

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-59-67>
УДК 615.454.1



Оригинальная статья / Research article

Перенос технологии косметического эмульсионного крема с лабораторной на пилотную фазу

М. А. Буракова, О. Н. Абросимова*, Ю. М. Ладутько, И. Е. Смехова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Абросимова Олеся Николаевна. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: М. А. Буракова – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>; О. Н. Абросимова – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>;
Ю. М. Ладутько – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>; И. Е. Смехова – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>.

Статья поступила: 13.07.2021

Статья принята в печать: 14.01.2022

Статья опубликована: 25.02.2022

Резюме

Введение. При переносе технологии косметического эмульсионного крема из лабораторных условий на полупромышленное оборудование необходимо определить критические показатели процесса, которые позволят достигнуть результатов без потери качества конечного продукта.

Цель. Цель исследования – подтверждение эффективности разработанной технологии производства эмульсионного крема в условиях масштабирования.

Материалы и методы. В качестве активных веществ использовали бадана толстолистного экстракт сухой, салициловую кислоту, диметикон, ментол и октипирокс; эмоленов – масло виноградных косточек, кокосовое масло, касторовое масло; эмульгаторов и со-эмульгаторов – моноглицериды дистиллированные, воск эмульсионный, ланолин безводный, кремофор А25; увлажнителя – глицерин; щелочного агента, регулятора pH – триэтаноламин; консерванта – Эуксил 9010; ароматизатора – эфирное масло розового дерева, растворителя – вода очищенная. Смешение фаз и эмульгирование осуществляли в установке с планетарной мешалкой PRS AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия), дозирование в герметичную пластиковую тару – на установке дозирования мазей FDS II AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия). Исследование физико-химических и структурно-механических свойств крема проводили согласно ГОСТ 29188.2-2014 и ГОСТ 29188.3-91.

Результаты и обсуждение. В условиях масштабирования наработано 3 пилотных серии косметического эмульсионного крема для профилактики сухой себореи кожи головы на основе бадана толстолистного экстракта сухого. Крем, полученный как в пилотную, так и лабораторную фазы, соответствовал всем требованиям Технического регламента Таможенного союза (ТР ТС) 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции», что подтверждает воспроизводимость разработанной технологии производства. Увеличение загрузки в 20 раз не влияло на способы введения компонентов и их процентное соотношение. Для определения возможности переноса технологии из условий лаборатории в условия полупромышленного производства были проанализированы технологические характеристики оборудования на способность осуществить требуемый технологический процесс, с помощью диаграммы Исикавы определены риски и установлены причинно-следственные связи процесса производства. Установлены наиболее важные показатели технологического процесса – это температура, количество оборотов мешалки и время перемешивания.

Заключение. На полупромышленном оборудовании GMP тренинг-центра осуществлено масштабирование технологии получения косметического эмульсионного крема на основе бадана толстолистного экстракта сухого. Составлена причинно-следственная диаграмма (диаграмма Исикавы). Учет возможных рисков при производстве эмульсионного крема (число оборотов мешалки, время перемешивания, температура) позволил получить стабильный продукт, соответствующий всем требованиям ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Показана воспроизводимость технологического процесса.

Ключевые слова: эмульсионный крем, масштабирование, перенос технологии, воспроизводимость, диаграмма Исикавы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М. А. Буракова, О. Н. Абросимова, Ю. М. Ладутько, И. Е. Смехова – постановка задачи, выполнение эксперимента, обработка полученных данных, обсуждение результатов и написание текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования центра коллективного пользования «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Буракова М. А., Абросимова О. Н., Ладутько Ю. М., Смехова И. Е. Перенос технологии косметического эмульсионного крема с лабораторной на пилотную фазу. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):59–67. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-59-67>

Transfer of Cosmetic Emulsion Cream Technology from Laboratory to Pilot Phase

Marina A. Burakova, Olesya N. Abrosimova*, Yulia M. Ladutko, Irina E. Smekhova

Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Olesya N. Abrosimova. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: Marina A. Burakova – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>; Olesya N. Abrosimova – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>;
Yulia M. Ladutko – <https://orcid.org/0000-0001-5741-4050>; Irina E. Smekhova – <https://orcid.org/0000-0002-0013-4784>.

Received: 13.07.2021

Revised: 14.01.2022

Published: 25.02.2022

© Буракова М. А., Абросимова О. Н., Ладутько Ю. М., Смехова И. Е., 2022

© Burakova M. A., Abrosimova O. N., Ladutko Yu. M., Smekhova I. E., 2022

Abstract

Introduction. When transferring the technology of cosmetic emulsion cream from laboratory conditions to semi-industrial equipment, it is necessary to determine the critical process parameters that will allow achieving results without losing the quality of the final product.

Aim. The aim of the study is to confirm the effectiveness of the developed technology for the production of emulsion cream under scaling conditions.

Materials and methods. As active substances were used badan thick-leaved extract dry, salicylic acid, dimethicone, menthol and octylpyrox; emollients – grape seed oil, coconut oil, castor oil; emulsifiers and co-emulsifiers – distilled monoglycerides, emulsion wax, anhydrous lanolin, Cremophor A25; humidifier – glycerin; alkaline agent, pH regulator – triethanolamine; preservative – Euxil 9010; fragrance – essential oil of rosewood, solvent – purified water. Phase mixing and emulsification were carried out in a PRS AR 403 planetary mixer (ERWEKA GmbH, Germany), dosing into a sealed plastic container was carried on an FDS II AR 403 ointment dosing unit (ERWEKA GmbH, Germany). The study of the physicochemical and structural-mechanical properties of the cream was carried out in accordance with GOST 29188.2-2014 and GOST 29188.3-91.

