

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических и неорганических веществ

(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему Сравнительный анализ технологий производства полимерных пленок для
медицинских целей

Студент

К. С. Штарк

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., доцент, О.Б. Григорьева

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Аннотация

Темой бакалаврской работы является «Сравнительный анализ технологий производства полимерных пленок для медицинских целей».

Задачи работы – сравнить пленки, полученные выливанием и пульверизацией раствора полимера с внесенными в него лекарственными средствами. Изучение высвобождения из полученных пленок на полимерной основе из поливинилового спирта лекарственных веществ.

Целью данной бакалаврской работы является сравнительный анализ технологий производства полимерных медицинских пленок для медицинских целей.

Объект исследования – технологии производства полимерных пленок выливанием и пульверизацией раствора полимера на подложку.

В экспериментальной части описан процесс приготовления полимерного раствора, создания полимерной пленки, процесс исследования кинетики высвобождения лекарственных веществ из пленок и полученные результаты:

– пленки полученные двумя различными технологиями были сравнены по внешним признакам;

– методом хроматографического анализа был изучен процесс высвобождения лидокаина, стрептоцида и их комбинации из пленок на основе поливинилового спирта.

Бакалаврская работа состоит из пояснительной записки на 53 страницах, введения литературного обзора, экспериментальной и расчетной части, включающих в себя 4 рисунка, 14 таблиц, и списка из 50 ссылок, включающего 8 иностранных источников.

Abstract

The topic of the given graduation work is "Comparative analysis of the technology of polymer patches for medical purposes."

The graduation work consists of an explanatory note on 53 pages, an introduction, including 4 figures, 14 tables, the list of 50 references, including 8 foreign sources and the graphic part on 1 A1 sheet.

The aim of the work is to compare some of technologies for producing polymer patches by pouring and spraying.

The object of the graduation work is medical patches permeated with drugs.

The subject of the research is technologies for the production of medical patches by pouring a polymer solution onto a substrate and obtaining a patch by spraying.

Much attention is given to various studies on the release of drugs from the polymer base of the patches, physical properties such as strength, elasticity and elongation.

The issues of relevance, existing research on medicinal patches and technology for the production of medicinal polymer patches are highlighted in the project's general part.

The special part of the project gives details about our experiment to create a polymer film that includes lidocaine, streptocide and their combination.

Finally, we present the work on the calculation of material and heat balances during the synthesis of polyvinyl alcohol, as well as calculation of the geometric parameters of a reactor with a stirrer and calculation of the stirrer motor power.

Содержание

Введение.....	5
1 Литературный обзор	7
1.1 История появления пленок.....	7
1.2 Классификации пленок	8
1.3 Скорость высвобождения лекарственных веществ	10
1.4 Состав пленок и их свойства.....	13
1.5 Выпускаемая продукция в форме пленок в РФ.....	17
1.5.1 Медицинские пленки	17
1.5.2 Косметические пленки.....	18
1.6 Биологически активные вещества и полимерные основы в косметических пленках.....	19
1.7 Технологии изготовления лекарственных и косметических пленок	21
2 Экспериментальная часть.....	24
2.1 Реагенты и оборудование	24
2.2 Методика выполнения эксперимента.....	25
2.2.1. Методика получения поливинилового спирта, содержащей лекарственное средство	25
2.2.2 Методика хроматографического эксперимента	26
2.3 Результаты и обсуждения.....	26
3 Расчетная часть.....	31
3.1 Расчет материального баланса поливинилового спирта	31
3.2 Расчет теплового баланса синтеза поливинилового спирта	35
3.3 Расчет реактора омыления	38
3.3.1 Расчет объема и расхода воды	38
3.3.2 Расчет и выбор основных размеров реактора.....	39
3.3.3 Расчёт мощности, затрачиваемой на перемешивание	40
Заключение	44
Список используемых источников.....	46

Введение

Актуальность и практический аспект применения относительно новой лекарственной формы, такой как полимерные пленки связан с большим количеством достоинств по сравнению с другими лекарственными формами. К примеру, одним из положительных качеств данной лекарственной формы является ее мобильность и легкость локального применения, к тому же полимерные пленки обладают как быстрым высвобождением, так и пролонгированным, что доказывает их универсальность.

Однако на сегодняшний момент, не смотря на широкую область их возможного применения в Российской Федерации, пленки выпускаются только для лечений глазных и стоматологических заболеваний.

Это связано с тем, что подбор полимерной матрицы и лекарственных средств требует большого количества исследований и тестирований, а также трудность создания такой упаковки, которая могла сохранить пленку целой и не нарушить ее состав делает масштабное производство затруднительным.

Объектом исследования бакалаврской работы является медицина и лекарственные формы, используемые в ней. Предмет исследования – полимерные лекарственные пленки, пропитанные лекарственными и биологически активными веществами.

Целью квалификационной работы является исследование технологий получения полимерных лекарственных пленок для медицинских целей.

Задачи бакалаврской работы:

- Провести обзор литературных данных по вопросам создания и применения лекарственных полимерных пленок;
- Изучить технологии получения полимерных пленок в медицине и косметологии;
- Систематизировать результаты, проведенных к настоящему времени исследований полимерных пленок для медицинских целей;
- Выделить оптимальную технологию создания полимерных пленок;

- Произвести расчет материального и теплового балансов, а также расчет реактора для получения поливинилового спирта.

При дальнейшем изучении разнообразных составов полимерных основ и лекарственных средств, вводимых в них, позволит расширить использование лекарственных полимерных пленок в Российской медицине, что значительно должно увеличить эффективность лечения многих видов заболевания в стоматологии, офтальмологии, проктологии, венерологии, лечении ран и т.п.

Методами исследования бакалаврской работы является анализ литературы и сравнение имеющихся технологий получения полимерных пленок, путем приготовления пленок с лекарственными средствами двумя разными технологиями и сравнения полученных образцов. Практическая значимость данной работы заключается в том, что будет выявлена наилучшая технология получения полимерных пленок для медицинских целей.

1 Литературный обзор

1.1 История появления пленок

Более 50 лет назад в мире появилась новая форма выпуска лекарственных средств – это были пленки, пропитанные лекарственными и биологически активными веществами. Пленки так же нашли широкое применение в косметологии. В России пленки впервые появились в 60-х годах XX века и применялись только лишь в офтальмологической практике [14]. Позднее, в 1970 году и на зарубежном фармацевтическом рынке были официально выпущены лекарственные пленки, как альтернатива быстрорастворимых таблеток [45]. В российской фармации официальное определение лекарственной формы «пленки» впервые появилось в Государственной фармакопее XIII издания в общей фармакопейной статье, посвященной глазным лекарственным формам, где были выделены «твердые глазные лекарственные формы для местного применения – пленки глазные» [11]. Но уже в XIV пленки были выделены в отдельную общую фармакопейную статью, как самостоятельная лекарственная форма. В настоящее время определение пленки по действующей фармакопее звучит так: пленки — это твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества. Так же пленки начали применять не только в офтальмологии, но и в стоматологии.

В настоящее время пленки нашли широкое распространение не только в медицине, но и косметологии. В обеих областях ведутся исследования и разработки новых составов и расширение применения данной лекарственной формы.

1.2 Классификации пленок

Официально фармакопея РФ использует классификацию по месту использования пленок:

- пленки глазные – стерильные пленки, предназначенные для помещения в конъюнктивальный мешок глаза;
- пленки для наклеивания на десну – пленки, предназначенные для наклеивания на десну;
- пленки щечные – пленки, предназначенные для помещения в щечный карман с целью оказания системного действия;
- пленки, диспергируемые в полости рта – пленки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются перед проглатыванием;
- пленки периодонтальные – пленки, предназначенные для помещения в карман между зубом и десной;
- пленки подъязычные – пленки, предназначенные для помещения под язык с целью оказания системного действия [12].

Однако, учитывая, что пленки имеют, как и другие лекарственные формы, огромное множество как положительных, так и отрицательных качеств, которые определяют их область применения, в настоящее время были предложены и другие классификации. В таблице 1 продемонстрированы некоторые достоинства и недостатки пленок.

