional nano-systems for transdermal drug delivery and skin therapy // Nanoscale Adv. – 2023 Feb 24. – Vol. 5(6):1527-1558. https://doi.org/10.1039/d2na00530a

34 Jiakun Xu., Jingjing Sun., Yuejun Wang., Jun Sheng., Fang Wang., Mi Sun. Application of Iron Magnetic Nanoparticles in Protein Immobilization // Molecules. – 2014. – No 19. – P. 11465-11486; https://doi.org/10.3390/molecules190811465

35 Гигиенические требования к безопасности парфюмерно-косметической продукции, ее производству и реализации: СанПиН №130-А РБ. – Введ. 16.09.2008. – Минск: ГУРНПЦ РБ, 2008. – 176 с.

36 Краснюк И.И., Валевко С.А., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. – М.: Академия, 2006. – 592 с.

37 Stanisic D., Liu L.H.B., Dos Santos R.V., Costa A.F., Durán N., Tasic L. New Sustainable Process for Hesperidin Isolation and Anti-Ageing Effects of Hesperidin Nanocrystals // Molecules. – 2020 Oct 3. – No 25 (19):4534. https://doi.org/10.3390/molecules25194534

38 Hering A., Ochocka J.R., Baranska H., Cal K., Stefanowicz-Hajduk J., Mangiferin and hesperidin transdermal distribution and permeability through the skin from solutions and honeybush extracts (Cyclopia sp.)-A comparison ex vivo study // Molecules. – 2021. – No 26. – P. 6547.

39 Lidiane Advincula de Araújo., Flavia Addor., Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos. Use of silicon for skin and hair care: an approach of

chemical forms available and efficacy: Review // An. Bras. Dermatol. – May-Jun 2016. – No 91 (3). https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163986

40 Sapino S., Oliaro-Bosso S., Zonari D., Zattoni A., Ugazio E. Mesoporous silica nanoparticles as a promising skin delivery system for methotrexate // International journal of pharmaceutics. – 2017. – Vol. 530. – P. 239–248. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.058

41 Georgios Fytianos., Abbas Rahdar., George Z. Kyzas. Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates // Nanomaterials. – 2020. – No 10. – P. 979. doi:10.3390/nano10050979

42 Краснюк И.И., Валевко С.А., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. – М.: Академия, 2006. – 592 с.

43 Технология мягких лекарственных форм: учебное пособие / Под ред. проф. Л.Г. Марченко. – СПб.: СпецЛиит., 2004. – 174 с.

44 Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств: Учебник для фармац. вузов и фак. – Харьков: Издательство НФАУ «Золотые страницы», 2002. – 694 с.

45 Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии / Пер. с англ. И.А. Лавыгина; под ред. В.Г. Куличихина. – М.: КолосС, 2003. – 312 с.

46 Vitthal S. Kulkarni, Charles Shaw. Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages. Chapter 7 – Preparation and Stability Testing (7.1.4 Ointments). – 2016. – P. 99-135. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801024-2.00007-8

47 Torres A., Almeida I.F., Oliveira R. An Overview of Proprietary Vehicles/Bases for Topical Compounding Medicines and Cosmetics. Cosmetics 2024, 11, 16. https://doi.org/10.3390/cosmetics11010016

48 Allen Jr L. V. Compounding for Investigational and Clinical Studies //International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2022. – Т. 26. – №. 3. – С. 201-209.

49 Watson C. J. et al. Pharmaceutical compounding: a history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors //Journal of Medical Toxicology. – 2021. – Т. 17. – С. 197-217.

50 Hüttenrauch R, Süss W, Schmeiss U. Beeinflussung der Eigenschaften von Kohlenwasserstoff-Salben. 2. Uber den Einfluss der Temperatur auf die Konsistenz [Modification of hydrocarbon ointment properties. 2. The effect of temperature on the consistency] // Pharmazie. – 1972 May. – No 27(5). – P. 300-3. German. PMID: 4647557.

51 Kostic A. Silicones in cosmetics and their impact on the environment // Cos ACTIVE J. – 2021. – No 1. – P. 34–39.

52 Чурадзе Л.И., Чагелишвили В.А., Кахетелидзе М.Б., Маградзе Г.Т., Явич П.А., Мсхиладзе Л.В. Разработка рецептуры крем-маски с использованием диоксида кремния, полученного из отходов обогащения марганецсодержащих руд // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 7 – С. 41-45.