Results and discussion. Under scaling conditions, 3 pilot series of cosmetic emulsion cream for the prevention of dry seborrhea of the scalp based on badan thick-leaved extract dry have been developed. The cream obtained both in the pilot and laboratory phases met all the requirements of the Technical Regulations of the Customs Union (TR CU) 009/2011 "On the safety of perfumery and cosmetic products", which confirms the reproducibility of the developed production technology. A 20-fold increase in loading did not affect the methods of introducing the components and their percentage. To determine the possibility of technology transfer from laboratory conditions to semi-industrial production conditions, the technological characteristics of the equipment were analyzed for the ability to carry out the required technological process, using the Ishikawa diagram, risks were identified and causal relationships of the production. The most important indicators of the technological process have been established – these are the temperature, the number of revolutions of the mixer and the mixing time.

Conclusion. On the semi-industrial equipment of the GMP training center, the technology of obtaining a cosmetic emulsion cream based on badan thick-leaved extract dry. A causal diagram (Ishikawa diagram) was compiled. Taking into account possible risks in the production of emulsion cream (number of revolutions of the mixer, stirring time, temperature) made it possible to obtain a stable product that meets all the requirements of TR CU 009/2011 "On the safety of perfumery and cosmetic products". The reproducibility of the technological process is shown.

Keywords: emulsion cream, scaling, technology transfer, reproducibility, Ishikawa diagram

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Marina A. Burakova, Olesya N. Abrosimova, Yulia M. Ladutko, Irina E. Smekhova — statement of the problem, implementation of the experiment, processing of obtained data, discussion of the results, and writing the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the collective use center "Analytical Center of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the SPbPhU of the Ministry of Health of Russia" in the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Burakova M. A., Abrosimova O. N., Ladutko Yu. M., Smekhova I. E. Transfer of cosmetic emulsion cream technology from laboratory to pilot phase. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-59-67>

ВВЕДЕНИЕ

Среди кремов эмульсионные крема занимают первое место по объему производства [1]. Наличие в эмульсионном креме определенного количества воды в некоторой степени по сравнению с мазями улучшает его лечебно-профилактическое действие благодаря повышению степени дисперсности полезных компонентов и значительному увеличению скорости всасывания их в кожу. Поэтому в отечественной и мировой практике крема на жировой основе вытесняются эмульсионными. За рубежом особенно распространены жидкие кремы, состоящие приблизительно из 20 % жировых веществ и 80 % воды. Несмотря на пониженное содержание жиров и жироподобных веществ, физиологические свойства жидких эмульсий по воздействию на кожу не уступают кремам с более высоким содержанием жиров [2, 3].

Ранее в лабораторных условиях нами была разработана технология эмульсионного крема для про-

филактики сухой себореи кожи головы на основе бадана толстолистного экстракта сухого, которая позволяла получать косметический крем, отвечающий всем требованиям ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» [4], однако, при масштабировании процесса могут возникнуть проблемы, такие как нарушение стабильности эмульсии. В процессе хранения стабильность продукта может повлиять не только на потребительские свойства, но и на показатели безопасности продукта. Расслоение, изменение внешнего вида, цвета, запаха и вязкости – это основные видимые признаки нестабильности, которые могут косвенно указывать на нарушение показателей безопасности. Нарушение технологических режимов в процессе промышленного выпуска может привести не только к расслоению и изменению вязкости, но и к изменению водородного показателя, а также к микробиологическому заражению продукта [5].

Однако этого можно избежать, если на этапе разработки будут определены критические показатели процесса и критические показатели качества продукции [6–10]. В описании производственного процесса должен быть указан соответствующий тип оборудования и перечень параметров процесса, которые были обоснованы на этапе фармацевтической разработки [11]. Важно, чтобы продукт, произведенный в небольших количествах, обладал теми же свойствами и характеристиками, что и продукт, произведенный в ходе гораздо более крупных серий. На различных этапах процесса масштабирования – от небольших партий в лабораторном масштабе до партий полного цикла производства – обычно проводится оптимизация процессов в исследованиях фармацевтического производства и проверка качества, чтобы гарантировать, что масштабирование не повлияет на качество и/или эффективность [12–15]. Понимание процесса, его надежное масштабирование и создание системы мониторинга при серийном производстве возможны, если при фармацевтической разработке используется качественное оборудование, соответствующее своему назначению и моделирующее опытно-промышленное и промышленное оборудование [16–18].