Если более широко рассмотреть представленные в таблице положительные стороны, то можно сделать вывод о том, что в некоторых случаях они могут оказаться и недостатками. В качестве примера можно привести тот факт, что маленький размер лекарственной формы хоть и позволяет быть пленке очень мобильной и удобной в применении, однако маленький размер так же обозначает и ограниченность емкости по отношению к действующим веществам. Не стоит упускать из вида то, что сочетать несколько биологически активных веществ в одной пленке

достаточно сложно, ибо нужно подбирать не только такие вещества, которые будут индифферентны друг к другу, но еще и полимерную основу, которая не будет связывать действующие вещества и не будет препятствовать их высвобождению.

Таблица 1 - Достоинства и недостатки пленок как лекарственной формы

Достоинства:	Недостатки:
<p>Технологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - производство пленок не требует технологически сложного оборудования; - возможность сочетания различных групп действующих веществ; - удобство применения из-за уменьшения частоты приема (при пролонгированном высвобождении); - достаточная мобильность для самостоятельного применения пациентом. <p>Фармакологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> - возможность пролонгирования эффекта действующих веществ; - поддержание постоянной концентрации действующих веществ; - возможное снижение терапевтической активной дозы; - в случае необходимости доза действующего веществ может быть увеличена путем нанесения дополнительной пленки; - снижение или исключение побочных эффектов; - действующее вещество проникает в системный кровоток с уменьшенным эффектом первого прохода печени. 	<ul style="list-style-type: none"> - сложность включения в состав пленок значительных количеств действующих веществ; - низкая скорость пассивной диффузии в ряде случаев требует использования специальных вспомогательных веществ – пенетраторов; - действующие вещества природного происхождения могут образовывать прочные комплексы с рядом вспомогательных веществ, что может приводить к снижению фармакотерапевтической активности; - ограниченность выбора и высокая стоимость материалов упаковки; - в процессе хранения пленки могут изменить свои свойства, если упаковка подобрана неправильно (теряют влагу, отсыревают).

В настоящее время возрастающий интерес ученых и исследователей к лекарственной форме «пленки» в следствии широкой области их возможного применения поставили вопрос о необходимости создания расширенной классификации пленок по различным признакам. Одним из примеров такой классификации может послужить представленная профессором Э.А. Коржавых. Ниже приведены основные признаки по котором можно разделить лекарственные пленки:

- По пути введения: буккальные, вагинальные, глазные, дентальные, дерматологические, интраокулярные.
- По составу: коллагеновые, фибринные, фитоплёнки.
- По свойствам полимера: нерастворимые и быстрорастворимые
- По другим признакам: импрегнированные, распыляемые и пленки с модифицированным высвобождением.

1.3 Скорость высвобождения лекарственных веществ

В разных случаях требуется различная скорость высвобождения лекарственных и биологически активных веществ. Из этого следует, что в одном случае стоит использовать пленки с пролонгированным высвобождением, а в других быстро растворимые пленки. В следствии этого многие исследователи заинтересованы в изучении и описании процессов высвобождения лекарственных веществ из полимерных пленок.

В качестве примера такого исследования приведем изучения набухания и кинетики диффузии анестезирующих пленок с тримекаина гидрохлоридом и хлоргексидина биглюконатом на четырех основах (натрий-карбоксиметилцеллюлозе, натрия альгинате, Blanose 7MF, Blanose 7M8SF) и пленки реминерализующего действия с кальция хлоридом, натрия фосфатом двузамещенным и натрия фторидом на основе метилцеллюлозы.

Перед растворением полимера идет процесс набухания, данный физический процесс является самопроизвольным и так же определяет скорость высвобождения биологически активных веществ. В основе процесса набухания лежит процесс диффузии растворителя в полимерную основу и межмолекулярное взаимодействие растворителя и полимерной матрицы, а следствии чего полимер может менять свои физико-химические свойства и стоит заметить, что для каждого полимера эти изменения индивидуальны. Движущей силой диффузии является разность потенциалов чистого растворителя и растворителя в полимере.

Кинетику набухания изучали весовым методом. Экспериментальные данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты набухания ПЛ различного состава

Состав полимера	Константы скорости набухания	Условная максимальная степень набухания
Na-КМЦ	0,0110	290
Натрия альгинат	0,0032	230
Бланозе 7MF	0,0145	310
Бланозе 7M8SF	0,0150	350
МЦ	0,0120	275

Из данных, приведенных в таблице видно, что в результате исследования было выявлено, что Blanoze 7M8SF имеет большую степень набухания, что свидетельствует о высокой скорости высвобождения лекарственных веществ из данной полимерной матрицы. В свою очередь, натрия альгинат показал самую маленькую степень набухания, что показывает нам то, что данная полимерная матрица обладает пролонгированным высвобождением биологически активных веществ.

По средствам кондуктометрии были определены константы растворения пленок. Большей растворимостью обладали пленки на основе Blanoze 7M8SF и имеют константу растворимости равную $2,24 \cdot 10^{-3}$, с^{-1} , а самой маленькой растворимостью обладали альгинатные пленки и имели константу растворимости равную $1,25 \cdot 10^{-3}$, с^{-1} .

Процесс растворения полимерных пленок протекает в две стадии. В первой стадии идет взаимодействие полимера с растворителем с образованием насыщенного раствора вокруг пленки, а во второй стадии идет процесс диффузии растворенного веществ в весь объем раствора.

Поэтому далее был проведен количественный анализ релиза лекарственных веществ посредством физико-химических и химических методов анализа. В результате были получены коэффициенты диффузии биологически активных веществ, которые приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Коэффициенты диффузии лекарственных веществ различных полимерных пленок

Основа	Коэффициент диффузии $D \cdot 10^{13}, \text{м}^2/\text{с}$
Na-КМЦ	1,90
Натрия альгинат	1,14
Бланозе 7MF	1,39
Бланозе 7M8SF	2,04
МЦ	1,21

По результатам исследования можно судить о том, что пленка на основе Blanoze 7M8SF обладает наибольшим значением коэффициента диффузии, а, следовательно, имеет наибольшую скорость высвобождения лекарственных веществ. В свою очередь наиболее пролонгированным эффектом обладает пленки на основе натрия альгината.

Как результат можно сделать выводы о том, что скорость высвобождения действующих веществ является совокупностью множества факторов, характеризующих тройную систему: растворитель – лекарственное средство – полимер. Так комбинирую различные полимерные основы можно регулировать скорость релиза лекарственных средств [32].

Так высокая скорость высвобождения действующих веществ из некоторых полимерных основ может являться одним из положительных сторон пленок, например, данная черта будет актуальная для орально дисперсных лекарственных средств, в состав которых входят нитроглицерин или лоратидин [11, 12, 16, 17, 22, 32, 45].

Обработка экспериментальных данных релиза лекарственных веществ из полимерных пленок сделала возможным создать математическую модель представленного процесса. Математический анализ проводился А.О. Сыромясовым и соавторами, изучающими процесс высвобождения активного вещества из гидрофильной матрицы, которая была на основе хитозана, помещенную в воду. Как результат была разработана математическая модель диффузии лекарственного вещества из одномерной полимерной пленки. Модель учитывала влияние на процесс различных факторов, таких как:

свойства матрица в зависимости от концентрации в ней активного вещества, что являлось следствием частичного связывания полимерным материалом действующего лекарственного средства, а также учитывалось изменение свойств матрицы от времени, что является следствием ее набухания и вероятным растворением в жидкой среде [39].

1.4 Состав пленок и их свойства

На сегодняшний день в России разработано множество вариаций полимерных лекарственных пленок, имеющими разные фармацевтические эффекты, такие как антимикробное, противовирусное, иммуномодулирующее воздействия, оказывающее влияние на сердечно-сосудистую систему, а также применяющихся для местной анестезии [22, 23, 25]. Логично, что все вышеуказанные свойства являются результатом разного состава действующих веществ в пленке. В состав лекарственных пленок могут входить фитопрепараты, ферменты и другие лекарственные средства для лечения глазных, стоматологических, дерматологических, оториноларингологических, гинекологических, онкологических заболеваний, ожогов, ран, алкоголизма, наркомании, депрессий, стенокардии и др. [9, 14, 15, 31, 36]. Одним из примеров уже разработанной пленки может послужить противоотечная пленка, используемая в стоматологии, действующим компонентом которой является бишофит [8].

Рассмотрим результаты исследования двухслойной стоматологической лекарственной пленки с противовоспалительным и анестезирующим действием. В исследовании были рассмотрены разные полимерные основы с действующими веществами, такими как новокаин, норсульфазол-натрий и сок каланхоэ, и изучены скорости высвобождения лекарственных средств из них для выбора оптимальной полимерной матрицы. В результате получили следующие значения для слоя с новокаином и соком каланхоэ и для слоя с норсульфазол-натрий, которые приведены в таблицах 4 и 5 соответственно.