53 Magdalena BîRsan., Ecaterina Gore., Cătălina Daniela Stan., Ana Caterina Cristofor., Matei Palimariciuc., Șadiye-Ioana Scripcariu., Paula Antonoaea., Robert Alexandru Vlad., Nicoleta Todoran., Adriana Ciurba. Development and evaluation of hydrophilic cream bases suitable for custom cosmetic skincare or compounding pharmaceutical dermal products // FARMACIA. – 2022. – Vol. 70, 5 https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.5.13

54 Nadi Halib., John Chong Keat Hon., Rohazila Mohamad Hanaiah., Izzah Syahirah Ahmad Azam., Mohd Ikram Mohd Shamshuddin. Miswakstarch-based gelastopical preparation forpotential management of infectiveulceration // Int. J.Res.Pharm.Sci. – 2021. – No 12(1). – P. 81-87. https://doi.org/10.26452/ijrps.v12i1.3938

55 Бирюкова К.В., Плетнева И.В. Разработка состава мягкой лекарственной формы на крахмально-глицериновой основе // Форум молодых ученых. – 2018. – № 12(28). – С. 581-583.

56 Дрибноход Ю.Ю. Косметика и косметология. От А до Я. Ваш домашний салон красоты. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 736 с. (Гл. 7. 327 стр.).

57 Осовская И.И., Васильева А.П., Бородина А.М. Дополнительные главы технологии полимерных материалов Водорастворимые полимеры: учебное пособие / И.И. Осовская, А.П. Васильева, А.М. Бородина. – СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2022. – 63 с.

58 Гроссман В.А. Технология изготовления лекарственных форм: учебник. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 336 с.

59 Panico A., Serio F., Bagordo F., Grassi T., Idolo A., DE Giorgi M., Guido M., Congedo M., DE Donno A. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products // J Prev Med Hyg. – 2019 Mar 29. – No 60(1):E50-E57. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1080.

60 Pandey A S., Bawiskar D., Wagh V. Nanocosmetics and Skin Health: A Comprehensive: Review // Nanomaterials in Cosmetic Formulations. – 2024. – Cureus 16 (1): https://doi.org/10.3390/ijms23241598050

61 Ковальская Г.Н. Косметическая продукция. – М.: Медицина, 2003. – 374 с.

62 Патент РФ № 2333764, опубл. 20.09.2008 Бюл. №26. Фурина Е.А., Новиков Ю.Т., Фурин В.А., Сулычева Н.Ю. Способ получения лекарственных желатиновых пленок. Заявка 2003131089 от 23.10.2003.

63 Патент РФ № 2343922, опубл. 20.01.2009 Бюл. №2. Измаилов С.Г., Измаилов Г.А., Резник В.С., Логинов В.И. и др. Клейкая лечебно-профилактическая паста. Заявка 2004103013/15 от 02.02.2004.

64 Патент РФ № 2419414, опубл. 27.05.2011 Бюл. №15. Геталов А.А. Способ получения эмульсионного косметического средства. Заявка 2010113244/15 от 06.04.2010.

65 Патент РФ №2477650, опубл.20.03.2013 Бюл. №8. Геталов А.А., Делюхин Е.Е., Гиниятуллин М.М., Сироткин А.С. Способ ультразвуковой кавитационной обработки жидких сред. Заявка 2011130933/05 от 25.07.2011.

66 Preeti, Sharda Sambhakar, Rohit Malik, Saurabh Bhatia, Ahmed Al Harrasi, Chanchal Rani, Renu Saharan, Suresh Kumar, Geeta, Renu Sehrawat. Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs // Hindawi Scientifica. – 2023 Oct 28. – 2023:6640103. doi: 10.1155/2023/6640103. – 25 p. https://doi.org/10.1155/2023/6640103

67 Карталов М.Г., Дмитрук С.Е., Романенко Т.В. Исследование структурно-механических свойств мази «Карталин» // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №3. – С. 48-53.

68 Межгосударственный стандарт. Кремы косметические. Общие технические условия. ГОСТ 31460-2012. Дата введения 2013-07-01. – М.: Стандартинформ, 2013.

69 Pandey A., Jatana G.K., Sonthalia S. Cosmeceuticals. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31334943.

70 Химия для косметической продукции / Под ред. П.Ю. Ованесяна. – Красноярск: Марта, 2001. – 278 с.

71 Ferdoushi Jahan., Afroza Akter Happy. 5 - Revolutionizing plant-based extracts for skin care and therapeutics // Nanotechnology for the Preparation of Cosmetics Using Plant-Based Extracts. Micro and Nano Technologies. – 2022. – P. 75-130.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128229675000102?via%3Dihub#!