Цель. Цель исследования – подтверждение воспроизводимости разработанной технологии производства эмульсионного крема в условиях масштабирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Масло виноградных косточек (торговая марка Casa Rinaldi, Alis S.r.l, Италия), кокосовое масло (СТО 00336444.008-2015, группа компаний «НМЖК», Россия), касторовое масло (АО «ЛенРеактив», CAS №: 8001-79-4, Россия), моноглицериды дистиллированные (МГД) (ТУ 9145-357-00334623-2003, группа компаний «НМЖК», Россия), эмульсионный воск Remiwx 1001 (Россия), ланолин безводный (CAS №: 8006-54-0, АО «ЛенРеактив», Россия), глицерин (CAS №: 56-81-5, АО «ЛенРеактив», Россия), бада толстолистного экстракт сухой (ООО «Казанский завод экстрактов», Россия), кремофор А25 (CAS №: 61791-12-6, BASF, Германия), салициловая кислота (CAS №: 69-72-7, АО «ЛенРеактив», Россия), диметикон (LINDERA, Германия), триэтаноламин (ТЭА) (ТУ 6-09-2448-91, АО «ЛенРеактив», Россия), эуксил 9010 (LINDERA, Германия), ментол (CAS: 2216-51-5, ООО «НеваРеактив», Россия), эфирное масло розового дерева (ООО «Мирролла», Россия), октопирокс [пироктон оламин (интернет-магазин Aromati.ru, Россия)].

Методы

1. Получение эмульсионного крема в лабораторных условиях

Приготовление водной фазы: в выпарительную чашечку помещают требуемое количество воды очищенной, ТЭА и глицерин, нагревают до 80 °С на водя-

ной бане, перемешивают стеклянной палочкой до однородного состояния.

Приготовление масляной фазы: в выпарительную чашечку помещают взвешенные масло виноградных косточек, кокосовое масло, касторовое масло, ланолин, воск эмульсионный, МГД, кремофор А25 и расплавляют на водяной бане при температуре 80 °С.

Затем в масляную фазу, разогретую до температуры 80 °С, частями добавляют водную фазу при постоянном перемешивании, далее гомогенизируют при помощи погружного блендера (Bosch GmbH, Германия), скорость вращения мешалки – 1000 об/мин.

Полученную эмульсию охлаждают при помощи ледяной бани до 30 °С и вносят октопирокс, бада толстолистного экстракт сухой (предварительно растворенный в 5 мл водно-глицериновой смеси 2:1), салициловую кислоту, диметикон, ментол, Эуксил 9010, эфирное масло розового дерева, повторно гомогенизируют до однородной массы в течение 5 мин.

Получение эмульсионного крема представлено на схеме 1.

Масса эмульсионного крема, полученного в лабораторных условиях, составляла 98,0 (выход 98 %).

2. Получение эмульсионного крема в условиях масштабирования

Получение эмульсионного крема в условиях масштабирования осуществляли в GMP тренинг-центре Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета на участке мягких лекарственных форм согласно схеме 1 для лабораторных условий.

Технология включала следующие основные операции:

1. Приготовление водной фазы.

Взвешивают в промежуточную емкость вместимостью 2 литра на лабораторных весах LA16001S (Sartorius, Германия) рассчитанное количество воды очищенной, нагретой до температуры 80 °С. К ней добавляют глицерин, ТЭА и перемешивают при помощи мешалки с верхним приводом Heidolph RZR 2020 (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия) в течение 5 мин при 400 об/мин. Передают на операцию «Смешение фаз, эмульгирование».

2. Приготовление масляной фазы.

Взвешивают в промежуточную емкость вместимостью 1 литр на лабораторных весах LA16001S (Sartorius, Германия) рассчитанное количество масла виноградных косточек, кокосового масла, ланолина безводного, МГД, эмульсионного воска, кремофора А25, диметикона. Промежуточную емкость с содержимым нагревают на водяной бане с циркуляцией LCB-11D (Daihan Labtech, Южная Корея) до температуры 80 °С до полного расплавления компонентов. Передают на операцию «Смешение фаз, эмульгирование».