Таблица 4 - Содержание новокаина в пробах

Образец/Состав	Экспозиция, мин /концентрация новокаина, %			
	15	30	45	60
8% раствор желатина	5,81	7,27	8,73	8,73
3% раствор МЦ	8,73	9,46	10,18	10,91
4% раствор Na-КМЦ	4,96	7,94	9,92	11,90
6% раствор ПВС	6,00	9,60	13,19	14,39
Раствор (3% МЦ + 4% ПЭО 400)	11,90	13,82	16,21	17,70

Новокаин оказывает эффект местной анестезии, а сок каланхоэ, часто используемый в стоматологии, имеет противовоспалительное действие, а также способствует очищению ран от некротических тканей и так же ускоряет процесс регенерации ран. По полученным данным видно, что наибольший процент релиза новокаина обеспечивает полимерная матрица на основе 3% раствора МЦ.

Таблица 5 - Содержание норсульфазола-натрия в пробах

Образец/Состав	Экспозиция, мин /концентрация новокаина, %			
	15	30	45	60
8% раствор желатина	8,22	9,24	11,31	14,39
3% раствор МЦ	13,36	15,42	17,47	20,55
4% раствор Na-КМЦ	18,40	21,02	24,55	26,30
6% раствор ПВС	21,02	23,80	28,00	30,80
Раствор (3% МЦ + 4% ПЭО 400)	14,72	17,13	20,88	24,09

Норсульфазол-натрия является противобактериальным средством и эффективен против грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки и др. В следствии этого, для выбора матрицы требовалось провести еще исследование того, как будет каждая полимерная основа влиять на эффективность данного лекарственного средства. Результаты противомикробной активности препарата приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Зоны роста микроорганизмов

Полимерная матрица	Тест культуры/ Зоны задержки роста, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8% раствор желатина	16	16	12	15	11	14	-	-	16
3% раствор МЦ	16	16	11	15	14	12	-	-	18
4% раствор Na-КМЦ	21	20	22	30	23	26	-	-	26
6% раствор ПВС	27	28	26	30	22	20	-	-	30
Раствор (3% МЦ+ 4% ПЭО 400)	18	18	18	26	26	24	18	16	28

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшую эффективность противомикробный препарат показывает с полимерной основой, в составе которой 6% ПВС. Сравнивая полученные результаты изучения скорости релиза действующего вещества и его антимикробной активности мы не находим противоречий в выборе полимерной основы [21].

Еще одно исследование показывает, как примеси и добавки в растворы пленкообразователей влияют на их способность к застыванию и эластичности. В качестве полимерной основы для стоматологических пленок были взяты коллаген и желатин, а в качестве действующего вещества хлоргексидин. Как результат было установлено влияние на процесс гелеобразования различных факторов, таких как концентрация, начальная температура студнеобразования, скорость охлаждения и содержание добавок. Так при добавлении глицерина в полимерную матрицу значительно снижалась вязкость и повышалась эластичность пленки [7].

Так же была разработана стоматологическая пленка на основе поливинилового спирта, как пленкообразователя, и глицерина, как пластификатора, с действующим компонентом – витамином Д₃ для лечения пародонта. Было разработано 11 различных составов, которые представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Составы для получения пленок

Компонент	Содержание компонентов, масс. %, в композиции											
	Прототип	№ разработанного состава п.п.										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ПВС	12,8	13,0	14,0	15,0	14,0	14,0	14,0	12,0	12,0	12,0	16,0	16,0
Глицерин		1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	1,8	1,9	2,0	1,8	2,1
Д ₃ , МЕ		900	900	1050	1050	900	1050	1050	1050	1050	900	900
ПЭГ	1,4											
Солкосерил	0,087											
Вода	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост	ост

После чего полученные образцы полимерных пленок проходили испытание на прочность при помощи растяжения. Испытания проводились в соответствии с ГОСТ 20403-75. Результаты представлены в таблице 8. По полученным данным исследования можно сделать вывод о том, что при введении в раствор ПВС, глицерина и витамина Д₃ наблюдается повышение прочности лечебных полимерных пленок на 10% при сохранении лечебного эффекта. Исследователями был выбран оптимальный состав пленок по образцу 4 [24].

Таблица 8 - Прочностные характеристики образцов пленок

№ примера	Прочность, МПа	Относительное удлинение, %
Прототип	30,0	390
1	28,0	292
2	31,0	290
3	34,0	405
4	34,3	423
5	33,0	400
6	25,0	390
7	31,7	410
8	31,4	298
9	29,2	295
10	27,4	320
11	25,7	360

Другое исследование, посвященное стоматологическим лекарственным пленкам, разрабатывало составы полимерных пленок с меланином чаги и хлоргексидином полимерной основой которой служили композиции полимеров, таких как ПВС и полисахарид зостерин. Полученные пленки исследовали на оптимальную влажность и время растворения. В результате исследователи обнаружили, что лучшие показатели влажности для стоматологических пленок находятся в границах от 6 до 12 процентов. Так же было обнаружено, что включение в состав лекарственной пленки хлоргексидина уменьшало ее растворимость на 8% [19].

1.5 Выпускаемая продукция в форме пленок в РФ

1.5.1 Медицинские пленки

«Несмотря на активно проводимые учеными исследования по разработке лекарственных пленок, на российском фармацевтическом рынке эта форма выпуска представлена относительно ограниченно. Если обратиться к Государственному реестру лекарственных средств, то он содержит только пять зарегистрированных лекарственных препаратов, выпускаемых в данной форме. Это два варианта наклеиваемых на десну пленок с нитроглицерином «Тринитролонг», предназначенных для профилактики и купирования приступов стенокардии, на основе матрицы из полимера биорастворимого для лекарственных пленок, представляющего собой сополимер акриламида, N-поливинилпирролидона и этилакрилата. Два других лекарственных препарата представляют собой оральнодисперсные пленки с силденафилом «Инвида ОДП» и «Динамико Форвард», предназначенные для коррекции эректильной дисфункции. В качестве пленкообразователя в этих лекарственных препаратах используется пищевой полисахарид пуллулан. В данных случаях форма пленки является своеобразным аналогом таблеток, имея перед последними преимущество в виде простой технологии, позволяющей более гибко регулировать кинетику высвобождения. Что

касается пятого зарегистрированного в форме пленок лекарственного препарата, то это глазные пленки «Таурин», используемые для коррекции дистрофии и травм роговицы глаза, также созданные на основе матрицы из биополимера растворимого для лекарственных пленок. Простота и высокая технологичность пленок позволяет использовать их не только как лекарственные средства, но и как перевязочные материалы. В разное время ученые проводили исследование рынка перевязочных материалов, выделяя при этом группу «лекарственные пленки» и показывая тем самым актуальность их использования и определенный интерес к совершенствованию данной формы выпуска лекарственных средств» [9, 14, 20, 34].

1.5.2 Косметические пленки

«В настоящее время в России пленки используются не только в медицинской практике – на косметическом рынке они также заняли довольно устойчивое положение. Так, по данным Россаккредитации на момент 21 августа 2019 г. на парфюмерно-косметическом рынке косметические средства включали в себя более 162000 наименований продукции (100%). Подгруппа «средства по уходу за кожей» состояла из более чем 22700 наименований, что составляло примерно 14% от всех косметических средств. В свою очередь среди средств по уходу за кожей выделяются «маски для лица» (более 3500 наименований или 2,2% от общего числа косметических средств), в числе которых были выделены «маски-пленки» в количестве примерно 0,01% от общего количества косметических средств, представленных на российском рынке. Несмотря на столь малую долю в относительных показателях, в абсолютном выражении на российском косметическом рынке представлено более 150 наименований масок-пленок, что многократно превосходит число лекарственных препаратов, реализуемых в данной форме в России. Не являясь лекарственными средствами, косметические маски-пленки могут содержать такие же биологически активные вещества, как и лекарственные формы, однако в гораздо меньшей

концентрации, тем самым оказывая благоприятное воздействие на кожный покров. Такие маски способствуют устранению сухости и шелушений кожного покрова, регуляции работы сальных желез и т.д. При этом они не оказывают токсичного воздействия на организм потребителя из-за содержания действующих веществ в концентрациях гораздо более низких, чем в лекарственных препаратах (в большинстве случаев концентрация составляет около 0,5% и менее)» [4, 5, 13]. «Использование в косметических средствах биологически активных компонентов привело к появлению термина «космецевтика», обозначающего косметическую продукцию, содержащую в составе компоненты, обладающие выраженной биологической активностью. Более 20 лет назад данный термин ввел американский дерматолог Альберт Клигман, соединив понятия «фармацевтика» и «косметика». Космецевтические средства отличаются от косметических, главным образом тем, что не маскируют несовершенства кожного покрова, а устраняют причину их появления. Также космецевтические средства оказывают действие на слои кожи вплоть до гиподермы, тогда как косметические, как правило, способны проникать не дальше дермы» [41, 50].