72 Sánchez-López E, Gomes D, Esteruelas G, Bonilla L, Lopez-Machado AL, Galindo R, Cano A, Espina M, Ettcheto M, Camins A, Silva AM, Durazzo A, Santini A, Garcia ML, Souto EB. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview // Nanomaterials (Basel). – 2020 Feb 9. – No 10(2). – P. 292. doi: 10.3390/nano10020292.

73 Gautam S., Das D.K., Kaur J. *et al.* Transition metal-based nanoparticles as potential antimicrobial agents: recent advancements, mechanistic, challenges, and future prospects // Discover Nano. – 2023. – No 18. – P. 84. https://doi.org/10.1186/s11671-023-03861-1

74 Нестерова К.С. Перспективы развития косметического рынка на основе применения нанотехнологий // Успехи в химии и химической технологии. – 2008. – Т.22, № 13 (93). – С. 99-101.

75 Yılmaz G.E., Göktürk I., Ovezova M., Yılmaz F., Kılıç S., Denizli A. Antimicrobial Nanomaterials: A Review // Hygiene. – 2023. – No 3. – P. 269-290. https://doi.org/10.3390/hygiene3030020

76 Jiang H., Li L., Li Z., Chu X. Metal-based nanoparticles in antibacterial application in biomedical field: Current development and potential mechanisms. Biomed Microdevices. – 2024 Jan 23. – No 26(1). – P. 12. https://doi.org/10.1007/s10544-023-00686-8

77 Коляденко Е.В. Перспективы использования наночастиц в дерматологии // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 23-24.

78 Susanti D., Haris M.S., Taher M., Khotib J. Natural ProductsBased Metallic Nanoparticles as Antimicrobial Agents // Front. Pharmacol., Sec.Ethnopharmacology. – 2022. – Vol.13:895616 https://doi.org/10.3389/fphar.2022.895616

79 Skłodowski K., Chmielewska-Deptuła S.J., Piktel E., Wolak P., Wollny T., Bucki R. Metallic Nanosystems in the Development of Antimicrobial Strategies with High Antimicrobial Activity and High Biocompatibility // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – No 24. – P. 2104. https://doi.org/10.3390/ijms24032104

80 Joudeh N., Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists // J Nanobiotechnol. – 2022. –No 20. – P. 262. https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8

81 Majerič P., Jović Z., Švarc T., Jelen Ž., Horvat A., Koruga D., Rudolf R. Physicochemical Properties of Gold Nanoparticles for Skin Care Creams // Materials (Basel). – 2023 Apr 11. – No 16(8). – P. 3011. https://doi.org/10.3390/ma16083011

82 Milan J., Niemczyk K., Kus-Liśkiewicz M. Treasure on the Earth—Gold Nanoparticles and Their Biomedical Applications // Materials. – 2022. – No 15. – P. 3355. https://doi.org/10.3390/ma15093355

83 Mohammadlou M., Maghsoudi H., Jafarizadeh-Malmiri H. A review on green silver nanoparticles based on plants: Synthesis, potential applications and eco-friendly approach // International Food Research Journal. – 2016. – Т. 23, №. 2. – P. 446.

84 Бурмистров В.А., Симонова О.Г. Новый серебросодержащий препарат «Аргоника» // Сборник трудов по материалам научно-практической конференции: Серебро и висмут в медицине. – Новосибирск, 2005. – С. 78 – 83.

85 Wei Ting Jess Ong., Kar Lin Nyam. Evaluation of silver nanoparticles in cosmeceutical and potential biosafety complications // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2022. – Vol. 29, No 4. – P. 2085-2094. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.01.035

86 Вольский Н.Н., Селедцов В.И., Любимов Г.Ю. Иммуномодулирующие свойства препаратов коллоидного серебра. Коллоидное серебро. Физико-химические свойства. Применение в медицине / Сиб. отд. РАН / Институт катализа им. Борескова Г.К. – Новосибирск, 1992. – С. 31-52.

87 Dubadi R., Huang S.D., Jaroniec M. Mechanochemical Synthesis of Nanoparticles for Potential Antimicrobial Applications. Materials 2023, 16, 1460. https://doi.org/10.3390/ma16041460

88 Swati Gajbhiye., Satish Sakharwade. Silver Nanoparticles in Cosmetics // Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. – 2016. – No 6. – P. 48-53. Published Online March 2016 in SciRes. http://dx.doi.org/10.4236/jcdsa.2016.610

89 Mofa N., Zhapekova A., Sadykov B., Bakkara A., Tulepov M., Elouadi B. Preparation of Silvered Colloidal Compositions for Nanocosmetic Drugs // Eurasian Chem. Tech. J. – Mar. 2020. – Vol. 22, No 1. – Pp. 11-18. https://doi.org/10.18321/ectj925

90 Taufikurohmah T., Sanjaya I. G. M., Baktir A., Syahrani A. Stability of colloidal silver nanoparticles synthesized with variance silver ions as antimicrobial in cosmetic formulation // Asian Journal of Chemistry. – 2015. – No 27(4). – P. 1525-1528. https://doi.org/10.14233/ajchem.2015.18686

91 Щербакова Т.П., Васенева И.Н. Способ получения биогенного кремнезема // Теоретические основы химической технологии. – 2020. – Т. 54, № 2. – С. 185-191.