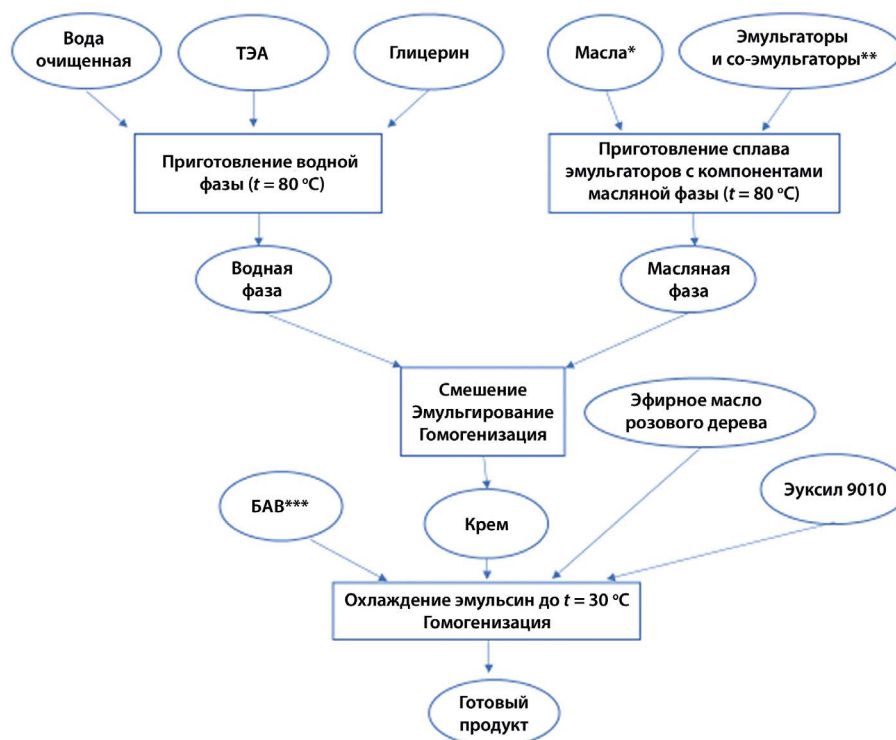
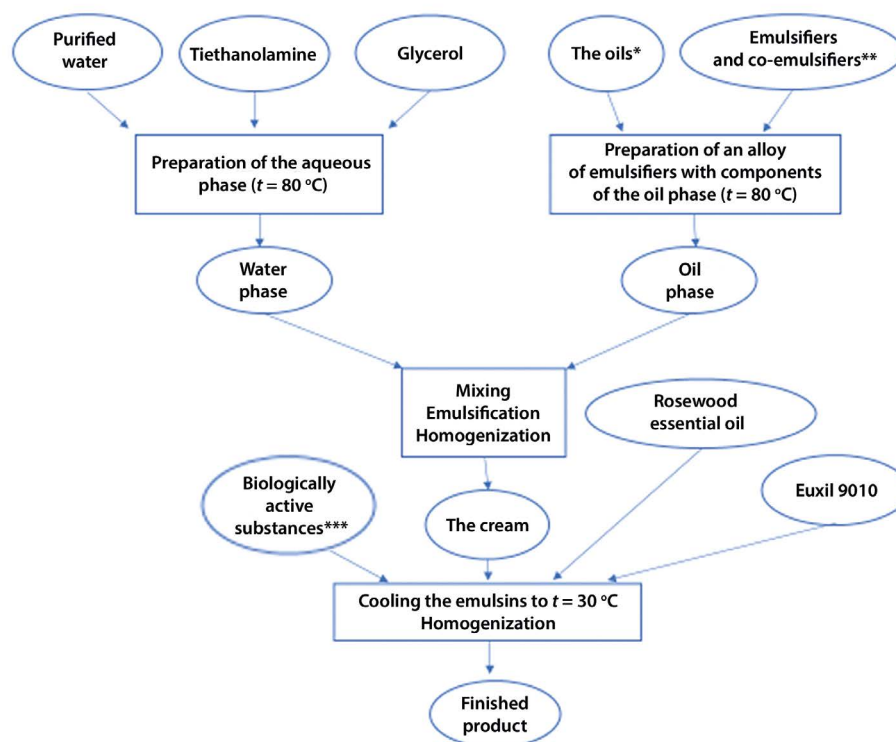


Схема 1. Процессуальная схема получения эмульсионного крема в лабораторных условиях.

Примечание. * Масло виноградных косточек, кокосовое масло, касторовое масло.

** Ланолин безводный, воск эмульсионный, МГД, кремофор А25.

*** Октопирокс, бадана толстолистного экстракт сухой, салициловая кислота, диметикон, ментол



Scheme 1. Procedural scheme for obtaining an emulsion cream in laboratory conditions.

Note: * Grape seed oil, coconut oil, castor oil.

** Anhydrous lanolin, emulsion wax, MHD, Cremophor A25.

*** Octopyrox, badan thick-leaved extract dry, salicylic acid, dimethicone, menthol

3. Смешение фаз, эмульгирование.

Компоненты водной фазы помещают в емкость объемом 5 литров установки с планетарной мешалкой PRS AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия) (рисунок 1), включают привод, устанавливая скорость мешалки 200 об/мин, активируя термopодогрев (температура 40 °C).



Рисунок 1. Установка с планетарной мешалкой PRS AR 403

Figure 1. Plant with planetary stirrer PRS AR 403

Расплавленную и нагретую до температуры 80 °C масляную фазу постепенно приливают к водной фазе в емкость устройства привода универсального с насадкой – планетарной мешалкой PRS AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия), осуществляют перемешивание в течение 10 мин со скоростью 200 об/мин. После окончания смешения фаз полученную массу переливают в емкость вместимостью 3 литра для проведения гомогенизации. Полученную массу передают на операцию «Гомогенизация».

4. Гомогенизация.

Для гомогенизации используют мешалку с верхним приводом EUROSTAR 60 digital (IKA, Германия). Процесс гомогенизации осуществляют при температуре 80 °C со скоростью работы мешалки 2000 об/мин 30 минут до однородной консистенции, оценку осуществляют визуально. Затем эмульсию подвергают охлаждению с помощью ледяной бани до 30–35 °C при медленном перемешивании (200 об/мин) в течение 15–20 мин.

5. Внесение БАВ, консерванта, ароматизатора.

В эмульсию при температуре 30–35 °C и перемешивании вводят бадана толстолистного экстракт сухой (предварительно растворенный в 100 мл водно-глицериновой смеси 2:1), эфирное масло розового дерева, салициловую кислоту, октопирокс, ментол, продолжают перемешивание еще в течение 15 мин со скоростью вращения мешалки 2000 об/мин. Затем массу охлаждают до 20–25 °C, передают на операцию «Упаковка».

6. Упаковка.

Полученный крем фасуют по 20,0 в герметичную пластиковую тару на установке дозирования мазей FDS II AR 403 (ERWEKA GmbH, Германия) (рисунок 2).



Рисунок 2. Установка дозирования мазей FDS II AR 403

Figure 2. Dosing unit for ointments FDS II AR 403

В условиях масштабирования было получено 1960,0 эмульсионного крема (выход 98 %).