1.6 Биологически активные вещества и полимерные основы в косметических пленках

Анализ ассортимента биологически активных веществ, включаемых в состав космецевтических средств, показал, что они имеют преимущественно природное происхождение, в то время как синтетические соединения практически не используются. К компонентам животного происхождения, включаемым в состав косметических продуктов, относится, например, ряд продуктов пчеловодства, таких как пыльца, оказывающая антиоксидантное, противовоспалительное, антиканцерогенное, антибактериальное, антифунгицидное действие [49]; продукты переработки трутневого расплода, который замедляет процессы старения кожи; маточное молочко,

применяющееся как средство с высоким регенеративным показателем [26]. Достаточно распространенным в настоящее время является такой активный компонент как улиточный муцин, который может применяться для лечения различных видов ожогов, дерматитов, экземы, сыпи подгузника и для лечения ран [37, 46, 48]. Опубликовано исследование потребительских свойств косметических масок с коллагеном, который выступает не только как пленкообразователь, но и как активный ингредиент [35]. Однако помимо этих довольно специфических составляющих в космецевтических пленках присутствуют компоненты, встречающиеся практически в каждом косметическом средстве – гуанин, кератин и др. [29, 44]. Кроме биологически активных веществ животного происхождения, в косметике активно применяют растительные компоненты: розовую воду, экстракты ромашки, василька, календулы и др., а также растительные масла (в том числе и эфирные). Продукты, полученные из алоэ, вера и алоэ древовидного, являются одними из наиболее часто встречающихся в составах дерматологических масок-пленок. Сок и экстракты алоэ в косметической промышленности применяют для стимулирования регенерации кожных покровов, предотвращения дерматитов различного генеза. Было проведено исследование частоты применения полимеров в составе косметических средств, в том числе образующих пленки на месте применения, содержащих природные минеральные соли, показавшее, что наиболее применимыми для данных композиций являются поливинилпирролидон, ксантановая камедь, производные целлюлозы и карбомеры [10]. В качестве матрицы для создания пленок используют полимеры природного, полусинтетического и синтетического происхождения, что позволяет разделить пленкообразователи на соответствующие группы [43]:

- животного происхождения (коллаген, желатин, эластин, хитозан);
- растительного (альгинаты, целлюлоза, пектин, камеди);
- микробного (агар-агар, декстрин, пуллулан);

– полусинтетические (метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, оксипропилэтилцеллюлоза, модифицированные крахмалы);

– синтетические (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды, карбомеры).

Чаще всего при изготовлении пленок как лекарственных препаратов используют производные целлюлозы (метилцеллюлозу и др.), желатин и агар [2, 42, 47]. В космецевтических же масках-пленках в качестве полимеров основы чаще всего встречается альгинат натрия и поливиниловый спирт [30]. Помимо вспомогательных веществ, составляющих основу, в состав пленок включают пластификаторы (глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, касторовое масло, твины), консерванты (спирт этиловый, нипагин, бензалкония хлорид) пенетраторы (диметилсульфоксид, диметилформамид), корригенты запаха и вкуса, регуляторы pH, солубилизаторы (твин-80, полиэтиленгликоль 1500, глицерам) и др., которые обеспечивают оптимальные технологические, химические, физико-химические и фармакологические показатели пленок.

1.7 Технологии изготовления лекарственных и косметических пленок

Помимо схожего состава медицинских и косметических пленок их объединяет процесс создания пленок. В данный момент применяют 3 метода создания пленок, пропитанных лекарственными и биологически активными веществами:

– пульверизация;

– выливание;

– экструзия.

Метод пульверизации заключается в распределении с помощью распылителя (пульверизатора) полимерной основы по подложке с

постоянным высушиванием в интенсивном потоке теплого воздуха. Получаемые таким способом пленки высыхают быстрее, однако пленочная масса также может распределяться неравномерно, и готовые пленки на этапе сушки могут не соответствовать по органолептическим показателям. Так же стоит заметить, что использование вязких растворов невозможно, поэтому полимер и лекарственные средства разбавляют большим количеством воды, что в свою очередь уменьшает количество действующих веществ в получаемой пленке. Данную технологию возможно использовать только локально, т.к. полученные пленки не обладают достаточно прочностью для транспортировки.

При изготовлении пленок методом выливания раствор полимера распределяют по подложке, после чего высушивают либо в камерных сушилках, либо при комнатной температуре. Так же могут использоваться не растворы, а суспензии. Данная технологию наиболее часто используют в научных исследованиях и в промышленном производстве пленок. Недостатком этого метода является неравномерное высыхание пленки: в процессе сушки слой, находящийся на поверхности, высыхает быстро и препятствует удалению влаги из нижележащих слоев, в результате чего пленка может получиться неравномерной. Данного недостатка можно избежать, используя при настройке оборудования выставленные по уровню формы, а также сушилки для ускорения процесса высыхания.

При экструзионном формовании пленочную массу под давлением продавливают через формующую форсунку, получая пленку требуемой толщины [12], однако недостатком данного метода является образование включений пузырьков воздуха в пленочной массе при экструзии. Данный недостаток можно скорректировать, включив в процесс производства стадию вакуумирования.

Все вышеуказанные технологии обладают общими стадиями: приготовление раствора и его сушка. Так же можно выделить стадию

вакуумирования для исключения пузырьков газа в получаемой пленке, которая не является необходимой.

Выводы

По изученной литературе можно сделать вывод о том, что тема пленок в медицине нова и актуальна. Не смотря на множество уже проведенных исследований различных свойств пленок с различными полимерными основами и действующими веществами, остается еще множество вопросов, требующих изучения.

В медицине используются различные полимерные основы, как природного происхождения, так и синтетические, в то время как в косметологии предпочтение отдают природным полимерам. Терапевтические свойства пленок зависят от входящих в их состав биологически активных веществ. Очень важно, чтобы пленкообразователь и лекарственные средства сочетались и не оказывали связывающего эффекта друг на друга, чем могли бы затруднить высвобождение и уменьшить терапевтических эффект.

Технологий производство пленок известно очень мало. Каждая из них имеет свои достоинства и недостатки, поэтому разработка новых или усовершенствование старых актуальна на данный момент.

2 Экспериментальная часть

2.1 Реагенты и оборудование

Для приготовления растворов полимеров, из которых были получены полимерные пленки на поливиниловом спирте, в состав которых входили лидокаин, стрептоцид и их комбинация, и последующего хроматографического анализа были использованы следующие реактивы:

- вода очищенная;
- раствор лидокаина 20 мг/мл;
- порошок стрептоцида.

Эксперимент состоял из трех частей: приготовление растворов лидокаина и стрептоцида и их дальнейший хроматографический анализ, приготовление растворов полимера с лекарственными средствами и создание из полученных растворов пленок, анализ полученных пленок на высвобождение из них лидокаина, стрептоцида и их комбинаций. В ходе эксперимента было использовано следующее оборудование:

- жидкостной хроматограф Agilent;
- спектрофотометр;
- колбы плоскодонные;
- колбы мерные на 25 мл, 50 мл;
- таймер;
- пипетки;
- мерные стаканы;
- стеклянные палочки;
- чашки петри;
- весы аналитические;
- весы технические.

2.2 Методика выполнения эксперимента

2.2.1. Методика получения поливинилового пленки, содержащей лекарственное средство

В подготовленные три мерных стакана был влит ПВС и зафиксирована его масса для каждой тары. Далее в стаканы были добавлены подготовленные навески и растворы лекарственных средств в нужных количествах. Полученные растворы перемешивались стеклянными палочками с постепенным добавлением воды объемом 5 мл в каждый стакан. Далее полученные растворы были разделены на 2 части одну для использования при создании пленок методом выливания, а вторую для использования при создании пленок методом пульверизации.