92 Mansurov Z.A., Mofa N.N., Shabanova T.A. Hybride, nano-structurized materials of special purpose on the basis of silicon dioxide // Advanced Engineering Ceramics and Composites. – 2011. – Vol. 484. – P. 230-240.

93 Bradley C. Dallin., Atharva S. Kelkar., Reid C. Van Lehn. Structural features of interfacial water predict the hydrophobicity of chemically heterogeneous surfaces // Chemical Science. – 2023. – Vol. 14, No 5. – P. 1308-1319. https://doi.org/10.1039/D2SC02856E

94 Патент US № 2517635, опубл. 10.01.2013 Бюл. № 1. Бэйг А. А., Декнер Д.Э., Хьюз И.А. Отбеливающая композиция, содержащая аморфный кварц. Заявка № 2011117013/15 от 24.11.2009.

95 Патент US №:2465889, опубл. 10.08.2012. Бойк К.А., Холерка М. Н. (US), Хассан М., Солиман Н., Харнет Д., Ахмед Р. Очищающие кожу составы с индикаторной тактильной частицей диоксида кремния. Начало действия патента: 1 июля, 2008.

96 Yanmei Huang., Peng Li., Ruikang Zhao., Laien Zhao., Jia Liu., Shengjun Peng., Xiaoxuan Fu., Xiaojie Wang., Rongrui Luo., Rong Wang., Zhuhong Zhang. Silica nanoparticles: Biomedical applications and toxicity // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 151. – P.113053. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113053

97 Потапов В., Мурадов С., Сивашенко В., Рогатых С. Нанодисперсный диоксид кремния: применение в медицине и ветеринарии // Наноиндустрия. – 2012. – Т. 3, №33. – С. 32-36.

98 Ivkovic S., Baranek T., Bendzko P., Schulz J. TMAZ nanoparticles as potential drugs influencing the cellular signal transduction pathways // Nanotechnologe. – 2005. – Vol. 1, Chapter 2: Medical Applications. – P. 85–88.

99 Nabeshi H., et al. Size-dependent cytotoxic effects of amorphous silica nanoparticles on Langerhans cells // Die Pharmazie. – 2010. – No 65. – P. 199–201.

100 Venugopal Balakrishnan., Hajarul Azwana Ab Wab., Khairunisak Abdul Razak., Shaharum Shamsuddin. In Vitro Evaluation of Cytotoxicity of Colloidal Amorphous Silica Nanoparticles Designed for Drug Delivery on Human Cell Lines // Journal of Nanomaterials. – 2013. Article ID 729306. – P. 8. https://doi.org/10.1155/2013/729306

101 Araújo L. A., Addor F., Campos P. M. B. G. M. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy // Anais brasileiros de dermatologia. – 2016. – T. 91. – P. 0331-0335.

102 Castillo R.R., Vallet-Regí M. Recent advances toward the use of mesoporous silica nanoparticles for the treatment of bacterial infections // International Journal of Nanomedicine. – 2021. – P. 4409-4430.

103 Nafisi S., Schäfer-Korting M., Maibach H. I. Perspectives on percutaneous penetration: Silica nanoparticles // Nanotoxicology. – 2015. – T. 9, No 5. – P. 643-657.

104 Palmer, B.C., Jatana, S., Phelan-Dickinson, S.J. et al. Amorphous silicon dioxide nanoparticles modulate immune responses in a model of allergic contact dermatitis // Sci Rep. – 2019. – No 9. – P. 5085. https://doi.org/10.1038/s41598-019-41493-7

105 Bakkara A., Sadykov B., Zhapekova A., Oserov T., Batkal A., Khairullina A., Mofa N. Efficiency and Prospects of the Use of Mechanochemical Treatment to Obtain Innovative Composite Systems // ChemEngineering. – 2022. – No 6. – P. 90. https://doi.org/10.3390/chemengineering6060090

106 Арефьева О.Д., Пироговская П.Д., Панасенко А.Е., Ковехова А.В., Земнухова Л.А. Кислотно-основные свойства аморфного диоксида кремния из соломы и шелухи риса // Химия растительного сырья. – 2021. – № 1. – С. 327-335.