3. Исследование физико-химических и структурно-механических свойств крема

Определение вязкости – вискозиметр типа Брукфильда МТ 202.1 (Метротекс, Россия) системы коаксиальных цилиндров, шпиндель № 4 (точность $\pm 1,0$ % диапазона, воспроизводимость $\pm 0,2$ %); измерение pH – pH-метр PB-11 (Sartorius, Германия), согласно ГОСТ 29188.2-2014 «Продукция парфюмерно-косметическая. Метод определения водородного показателя pH» [19]; определение коллоидной стабильности – лабораторная центрифуга MPW-351 (MPW Med. Instruments, Польша), согласно ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии» [20]; определение термической стабильности – термостат IB-15G (Jeio Tech, Корея), согласно ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии» [20]; определение органолептических показателей – внешнего вида, цвета, однородности и запаха – проводят согласно ГОСТ 29188.0-14 «Продукция парфюмерно-косметическая. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний» [21]; статистическая обработка данных – согласно ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента» [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Масштабирование процесса производства является важным процессом при разработке любого продукта. Одной из задач нашего исследования бы-

ло осуществление переноса технологии эмульсионного крема из условий лаборатории в условия полупромышленного производства. Для этого необходимо было провести практическую оценку оборудования на способность осуществить требуемый технологический процесс без снижения качества получаемого продукта, а также провести анализ рисков с помощью диаграммы Исикавы (рисунок 3).

В технологии эмульсионного крема необходимо учитывать риски, которые могут привести к получению нестабильного неоднородного крема, что зависит, в частности, от правильного выбора числа оборотов мешалки, времени перемешивания, а также температуры проведения процесса [23, 24].

В качестве объекта изучения выбран косметический эмульсионный крем, состав которого был разработан ранее. Состав эмульсионного крема и фактическое количество компонентов на загрузку приведены в таблице 1.

В GMP тренинг-центре на участке мягких лекарственных форм были произведены 3 пилотных серии крема на основе бадана толстолистного экстракта сухого, каждая из которых превышала лабораторную в 20 раз [25–27]. Температуру процесса производства крема поддерживали аналогично температуре получения крема в лабораторных условиях, скорость вращения мешалок и длительность процесса были пропорционально увеличены относительно загрузки. На стадиях приготовления водной и масляной фаз, а также на стадии смешения фаз, эмульгирования, внесения БАВ, консервантов, ароматизаторов контролировали внешний вид и однородность, после стадии гомогенизации дополнительно коллоидную и термическую стабильность.

Таблица 1. Состав крема
Table 1. The composition of the cream

№	Компонент Component	Количество на загрузку в лабораторных условиях, г Quantity per load in laboratory conditions, g	Количество на загрузку в пилотной фазе, г Quantity per loading in the pilot phase, g
1	Масло виноградных косточек Grape seed oil	5,0	100,0
2	Кокосовое масло Coconut oil	5,0	100,0
3	МГД Distilled monoglycerides	5,0	100,0
4	Эмульсионный воск Emulsion wax	4,0	80,0
5	Ланолин безводный Lanolin anhydrous	3,0	60,0
6	Глицерин Glycerol	3,0	60,0
7	Бадана толстолистного экстракт сухой Badana thick-leaved extract dry	2,0	40,0
8	Кремофор А25 Cremophor A25	2,0	40,0
9	Салициловая кислота Salicylic acid	2,0	40,0
10	Диметикон Dimethicone	2,0	40,0
11	ТЭА Triethanolamine	0,5	10,0