Технология получения лекарственных пленок выливанием полимерного раствора с лекарственными средствами.

Из подготовленного раствора полимера с внесенными в него лекарственными веществами было отобрано по 2 мл и внесено в заранее очищенные тары. Далее полученные заготовки пленок были оставлены для сушки при комнатной температуре на сутки. По истечению времени полимерные растворы с лекарственными средствами преобразовались в пленки, которые в дальнейшем были изучены внешне, физически, а также проведены кинетические исследования высвобождения лекарственных веществ из полученных пленок.

Технология получения лекарственных пленок пульверизацией полимерного раствора с лекарственными средствами.

Подготовленные растворы разбавили водой для уменьшения их вязкости 10 мл воды. Далее было отобрано по 5 мл в пульверизатор и распылено несколькими слоями на подложку. Полученные заготовки для пленки были оставлены при комнатной температуре на сутки для высыхания. По истечению времени были получены тонкие, хрупкие и плохо отделяемые пленки, не пригодные для дальнейшего анализа.

2.2.2 Методика хроматографического эксперимента

Контроль за высвобождением лекарственных средств из пленки вели при помощи метода ВЭЖХ в гидрофильном режиме хроматографии. В качестве элюента использовали смесь ацетонитрил – вода в соотношении 8:2 (объемн.), скорость элюирования – 1 мл/мин. Колонка Zorbax с аминофазой. Детектор спектрофотометрический, детектирование проводили при длинах волн, соответствующих максимуму поглощения исследованных веществ.

2.3 Результаты и обсуждения

Для контроля за высвобождением лекарственного средства из пленки поливинилового спирта мы использовали ВЭЖХ, метод абсолютной градуировки. Для этого предварительно были получены градуировочные зависимости для лидокаина и стрептоцида, представленные на рисунках 1 и 2.

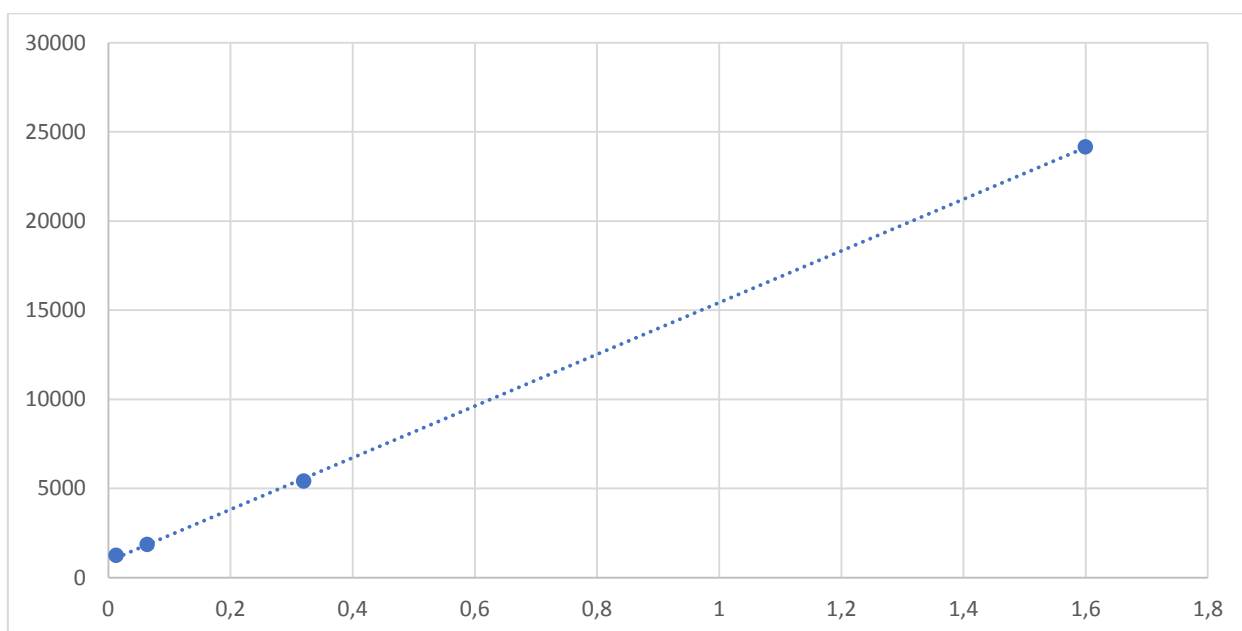


Рисунок 1 - Градуировочный график для лидокаина

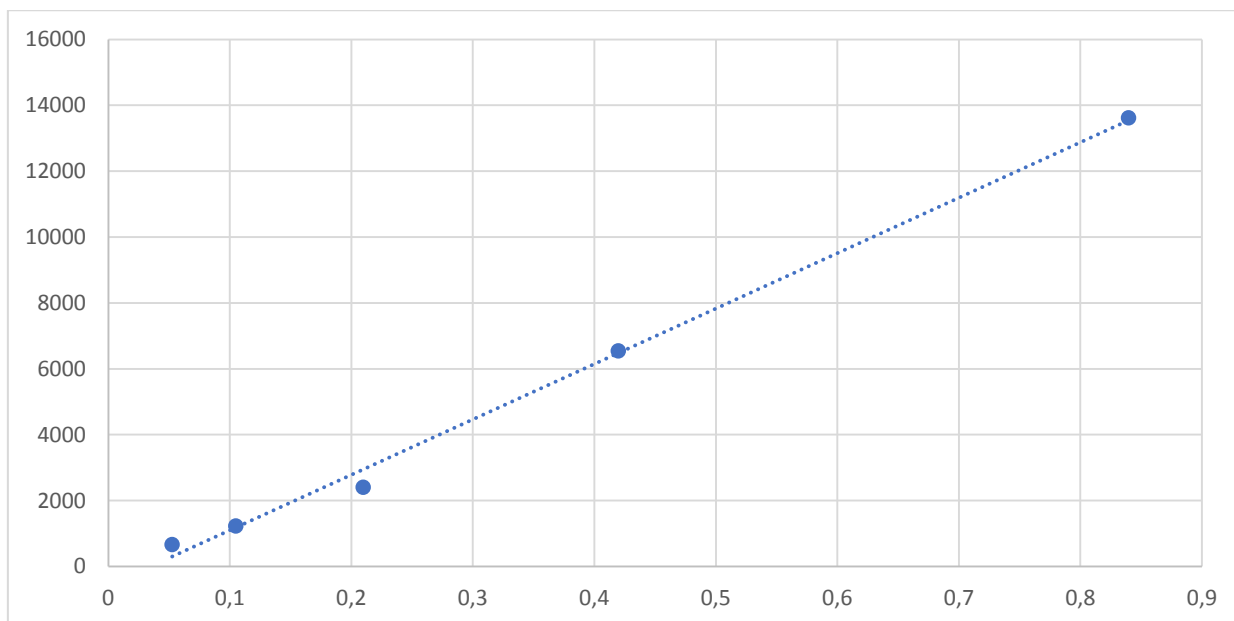


Рисунок 2 - Градуировочный график для стрептоцида

Далее были созданы пленки по двум различным технологиям: выливания раствора полимера с лекарственными веществами на подложку и технологию пульверизации. При создании пленок методом пульверизации растворы были разбавлены дополнительной водой, так как изначально полученные растворы оказались слишком вязкими для пульверизатора. Для сравнения были сделаны пленки без лекарственных веществ. Составы пленок представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Составы растворов для приготовления пленок

Активное в-во	Масса ПВС, г	Масса в-ва, г	Масса воды, г	Доп. вода, г
Лидокаин	8,771	0,02	5	10
Стрептоцид	8,806	0,220	5	10
Лидокаин и стрептоцид	9,077	0,020	5	10
		0,241		

Пленки сохли при комнатной температуре в течении суток. В результате пленки, полученные выливанием, оказались равномерными,

эластичными, с толщиной около 1 мм. Пленки, полученные пульверизацией, получились очень тонкими, не равномерными, тактически не отделяемыми от подложки (если и отделялись, то не все), очень хрупкие. В таблице 10 приведено описание полученных пленок методом выливания.