107 Chen L.H., Chen I.C., Chen P.Y., Huang P.H. Efficacy of rice bran fermentation in cosmetics and skin care products // Biosci. J., Uberlândia. – 2018. – Vol. 34, No 4. – P. 1102-1113,

108 Рис: красота в злаке 25.10.2019 г., архивная статья // https://www.garnier.ru/ingredients/rice.

109 United States Patent № 4,883,660, Nov. 28, 1989. Steven T.B., Irene R. Gel bases for pharmaceutical compositions US4883660A Thames Pharmacal Co., Inc.

110 Ломовский О., Бычков А., Ломовский И. Механическая предварительная очистка // Технологии фракционирования биомассы для биоперерабатывающего завода на основе лигноцеллюлозного сырья. – 2016. – С. 23-55.

111 Panda D., Manickam S. Cavitation Technology – The Future of Greener Extraction Method: A Review // Extraction of Natural Products and Process Intensification Mechanism and Perspectives. Appl. Sci. – 2019. – No 9. – P. 766. https://doi.org/10.3390/app9040766

112 Аркуша А.А., Перцев И.М. Оценка и контроль консистенции мазей с использованием реограмм / Информационное письмо. – К.: РЦНМИ МЗ УССР, вып. 10 по проблеме «Фармация», 1983. – 2 с.

113 Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщение 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 52–61.

114 Суров О.В., Воронова М.И., Захаров А.Г. Функциональные материалы на основе нанокристаллической целлюлозы // Успехи химии. – 2017. – № 86 (10). – С. 907-933.

115 Зарубина А.Н., Иванкин А.Н., Кулезнев А.С., Кочетков В.А. Целлюлоза и наноцеллюлоза. Обзор // Лесной вестник / Forestry Bulletin. – 2019. – Т. 23. № 5. – С. 116–125. © МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2019

116 Осовская И.И., Васильева, А.П., Бородина А.М. Дополнительные главы технологии полимерных материалов. Водорастворимые полимеры.: учебное пособие / И.И. Осовская, А.П. Васильева, А.М. Бородина. – СПб.: ВШТЭ СПбГУПТД, 2022. – 63 с.

117 Azila Aziz., Zarani Mat Taher., Rohaiza Muda., Ramlan Aziz. Cosmeceuticals and Natural Cosmetics / In book: Recent Trends in Malaysia Medicinal Plants Research (pp. 126-175). Edition: FirstChapter: 6 Publisher: penerbit UTM PressEditors: Rosnani Hasham.

118 López-Hortas L., Flórez-Fernández N., Torres M.D., Ferreira-Anta T., Casas M.P., Balboa E.M., Falqué E., Domínguez H. Applying Seaweed Compounds in Cosmetics, Cosmeceuticals and Nutricosmetics // Mar Drugs. – 2021 Sep 29. – No 19(10). – P. 552. https://doi.org/10.3390/md19100552

119 Yao Y., Xu B. Skin Health Promoting Effects of Natural Polysaccharides and Their Potential Application in the Cosmetic Industry // Polysaccharides. – 2022. – 3. – P. 818-830. https://doi.org/10.3390/polysaccharides3040048

120 Mitura S., Sionkowska A., Jaiswal A. Biopolymers for hydrogels in cosmetics: review // J Mater Sci Mater Med. – 2020 May 25. – No 31(6). – P. 50. https://doi.org/10.1007/s10856-020-06390-w

121 Lukić M., Pantelić I., Savić S.D. Towards Optimal pH of the Skin and Topical Formulations: From the Current State of the Art to Tailored Products // Cosmetics. – 2021. – No 8. – P. 69. https://doi.org/10.3390/cosmetics8030069

122 Баккара А.Е., Садыков Б.С., Жапекова А.О., Мофа., Н.Н., Мансуров З.А. Разработка препаратов лечебно-косметического назначения и управление их свойствами с использованием ультразвуковой обработки // ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ: III Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 75-летию Института химии твердого тела и механохимии СО РАН. – Новосибирск, Россия. 1-5 октября 2019. – С. 250.