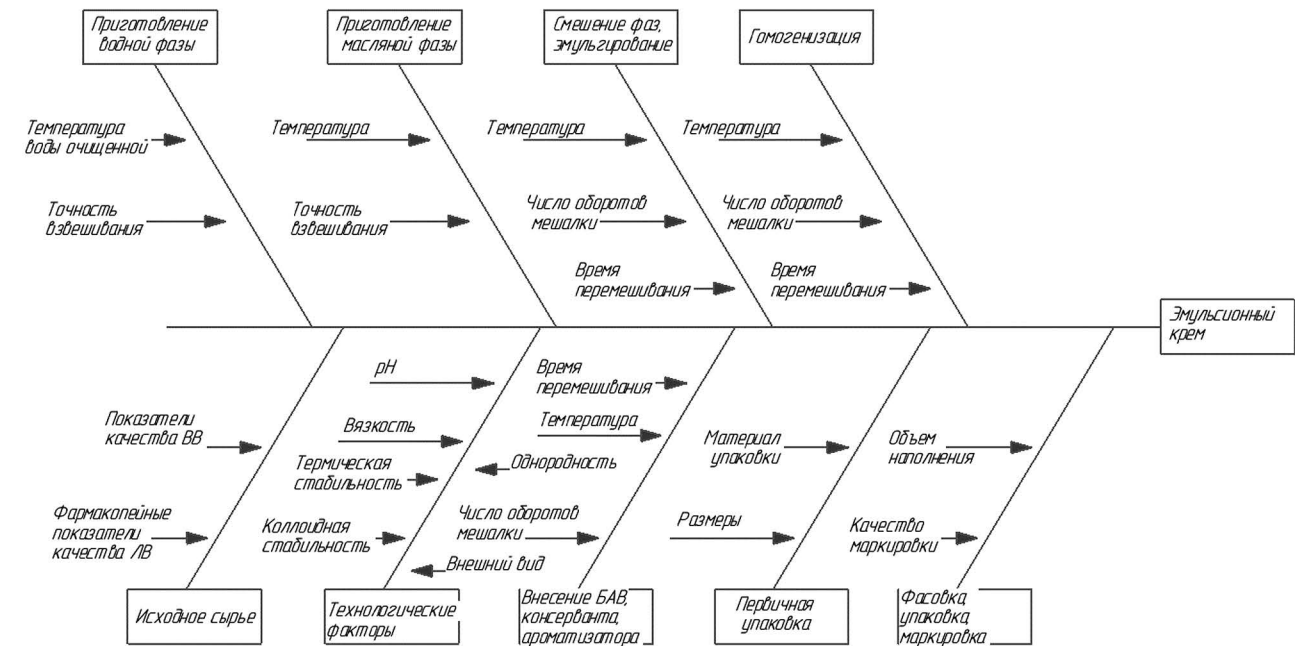


Рисунок 3. Диаграмма Исикавы получения эмульсионного крема

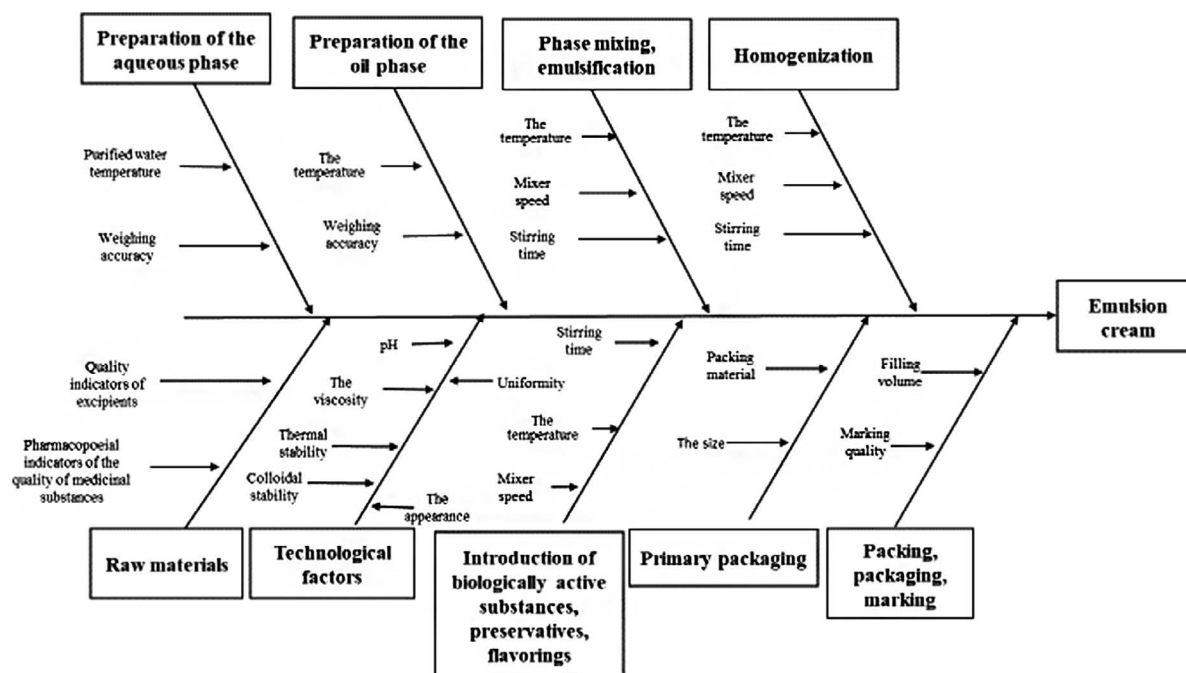


Figure 3. Ishikawa diagram of receiving an emulsion cream

№	Компонент Component	Количество на загрузку в лабораторных условиях, г Quantity per load in laboratory conditions, g	Количество на загрузку в пилотной фазе, г Quantity per loading in the pilot phase, g
12	Эуксил 9010 Euxil 9010	0,5	10,0
13	Эфирное масло розового дерева Rosewood essential oil	0,2	4,0
14	Ментол Menthol	0,1	2,0
15	Октопирокс Octopirox	0,1	2,0
16	Вода очищенная Purified water	65,6	1312,0
	Итого: Total:	100,0	2000,0

Полученные серии, а также крем, приготовленный в лабораторных условиях, в соответствии с требованиями ТР ТС 009/2011 [4] были оценены по следующим показателям качества: описание (внешний вид, цвет, запах), величина pH, коллоидная стабильность, термостабильность, вязкость. Результаты проведения стандартизации крема представлены в таблице 2.

Было установлено, что крем, полученный как в лабораторных условиях, так и в пилотную фазу, соответствовал всем требованиям ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продук-

ции» [4]. Цвет и запах крема обусловлен входящими в его состав ингредиентами, значение pH укладывается в допустимые нормы. Крем выдерживает испытания на коллоидную и термическую стабильность, значения вязкости существенно не отличаются между разными сериями. Постоянство полученных показателей может свидетельствовать о воспроизводимости разработанной технологии производства эмульсионного крема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлено масштабирование технологии получения косметического крема для профилактики сухой себореи кожи головы на основе бадана толстолистного экстракта сухого на полупромышленном оборудовании GMP тренинг-центра, наработано 3 серии, соответствующие всем требованиям ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Составлена причинно-следственная диаграмма (диаграмма Исикавы). Учтены возможные риски (число оборотов мешалки, время перемешивания, температура), что позволило получить стабильный косметический эмульсионный крем. Получен результат, доказывающий воспроизводимость технологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ российского рынка парфюмерии и косметики. Доступно по: http://www.lawlinks.ru/view_obzors.php?id=4768. Ссылка активна на 10.06.2021.
2. Производство эмульсионных кремов. Доступно по: <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/proizvodstvo-emulsionnyh-kremov.html>. Ссылка активна на 10.06.2021.