Таблица 10 - Описание полученных пленок

Вид	Описание
Пленка с лидокаином	Прозрачная, однородная, гладкая, эластичная, выдерживающая небольшое растяжение, без запаха, хорошо отходила от тары.
Пленка с стрептоцидом	Не прозрачная, не однородная, поверхность шершавая, эластичная, выдерживает небольшое растяжение, без запаха, хорошо отходит от тары.
Пленка с лидокаином и стрептоцидом	Прозрачная, однородная, гладкая, менее эластичная (при растяжении плохо возвращается в прежний вид), выдерживает небольшое растяжение, без запаха, хорошо отходит от тары.
Пустая пленка из ПВС	Прозрачная, однородная, гладкая, эластичная, выдерживающая небольшое растяжение, имеет слабый специфичный запах, хорошо отходила от тары.

Далее был проведено исследование кинетики высвобождения лекарственных веществ из полимерной основы методом хроматографического анализа. Пленки поместили в чашки Петри и залиты 10 мл дистиллированной воды. Каждые 15 минут были отобраны пробы и проанализированы на хроматографе. Полученные значения усреднялись и по усреднённым значениям находились концентрации. Далее значения концентрации были переведены в проценты. Полученные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Высвобождение веществ

	15	30	45	60
Лидокаин, %	2,25	2,27	3,125	3,8
Стрептоцид, %	9,5	19,1	25	30
Лидокаин и стрептоцид, %	22,4	32,4	33,6	34,0

Для наглядности были построены графики, отображающие рост высвобождения веществ. Из графиков видно, что пленка с лидокаином имеет низкую высвобождаемость и не будет иметь практического применения, пленка со стрептоцидом имеет пролонгированное высвобождение с хорошими процентами выхода лекарственного средства, а пленка с комбинацией лидокаина и стрептоцида показала нам быстрое высвобождение веществ. График приведен на рисунке 3.

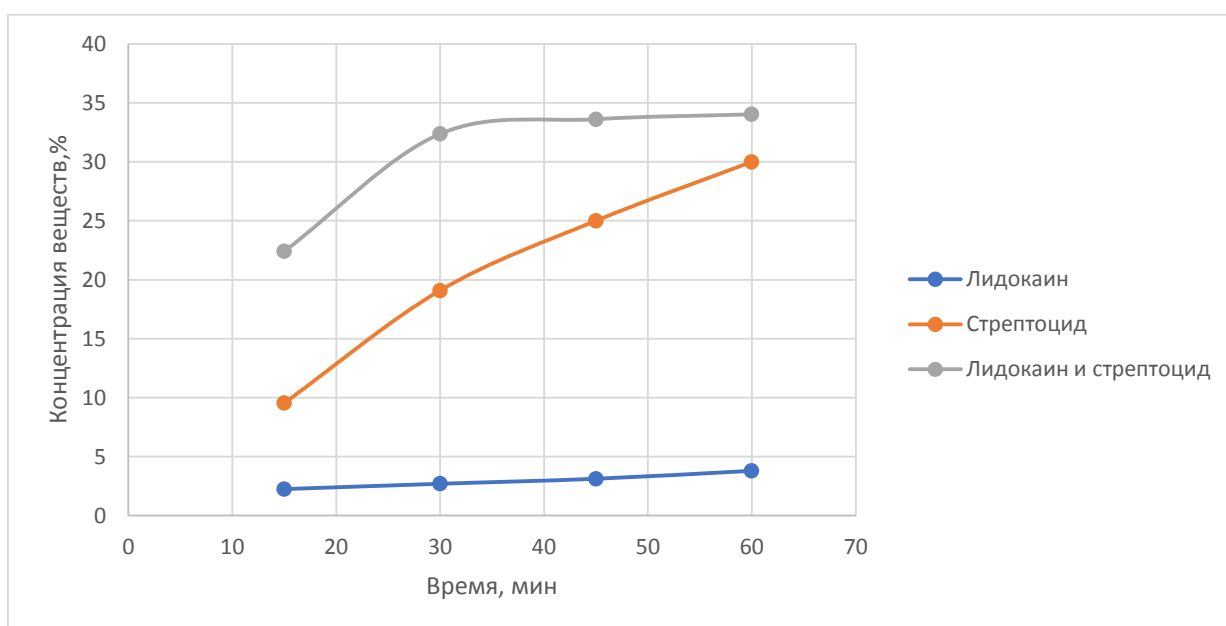


Рисунок 3 - График зависимости процента высвободившегося вещества от времени

Выводы

В ходе работы было выявлено, что технология выливание имеет большое преимущество над технологией производства пленок пульверизацией. Пленки, полученные при выливании, получились прочными, эластичными и гладкими, когда пленки полученные пульверизации оказались очень тонкими, большая часть распыляемого полимерного разбавленного раствора оказалась потерянной, из-за разбавления водой для уменьшения вязкости приготовленного полимерного раствора концентрация

действующих веществ была уменьшена, пленки получились очень хрупкими и их не удалось отделить от подложки.

В следствии вышеописанного, исследования по высвобождению лекарственных средств из полимерной пленки были проведены только с пленками, полученными выливанием полимерного раствора на подложку.

Таким образом, проведенный эксперимент показал хорошие физико-механические свойства получаемой пленки из поливинилового спирта, внесение в нее лекарственных средств в количестве 10% от массы пленки не ухудшают ее свойств. Эксперимент по высвобождению лекарственных средств из полученной пленки также подтвердил перспективность использования поливинилового спирта в качестве материала для создания пленки для медицинских целей.

В связи с этим, нами была поставлена задача расчета материального и теплового балансов синтеза поливинилового спирта и задача расчета реактора омыления.

3 Расчетная часть

3.1 Расчет материального баланса поливинилового спирта

Исходные данные:

- температура синтеза 50-60 °С;
- температура поступающего ПВА 50-55 °С;
- ПВА поступает в виде 25% лака (ПВА в метаноле);
- Соотношение компонентов в метанольном растворе щелочи: 91% метанола, 6,5% воды, 2,5% едкого натрия;
- Модуль ванны по ПВА 1:3,5;
- Конверсия ПВА 99%.

Синтез идет по уравнению реакции:

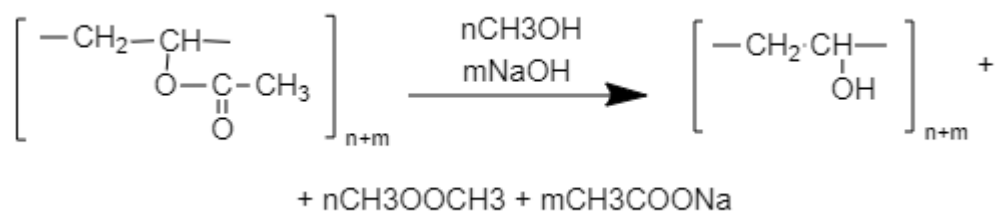


Схема материальный потоков представлена на рисунке ниже:

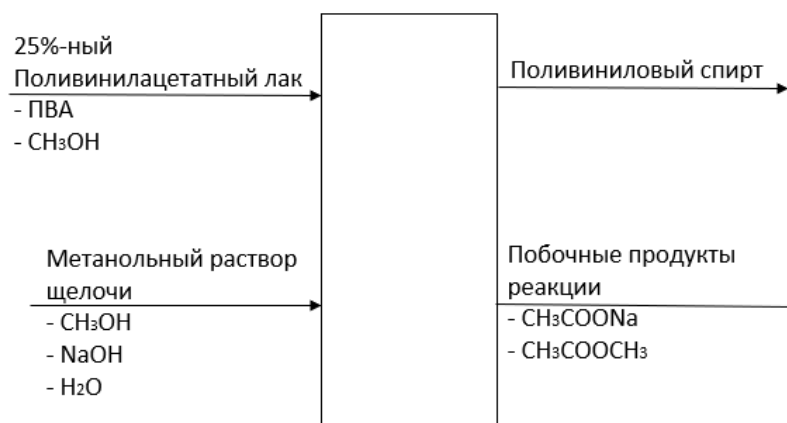


Рисунок 4 - Схема материальных потоков

Количество превращенного ПВА

$$m_{\text{ПВА превр}} = \frac{1000 \cdot 86,09 \cdot n}{44,05 \cdot n} = 1954,37 \text{ кг/ч}$$