123 Hu D, Zeng M, Sun Y, Yuan J, Wei Y. Cellulose-based hydrogels regulated by supramolecular chemistry. SusMat. 2021; 1: 266–284. https://doi.org/10.1002/sus2.17

124 Calixto L.S., Maia Campos PMBG. Physical-Mechanical characterization of cosmetic formulations and correlation between instrumental measurements and sensorial properties // Int J Cosmet Sci. – 2017 Oct. – No 39(5). – P. 527-534. https://doi.org/10.1111/ics.12406

125 Kupikowska-Stobba B., Domagała J., Kasprzak M.M. Critical Review of Techniques for Food Emulsion Characterization // Appl. Sci. – 2024. – No 14. – P. 1069. https://doi.org/10.3390/app14031069

126 Kilpatrick P.K. Water-in-crude oil emulsion stabilization: review and unanswered questions // Energy & Fuels. – 2012. – Т. 26. – No 7. – P. 4017-4026.

127 Mahbubul I.M., Chong Tet Hien., Khaleduzzaman S.S., Shahrul I.M., Saidur R., Long B.D., Amalina M.A. Industrial & Engineering // Chemistry Research. – 2014. – No 53 (16). – P. 6677-6684 https://doi.org/10.1021/ie500705j

128 Резников И.И., Фёдорова В.Н., Фаустов Е.В., Зубарев А.Р., Демидова А.К. Физические основы использования ультразвука в медицине: Учебное пособие. – 2-е изд., доп. – М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 2015. – 97 с.

129 Thomas Hielscher. Ultrasonic Production of Nano-Size Dispersions and Emulsions // ENS 2005. – Dec 2005. – Paris, France. – Pp. 138-143. hal-00166996

130 Pitt W.G., Husseini G.A., Staples B.J. Ultrasonic drug delivery: a general review // Expert Opin Drug Deliv. – 2004 Nov. – No 1(1). – P. 37-56. https://doi.org/10.1517/17425247.1.1.37

131 Liao Y. et al. Structure, rheology, and functionality of emulsion-filled gels: Effect of various oil body concentrations and interfacial compositions //Food Chemistry: X. – 2022. – Т. 16. – С. 100509.

132 Жапекова А.О., Баккара А.Е., Иминова Р.С., Мофа Н.Н. Разработка гелевых композиций с агар-агар для лечебно-косметических препаратов // Промышленность Казахстана. – 2020. – № 3(111). – С. 71-74.

133 Guaratini T., Gianeti M.D., Maia Campos, P.M.B.G. Stability of cosmetics formulations containing vitamins E and A esters: Chemical and physical aspects // Int. J. Pharm. – 2006. – No 11. – P. 12–16.

134 Zamil D.H., Khan R.M., Braun T.L., Nawas Z.Y. Dermatological uses of rice products: Trend or true? // J Cosmet Dermatol. – 2022 Nov. – No 21(11). – P. 6056-6060. https://doi.org/10.1111/jocd.15099

135 Phongthai S, Homthawornchoo W, Rawdkuen S. Preparation, properties and application of rice bran protein: a review // Int Food Res J. – 2017. – No 24(1). – P. 25-34.

136 Kovach M.J., Sweeney M.T., McCouch S.R. New insights into the history of rice domestication // Trends Genet. – 2007. – No 23(11). – P. 578-587. https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.08.012

137 Tian Yu ., Sun Jing ., Li Jiaxin., Wang Aixia., Nie Mengzi., Gong Xue., Wang Lili., Liu Liya., Wang Fengzhong., Tong Litao. Effects of Milling Methods on Rice Flour Properties and Rice Product Quality: A Review // Rice Science. – 2024. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 33-46 https://doi.org/10.1016/j.rsci.2023.11.002

138 Zhengmao Zhang., Siming Zhao., Shanbai Xiong. Morphology and physicochemical properties of mechanically activated rice starch // Carbohydrate Polymers. – 20 January 2010. – Vol. 79, Iss. 2. – P. 341-348 https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.08.016

139 Жапекова А.О., Баккара А.Е., Иминова Р.С., Elouadi B., Мофа Н.Н., Мансуров З.А. Механохимическая и ультразвуковая обработка – управляемый способ формирования структуры и свойств нанокомпозиционных гелевых систем // «Известия НАН РК. Серия химии и технологий», КАЗАХСТАН, рекомендуемый ККСОН МОН РК. – 2021. – Т. 2, №446. – С. 36-44.

140 Шипина О.Т., Гараева М.Р., Александров А.А. ИК-спектроскопические исследования целлюлозы из травянистых растений // Вестник Казанского технологического университета. – 2009. – № 6. – С. 148–152.

141 McMullen, Roger L., Seher Ozkan, and Timothy Gillece. Physicochemical Properties of Cellulose Ethers // Cosmetics. – 2022. – Vol. 9, No 3. – P. 52. https://doi.org/10.3390/cosmetics9030052

142 Киселев А.В., Лыгин В.И. Инфракрасные спектры поверхностных соединений. – М.: Наука. 1972. – 459 с.