Таблица 2. Показатели качества крема

Table 2. Indicators of the quality of the cream

Показатель The indicator	Значение из ТР ТС 009/2011 Value from TR TS 009/2011	Экспериментальные значения Experimental values	
		Крем, полученный в лабораторных условиях In vitro cream n = 3	Крем, полученный в пилотную фазу Cream obtained in the pilot phase n = 3
Внешний вид The appearance	Однородная масса, не содержащая посторонних примесей Homogeneous mass, free of impurities	Однородная масса, не содержащая посторонних примесей Homogeneous mass, free of impurities	Однородная масса, не содержащая посторонних примесей Homogeneous mass, free of impurities
Цвет The color	Свойственный цвету данного крема Specific to the color of this cream	Коричневый Brown	Коричневый Brown
Запах The smell	Свойственный запаху данного крема Inherent to the smell of this cream	Сладковатый приятный запах Sweetish pleasant smell	Сладковатый приятный запах Sweetish pleasant smell
Водородный показатель, pH The hydrogen exponent, pH	5,0–9,0	5,68 ± 0,28	5,73 ± 0,22
Коллоидная стабильность The colloidal stability	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Термическая стабильность The thermal stability	Стабилен Stable	Стабилен Stable	Стабилен Stable
Вязкость, мПа · с The viscosity, mPa · s	–	22298	22306

- Cizauskaite U., Marks M., Bernatoniene J. The optimization of technological processes, stability and microbiological evaluation of innovative natural ingredients based multiple emulsion. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23:636–645. DOI: 10.1080/10837450.2017.1350981.
- ТР ТС 009/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902303206>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- Косметические эмульсии: какие проблемы возникают при разработке и производстве. Доступно по: <https://www.korolevpharm.ru/articles/kosmeticheskie-emulsii-kakie-problemy-voznikayut-pri-razrabotke-i-proizvodstve.html>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf. Accessed: 10.06.2021.
- Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ системы организации фармацевтической разработки лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):170–176.
- Смехова И. Е., Шигарова Л. В., Наркевич И. А., Флисюк Е. В., Метелева В. Д. Документирование фармацевтической разработки. Часть 2. Документы системы качества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):147–153. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153
- Reamer A., Ierman L. and Youtie J. Technology Transfer and Commercialization: Their Role in Economic Development. *An overview for pharmaceutical industry*. 2010:1-10.
- Singh Manral M., Prashar B., Sheikh Ya. Technology Transfer in Pharmaceutical Industry; Facts and Steps Involved. *American Journal of PharmTech Research*. 2012;2(4):74–82.
- EMA/CHMP/QWP/BWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form. 4 July 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf. Accessed: 10.06.2021.
- John R. M. Technology transfer in pharmaceutical industry. *The Pharma Innovation Journal*. 2017;6(3):235–240.
- Waghmare Y. S., Mahapalale S. P. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *World Journal of Pharmaceuticals Research*. 2017;6(9):310–329.
- Mohite P. B., Sangle S. V. Technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *International Journal of Advances in Pharmaceutics Research*. 2017;6:1–7.
- Pavithra G. M., Manoranjith, S. Nagalakshmi. An overview of technology transfer as a regulatory aspect. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(2):14–19. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i2.40067.
- Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Ляпунов А. Н., Зинченко И. А., Брылева Е. Ю., Лысокобылка А. А. Лабораторное оборудование на этапе фармацевтической разработки мягких лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):29–36. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-29-36.
- Рудько А. И., Конилов Д. Л., Сидоров К. О., Ильинова Ю. Г. Ставка на трансфер: развитие регуляторной базы для развития фармацевтической промышленности. *Фармация*. 2020;69(7):5–9. DOI: 10.29296/25419218-2020-07-01.
- Власенко Ю. В. Проектно-ориентированный подход к разработке готовых лекарственных средств на примере дженерикового многокомпонентного препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):30–36.
- ГОСТ 29188.2-2014. Продукция парфюмерно-косметическая. Метод определения водородного показателя pH. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200136164>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200022370>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- ГОСТ 29188.0-14. Продукция парфюмерно-косметическая. Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200136165>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- Государственная фармакопея. XIV издания. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Ссылка активна на 10.06.2021.
- Strus O., Polovko N., Yezerska O. Justification of technological parameters of the cream production with sapropel extract. *Pharmacia*. 2019;66(1):19–25. DOI: 10.3897/pharmacia.66.e35022.
- Strus O., Polovko N., Plaskonis Y. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(7):147–150. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575.