Количество ПВА поступающее в реактор

$$m_{\text{ПВА}} = 1954,37 \cdot \frac{100}{99} = 1974,11 \text{ кг/ч}$$

Количество не превращенного ПВА

$$m_{\text{ПВА не превр}} = 1974,11 - 1954,37 = 19,74 \text{ кг/ч}$$

Количество метанола, поступающее с лаком

$$m_{\text{метанол с лака}} = \frac{1974,11 \cdot 75}{25} = 5922,33 \text{ кг/ч}$$

Количество метанольного раствора щелочи

$$m_{\text{р-р щелочи}} = 1974,11 \cdot 3,5 - 5922,33 = 987,06 \text{ кг/ч}$$

Количество метанола в растворе щелочи

$$m_{\text{метанол в р-ре}} = \frac{987,06 \cdot 91}{100} = 898,22 \text{ кг/ч}$$

Количество щелочи в растворе

$$m_{\text{щелочи}} = \frac{987,06 \cdot 2,5}{100} = 24,68 \text{ кг/ч}$$

Количество воды в растворе

$$m_{\text{метанол с лака}} = \frac{987,06 \cdot 6,5}{100} = 64,16 \text{ кг/ч}$$

Количество ацетата натрия

$$m_{\text{ацетат натрия}} = \frac{24,68 \cdot 82,034}{39,997} = 50,61 \text{ кг/ч}$$

Найдем массу прореагировавшей ацетатной группы в ПВА:

$$m_{\text{ацетат}} = \frac{1954,37 \cdot 59,041}{86,09} = 1340,318 \text{ кг/ч}$$

Найдем массу ацетатной группы, ушедшую на реакцию с щелочью

$$m_{\text{ацетат на щелочь}} = \frac{50,61 \cdot 59,041}{82,034} = 36,42 \text{ кг/ч}$$

Найдем сколько осталось непрореагировавший ацетатных групп

$$m_{\text{ацетат не прореаг с щел}} = 1340,318 - 36,42 = 1303,898 \text{ кг/ч}$$

Количество получившегося метилацетата

$$m_{\text{метилацетат}} = \frac{1303,898 \cdot 74,08}{59,041} = 1636,03 \text{ кг/ч}$$

Найдем массу метильных группы перешедших от метанола к метилацетату

$$m_{\text{метильные группы}} = \frac{1636,03 \cdot 15}{74,08} = 331,27 \text{ кг/ч}$$

Количество метанола, ушедшего на синтез метилацетата

$$m_{\text{метанол на метилацетат}} = \frac{331,27 \cdot 32,04}{15} = 707,59 \text{ кг/ч}$$

Количество оставшегося метанола, поступившего с раствором щелочи

$$m_{\text{метанол}} = 5922,33 + (898,22 - 707,59) = 6112,96 \text{ кг/ч}$$

Таблица 12 - Материальный баланс синтеза ПВС

Приход			Расход		
	кг/ч	%		кг/ч	%
ПВА	1974,11	22,22	ПВС	1000	11,26
Метанол	6820,55	67,39	ПВА	19,74	0,22
Вода	24,68	0,28	CH ₃ COOCH ₃	1636,03	18,42
NaOH	64,16	10,11	CH ₃ COONa	50,61	0,57
			Вода	24,68	0,72
			Метанол	6112,96	68,81
Итого	8883,5	100	Итого	8883,5	100

3.2 Расчет теплового баланса синтеза поливинилового спирта

Общее уравнение теплового баланса для синтеза поливинилового спирта по формуле 1:

$$Q_{\text{реакции}} + \sum Q_{\text{реагентов}} = Q_{\text{отвод}} + \sum Q_{\text{продуктов}} \cdot \#(1)$$

Количество теплоты рассчитываем по формуле 2:

$$Q = c \cdot m \cdot T, \#(2)$$

где Q - количество теплоты, кДж/ч; c - удельная теплоемкость вещества, кДж/кг* К;

T - температура вещества, К;

m - расход вещества, кг/ч

Температура входа реагентов в 1 реактор: $T_1 = 328 \text{ К}$

Таблица 13 - Удельные теплоемкости веществ

Вещество	Обозначение	Удельная теплоемкость, кДж/кг К
ПВА	C_{p1}	1,85
ПВС	C_{p2}	1,26
Метанол	C_{p3}	2,816
Метилацетат	C_{p4}	1,824
Гидроксид натрия	C_{p5}	3,237
Ацетат натрия	C_{p6}	2,809
Вода	C_{p7}	4,182

Количество теплоты, поступающее с исходными веществами:

Количество теплоты, поступающей с ПВА:

$$Q_1 = C_{p1} \cdot m_{(\text{ПВА})} \cdot T_1 = 1,85 \cdot 1974,1 \cdot 328 = 1197889,95 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, поступающей с метанолом:

$$Q_2 = C_{p3} \cdot m_{(\text{метанол})} \cdot T_1 = 2,816 \cdot 6820,55 \cdot 328 = 6299787,37 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, поступающей с водой:

$$Q_3 = C_{p7} \cdot m_{(\text{вода})} \cdot T_1 = 4,182 \cdot 64,16 \cdot 328 = 88006,11 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, поступающей с гидроксидом натрия:

$$Q_4 = C_{p5} \cdot m_{(\text{NaOH})} \cdot T_1 = 3,237 \cdot 24,68 \cdot 328 = 26199,81 \text{ кДж/час}$$

Реакция экзотермическая, т.е. протекает с выделением теплоты.

$$\Delta Q_R = 1036 \text{ кДж/кг}$$

Количество тепла, выделяющегося в процессе реакции:

$$Q_R = \Delta Q_R \cdot m_{1(\text{ПВА})} = 1036 \cdot 1954,37 = 557844,56 \text{ кДж/час}$$

Общее количество тепла, поступающего с реагентами:

$$Q_{\text{ВХ}} = Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_R = 1197889,95 + 6299787,37 + 88006,11 + 26199,81 + 557844,56 = 9636610,56 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с продуктами реакции:

Количество теплоты, уходящее с ПВА:

$$Q_5 = C_{p1} \cdot m_{\text{ВА}} \cdot T_1 = 1,85 \cdot 19,74 \cdot 328 = 11978,91 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с ПВС:

$$Q_6 = C_{p2} \cdot m_{\text{ПВА}} \cdot T_1 = 1,26 \cdot 1000 \cdot 328 = 413280,00 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с метанолом:

$$Q_7 = C_{p3} \cdot m_{\text{(метанол)}} \cdot T_1 = 2,816 \cdot 6112,96 \cdot 328 = 5646223,28 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с водой:

$$Q_8 = C_{p7} \cdot m_{\text{(вода)}} \cdot T_1 = 4,182 \cdot 64,16 \cdot 328 = 88006,11 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с метилацетатом:

$$Q_9 = C_{p4} \cdot m_{\text{(метилацетат)}} \cdot T_1 = 1,827 \cdot 1636,03 \cdot 328 = 980400,79 \text{ кДж/час}$$

Количество теплоты, уходящее с ацетатом натрия:

$$Q_{10} = C_{p6} \cdot m_{\text{(ацетат натрия)}} \cdot T_1 = 2,8 \cdot 50,61 \cdot 328 = 46479,21 \text{ кДж/час}$$

Потери теплоты в окружающую среду составляют

$$Q_{\text{П}} = Q_{\text{ВХ}} \cdot 0,05 = 9636610,56 \cdot 0,05 = 481830,53 \text{ кДж/час}$$

Общее количество теплоты, уходящее с реагентами:

$$\begin{aligned} Q_{\text{ВЫХ}} &= Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9 + Q_{10} + Q_{\text{П}} = 11978,91 + 413280,00 + \\ &5646223,28 + 88006,11 + 46479,21 + 980400,79 + 481830,53 = \\ &7668198,833 \text{ кДж/час} \end{aligned}$$

Следовательно, необходимо отвести теплоты:

$$\Sigma Q_{\text{ВХ}} - \Sigma Q_{\text{ВЫХ}} = 9636610,56 - 7668198,833 = 1968411,72 \text{ кДж/час}$$

Таблица 14 - Тепловой баланс синтеза ПВС

Приход		Расход	
-	кДж/час	-	кДж/час
ПВА	1197889,95	ПВС	413280,00
Метанол	6299787,37	ПВА	11978,91
Вода	88006,11	CH ₃ COOCH ₃	980400,79
NaOH	26199,81	CH ₃ COONa	46479,21
Теплота реакции	2024727,32	Вода	88006,11
-	-	Метанол	5646223,28
-	-	Потери	481830,53
-	-	Отвод тепла	1968411,72
Итого	9636610,56	Итого	9636610,56

3.3 Расчет реактора омыления

3.3.1 Расчет объема и расхода воды

Удельную теплоты реакции возьмем из теплового баланса:

$$Q_p = 2024727,32 \text{ кДж/час}$$

Требуемый объем воды найдем по формуле 3:

$$V_B = \frac{Q}{c_B \rho_B (t_{\text{ВКОН}} - t_{\text{ВНАЧ}})}, \#(3)$$

$$V_B = \frac{2024727,32}{4,812 \cdot 1000 \cdot (45 - 20)} = 16,83 \text{ м}^3$$

Далее определим расход воды по формуле 4:

$$V'_B = \frac{V_B}{\tau}, \#(4)$$

$$V'_B = \frac{16,83}{3} = 5,61 \text{ м}^3/\text{ч}$$

3.3.2 Расчет и выбор основных размеров реактора

Объем смеси равен 10,346 м³.