143 Рахмонбердыева Р.К., Кристалович Э.Л., Абдуллаев Н.Д. Полисахариды *Cardariarepens* и изучение их ИК-спектров // Химия природных соединений. – Ташкент, 1995. – №2. – С. 202-205.

144 Hong S., Nowak S. A., Wah C. L. Impact of physicochemical properties of cellulosic polymers on supersaturation maintenance in aqueous drug solutions // AAPS Pharm.Sci.Tech. – 2018. – Т. 19. – С. 1860-1868.

145 Pekhtasheva E.L., Neverov A.N., Shishkina I.G., Zaikov G.E. Biodamages and protection of cosmetics // Journal of Nature Science and Sustainable Technology; Hauppauge. – 2012. – Vol. 6, Ed. 1. – P. 47-53.

146 Мофа Н.Н., Жапекова, А.О., Баккара А.Е. Ультразвуковая обработка – эффективный способ направленного синтеза наноструктурированных систем (обзор) // Горение и Плазмохимия. – 2019. – № 19(2). – С. 117-127. https://doi.org/10.18321/cpc423

147 Matsuhiro B. Vibrational spectroscopy of seaweed galactans // Hydrobiologia. – 1996. – Vol. 326/327. – P. 481-489.

148 Mohiuddin A.K. (2019) Skin Care Creams: Formulation and Use // OSP J Clin Trials 1: JTS-1-103.

149 Mihranyan A., Strømme M. and Ek R. Influence of cellulose powder structure on moisture-induced degradation of acetylsalicylic acid // Eur. J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 27. – P. 220-225.

150 Межгосударственный стандарт ГОСТ 31695-2012 Гели Косметические. Общие технические условия. – М.: Стандартинформ, 2013.

151 Межгосударственный стандарт ГОСТ 33506-2015 Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки токсикологических показателей безопасности. – М.: Стандартинформ, 2016.

152 Международный стандарт CLSI M100S25,2015 "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing" M100S25. – 2015. – Vol. 35, No 3.

153 Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.12.189004. – М., 2004.

154 Международный стандарт CLSI M27A2 "Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast». – 2002. – Vol. 22, No. 15.

155 Практикум по микробиологии: Уч. пособие / под ред. Н.С. Егорова. – М.: Изд-во Московского университета, 1976. – С. 307.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ
№2290 от 24.05.2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №1–снятие аллергических реакций с поверхности кожи
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	**Нормы НД**	**Фактические показатели**	**НД на методы испытаний**
1	2	3	4
Токсические элементы, мг/кг:			
Свинец	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32937-2014
Мышьяк	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32938-2014
Ртуть	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32936-2014
Токсикологические показатели безопасности:			
Общетоксическое действие, определяемое альтернативными методами *(in vitro)*	Отсутствие	Отсутствует	ГОСТ 33506-2015
Кожно-раздражающие действие	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Действие на слизистые	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Органолептические и физико-химические показатели:			
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Цвет	Свойственный цвету косметического геля данного наименования	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Водородный показатель, ед. (pH)	3,0-9,0	5,3	ГОСТ 29188.2-2014
Термостабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91
Коллоидная стабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ
№2291 от 24.05.2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №2 – для очищения, выравнивания и обновления кожи (пилинг)
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	**Нормы НД**	**Фактические показатели**	**НД на методы испытаний**
1	2	3	4
Токсические элементы, мг/кг:			
Свинец	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32937-2014
Мышьяк	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32938-2014
Ртуть	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32936-2014
Токсикологические показатели безопасности:			
Общетоксическое действие, определяемое альтернативными методами *(in vitro)*	Отсутствие	Отсутствует	ГОСТ 33506-2015
Кожно-раздражающие действие	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Действие на слизистые	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Органолептические и физико-химические показатели:			
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Цвет	Свойственный цвету косметического геля данного наименования	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Водородный показатель, ед. (pH)	3,0-9,0	5,6	ГОСТ 29188.2-2014
Термостабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91
Коллоидная стабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ
№2292 от 24.05.2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №3 – для лечения акне
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	**Нормы НД**	**Фактические показатели**	**НД на методы испытаний**
1	2	3	4
Токсические элементы, мг/кг:			
Свинец	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32937-2014
Мышьяк	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32938-2014
Ртуть	Не более 5,0	Не обнаружено	ГОСТ 32936-2014
Токсикологические показатели безопасности:			
Общетоксическое действие, определяемое альтернативными методами *(in vitro)*	Отсутствие	Отсутствует	ГОСТ 33506-2015
Кожно-раздражающие действие	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Действие на слизистые	0 баллов	0	Инстр. 7.04.005.97
Органолептические и физико-химические показатели:			
Внешний вид	Однородная гелеобразная масса без посторонних включений	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Цвет	Свойственный цвету косметического геля данного наименования	Соответствует	ГОСТ 29188.0-2014
Водородный показатель, ед. (pH)	3,0-9,0	5,5	ГОСТ 29188.2-2014
Термостабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91
Коллоидная стабильность	Стабилен	Стабилен	ГОСТ 29188.3-91