25. Резцов Е., Могилюк В., Рябко Д. Трансфер технологий в фармацевтической отрасли. *Контрактное производство и услуги*. 2010;2:49–52.
26. Береговых В. В., Спицкий О. Р. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;12:49–57.
27. Technology Transfer. Good Practice Guide. ISPE. 2003. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf. Accessed: 10.06.2021.
15. Pavithra G. M., Manoranjith, S. Nagalakshmi. An overview of technology transfer as a regulatory aspect. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(2):14–19. DOI: 10.22159/ijap.2021v13i2.40067.
16. Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Lyapunov A. N., Zinchenko I. A., Bryleva E. Yu., Lysokobylka A. A. Laboratory equipment at the stage of pharmaceutical development of soft drugs. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(1):29–36. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-29-36.
17. Rudko A. I., Konikov D. L., Sidorov K. O., Ilyinova Yu. G. Transfer bet: development of a regulatory framework for the development of the pharmaceutical industry. *Farmaciya = Pharmacy*. 2020;69(7):5–9. (In Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2020-07-01.
18. Vlasenko Yu. V. Project-oriented approach to finished pharma product development in the context of generic polycomponent drug containing amoxycillin and clavulanic acid. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2016;(1):30–36. (In Russ.)
19. GOST 29188.2-2014 *Produktsiya parfyumerno-kosmeticheskaya. Metod opredeleniya vodorodnogo pokazatelya pH* [GOST 29188.2-2014 Perfumery and cosmetic production. Method for determination of pH value]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200136164>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
20. GOST 29188.3-91. *Izdeliya kosmeticheskie. Metody opredeleniya stabil'nosti emul'sii* [GOST 29188.3-91 Cosmetics. Methods for determination of emulsion stability]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200022370>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
21. GOST 29188.0-14. *Produktsiya parfyumerno-kosmeticheskaya. Pravila priemki, otbor prob, metody organolepticheskikh ispytaniy* [GOST 29188.0-14 Perfumery and cosmetic productions. Acceptance rules, sampling, organoleptic test methods]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200136165> Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
22. *Gosudarstvennaya farmakopeya. XIV izdaniya* [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
23. Strus O., Polovko N., Yezerska O. Justification of technological parameters of the cream production with sapropel extract. *Pharmacia*. 2019;66(1):19–25. DOI: 10.3897/pharmacia.66.e35022.
24. Strus O., Polovko N., Plaskonis Y. The investigation of the development of a cream composition with the sapropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(7):147–150. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575.
25. Reztsov, E., Mogilyuk V., Ryabko D. *Transfer tekhnologiy v farmatsevticheskoy otrasli* [Technology transfer in the pharmaceutical industry]. *Kontraktnoe proizvodstvo i uslugi*. 2010;2:49–52. (In Russ.)
26. Beregovykh V. V., Spitskiy O. R. Technology Transfer to the Facility for Production of Medicines. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;12:49–57. (In Russ.)
27. Technology Transfer. Good Practice Guide. ISPE. 2003. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf. Accessed: 10.06.2021.
1. *Analiz rossiyskogo rynka parfyumerii i kosmetiki* [Analysis of the Russian perfumery and cosmetics market]. Available at: http://www.lawlinks.ru/view_obzors.php?id=4768. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
2. *Proizvodstvo emul'sionnykh kremov* [Production of emulsion creams]. Available at: <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/proizvodstvo-emul'sionnykh-kremov.html>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
3. Cizauskaite U., Marksa M., Bernatoniene J. The optimization of technological processes, stability and microbiological evaluation of innovative natural ingredients based multiple emulsion. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23:636–645. DOI: 10.1080/10837450.2017.1350981.
4. TR TS 009/2011 *Tekhnicheskiiy reglament Tamozhennogo soyuza "O bezopasnosti parfyumerno-kosmeticheskoy produktsii"* [TR CU 009/2011 Technical Regulations of the Customs Union "On the safety of perfumery and cosmetic products"]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902303206>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
5. *Kosmeticheskie emul'sii: kakie problemy voznikayut pri razrabotke i proizvodstve* [Cosmetic emulsions: what problems arise during the development and production]. Available at: <https://www.korolevpharm.ru/articles/kosmeticheskie-emulsii-kakie-problemy-voznikayut-pri-razrabotke-i-proizvodstve.html>. Accessed: 10.06.2021. (In Russ.)
6. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf. Accessed: 10.06.2021.
7. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Analysis of the system organization of pharmaceutical drug development. *Drug development & registration*. 2017;(3):170–176 (In Russ.)
8. Smekhova I. E., Shigarova L. V., Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Meteleva V. D. Documentation of Pharmaceutical Development. Part 2. Quality System Documents. *Drug development & registration*. 2021; 10(2):147–153. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-147-153.
9. Reamer A., Icerman L. and Youtie J. Technology Transfer and Commercialization: Their Role in Economic Development. *An overview for pharmaceutical industry*. 2010:1–10.
10. Singh Manral M., Prasharl B., Sheikh Ya. Technology Transfer in Pharmaceutical Industry; Facts and Steps Involved. *American Journal of PharmTech Research*. 2012;2(4):74–82.
11. EMA/CHMP/QWP/BWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form. 4 July 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf. Accessed: 10.06.2021.
12. John R. M. Technology transfer in pharmaceutical industry. *The Pharma Innovation Journal*. 2017;6(3):235–240.
13. Waghmare Y. S., Mahaparele S. P. The important role of technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *World Journal of Pharmaceutics Research*. 2017;6(9):310–329.
14. Mohite P. B., Sangle S. V. Technology transfer in pharmaceutical industry-a review. *International Journal of Advances in Pharmaceutics Research*. 2017;6:1–7.