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ
микробиологических испытаний
№2770 от 24 мая 2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №1–снятие аллергических реакций с поверхности кожи
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	Нормы НД	Фактические показатели	НД на методы испытаний
1. КМАМ, КОЕ/г	Не более 1х10^5	Не обн.	ГОСТ ISO 21149-2013
2. Escherichia coli в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 21150-2013
3. P aeruginosa в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22717-2013
4.S. Aureus в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22718-2013
5.Cadida albicans в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 18416-2013

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ
микробиологических испытаний
№2271 от 24.05.2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №2 – для очищения, выравнивания и обновления кожи (пилинг)
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	Нормы НД	Фактические показатели	НД на методы испытаний
1. КМАМ, КОЕ/г	Не более 1х10^3	Не обн.	ГОСТ ISO 21149-2013
2. Escherichia coli в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 21150-2013
3. P aeruginosa в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22717-2013
4.S. Aureus в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22718-2013
5.Cadida albicans в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 18416-2013

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

KZ.T.02.0460
TESTING

Алматинский филиал АО «Национальный центр экспертизы и сертификации»
Испытательная лаборатория пищевой продукций

Аттестат аккредитации №KZ.T.02.0460 от 11.09.2019 г. до 11.09.2024 г.
050035, г.Алматы, микрорайон 8, дом 83, тел.303-91-46

ПРОТОКОЛ
микробиологических испытаний
№2272 от 24.05.2021 г.

1.Заявитель – КазНУ имени аль-Фараби, пр.Аль-Фараби, 71
2.Дата поступления образца(ов) – 18.05.2021 г.
3.Наименование образца(ов) – Крем №3 – для лечения акне
4.Дата изготовления – 17.05.2021 г.
5.Срок годности –3года
6.Изготовитель – РК, КазНУ имени аль-Фараби
7.Вид испытаний – контрольный
8.НД на заявленную продукцию – ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1
9.Дата начало и окончание испытаний – 18.05.2021 г. –24.05.2021 г
10. Условия проведения испытаний: температура –23^0 С, влажность – 65%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

Наименование показателей, ед.изм	Нормы НД	Фактические показатели	НД на методы испытаний
1. КМАМ, КОЕ/г	Не более $1x10^3$	Не обн.	ГОСТ ISO 21149-2013
2. Escherichia coli в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 21150-2013
3. P aeruginosa в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22717-2013
4.S. Aureus в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 22718-2013
5.Cadida albicans в 0,1г	Не доп.	Не обн.	ГОСТ ISO 18416-2013

Заключение: представленный образец соответствует требованиям ТР ТС 009/2011 от 23.09.2011 г., ст.5, п.5, пр.6, п.1, пр.8, п.1 по указанным показателям

Начальник лаборатории Ж.К.Махметова

Протокол оформил(а) К.Р.Малибекова

Данный протокол распространяется только на образцы, подвергнутые испытания
Частичная или полная перепечатка протокола испытаний без разрешения лабораторий запрещена

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Патент на полезную модель РК

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ 6132

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL

(21) 2021/0113.2

(22) 09.02.2021

(45) 04.06.2021

(54) Емдік-косметикалық мақсаттағы гель композицияларын дайындау тәсілі
Способ приготовления гелевых композиций лечебно-косметического назначения
Method of preparing gel compositions for medicinal and cosmetic purposes

(73) Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің «Жану проблемалары институты» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт проблем горения» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (KZ)
«Institute of Combustion Problems» Republican State Enterprise on the Right of Economic Management of Committee of Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (KZ)

(72) Мофа Нина Николаевна (KZ)
Жапекова Анар Оразгалиевна (KZ)
Баққара Аягөз Есенбайқызы (KZ)

Mofa Nina Nikolayevna (KZ)
Zhapekova Anar Orazgaliyevna (KZ)
Bakkara Ayagoz Yessenbaykyzy (KZ)

ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed with EDS

Н. Әбілқайыров
Н. Абулкаиров
N. Abulkairov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директорының м.а.
И.о. директора РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Executive director of RSE «National institute of intellectual property»