Объем реактора находим по формуле 5, где $\Psi = 0,8$, коэффициент заполненности объема:

$$V = \frac{V_{\text{см}}}{\Psi}, \#(5)$$

$$V = \frac{10,346}{0,8} = 12,93 \text{ м}^3$$

По отраслевой нормали 12-22-61, НИИхиммаш выберем вертикальный, стальной аппарат с перемешивающим устройством. Таким образом получаем объем равный 16 м³, внутренний диаметр 2,4 м, высота цилиндрической части 2,65 м, внутренняя поверхность днища 6,56 м².

Проверим поверхность теплообмена выбранного реактора. Для этого найдем необходимую поверхность теплообмена, используя основное уравнение теплопередачи по формуле 6:

$$F = \frac{Q}{K\Delta t_{\text{cp}}\tau}, \#(6)$$

$$F = \frac{2024727,32 * 0,278}{250 \cdot 22,5 \cdot 3} = 33,36 \text{ м}^2$$

Среднюю температуру найдем по формуле 7:

$$\Delta t_{\text{cp}} = \frac{\Delta t_{\text{г}} + \Delta t_{\text{м}}}{2}, \#(7)$$

$$\Delta t_{\text{cp}} = \frac{15 + 30}{2} = 22,5 \text{ }^\circ\text{C}$$

Рассчитаем фактическую поверхность теплообмена, которая складывается из поверхности его цилиндрической части и поверхности дна, по формуле 8:

$$F_{\text{факт}} = \pi D H \psi + F_{\text{д}}, \#(8)$$

$$F_{\text{факт}} = 3,14 \cdot 2,4 \cdot 2,65 \cdot 0,8 + 6,56 = 22,54 \text{ м}^2$$

Фактическая площадь теплообмена меньше, чем расчетная, следовательно, реактор требует дополнительного оборудования для отвода тепла.

3.3.3 Расчёт мощности, затрачиваемой на перемешивание

Мощность электродвигателя мешалки рассчитывается по формуле 9:

$$N_{\text{дв}} = \frac{\beta_1 \beta_2 N + N_{\text{с}}}{\eta}, \#(9)$$

где $\beta_1 = \frac{H\psi}{D}$ – степень заполнения реактора жидкостью;

N – полезная мощность, Вт;

$N_{\text{с}}$ – мощность, теряемая в сальнике, Вт;

$\eta = 0,85 - 0,9$ – коэффициент полезного действия привода;

β_2 – коэффициент, учитывающий вязкость перемещаемой среды и конструкцию используемой мешалки, вязкость среды $2,1 \text{ Па}\cdot\text{с}$, для такой вязкости подходит якорная мешалка и $\beta_2 = 2,5$.

Мощность, затрачиваемая на непосредственное перемешивание среды, может быть определена уравнением по формуле 10:

$$N = K_N \cdot \mu \cdot n^2 \cdot d^3, \#(10)$$

где K_N – критерий мощности, рассчитывается по критериальным уравнениям, вид, который зависит от условий перемешивания и конструкции мешалки;

n – частота вращения мешалки, в нашем случае $n = 1 \text{ об/с}$;

d – диаметр лопастей мешалки, м.

Для якорной мешалки с одной горизонтальной лопастью расчет критерия мощности производится по критериальному уравнению, которое представлено в формуле 11:

$$K_N = 10,3 Re_M^{0,77} \left(\frac{h}{d} \right), \#(11)$$

где Re_M – модифицированный критерий Рейнольдса, находящийся по формуле 12, уравнение справедливо при $100 < Re_M < 3000$;

$h = 0,56 \text{ м}$ – высота лопасти якорной мешалки, м.

$$Re_M = \frac{nd^2\rho}{\mu} \#(12)$$

Посчитаем критерий Рейнольдса:

$$Re_M = \frac{1 \cdot 0,07^2 \cdot 885,7}{2,1 \cdot 10^{-3}} = 2067$$

Критерий мощности:

$$K_N = 10,3 \cdot 2067^{0,77} \left(\frac{0,56 \cdot 4}{0,07} \right) = 117662$$

Мощность, затрачиваемая на перемешивание среды:

$$N = 117662 \cdot 2,1 \cdot 10^{-3} \cdot 1^2 \cdot 2,3^3 = 3006,35 \text{ Вт}$$

Мощность, теряемая на трение в сальнике, определяется формулой 13:

$$N_c = 9,84 \cdot p \cdot f_T \cdot l_c \cdot n \cdot d_B^2, \#(13)$$

где p – давление в реакторе, Па;

$f_T = 0,2$ – коэффициент трения набивки сальника;

$d_B^2 = 0,04$ м - диаметр вала мешалки;

$l_c - 4 d_B$ – блина набивки сальника, м.

$$N_c = 9,84 \cdot 1,0 \cdot 2,4 \cdot 0,04 \cdot 101325 \cdot 0,04^2 = 12,76 \text{ Вт}$$

Мощность электродвигателя мешалки рассчитывается по формуле 9:

$$N_{дв} = \frac{1,23 \cdot 2,5 \cdot 3006,35 + 12,76}{0,9} = 10285,87 \text{ Вт.}$$

Выводы

В данной главе были рассчитаны материальный баланс для процесса синтеза поливинилового спирта с выходом целевого продукта 1000 кг/ч. Также был проведен расчет теплового баланса для реактора омыления, в котором происходит синтез поливинилового спирта из поливинилацетатного лака и метильного расчета щелочи.

Тепловой баланс показал, что данный процесс нуждается в отводе тепла, т.к. тепло выделяемое при протекающей экзотермической реакции будет повышать температуру системы, что является не желательным.

Далее был проведен расчета расхода воды в рубашке и расчет геометрических параметров реактора омыления. Было выявлено, что данный процесс требует дополнительного охлаждающего оборудования.

Так же был проведен расчет мощности электродвигателя мешалки для реактора омыления численно равной 10285,87 Вт.

Заключение

Выпускная квалификационная работа посвящена изучению лекарственных полимерных пленок для медицинских целей и рассмотрению и сравнению технологий создания таких пленок. По итогу были выполнены все поставленные задачи.

Проведен литературный обзор по вопросам применения лекарственных полимерных пленок, который показал, что на данный момент пленки применяются в России только в стоматологии и для лечения глазных заболеваний, однако возможное применение полимерных пленок, пропитанных лекарственными средствами, на этих областях не заканчивается.

Изучены проведенные исследования полимерных пленок для медицинских целей с различными полимерными основами и лекарственными средствами на высвобождение веществ, оказывающих терапевтическое действие, на физические характеристика, такие как эластичность и растяжимость, а также на эффективность действия полученных пленок.

Изучены технологии получения полимерных пленок в медицине и косметологии. А именно выливание полимерного раствора на подложку, пульверизация разбавленных полимерных растворов и экструзия. Самым распространенным является выливание.

Выделена оптимальная технология создания полимерных пленок, методом сравнения двух технологий. Так при выливании получились прочные эластичные пленка, а при пульверизации тонкие и хрупкие. Экструзия требует дополнительного оборудования.

Произведены расчеты материального и теплового балансов синтеза поливинилового спирта, а также проведен расчет геометрических параметров реактора-омыления и мощности электродвигателя мешалки.

В результате была достигнута поставленная цель бакалаврской работы. Было исследованы технологии получения полимерных лекарственных пленок для медицинских целей.

По данным исследований и проведенных нами экспериментов можно сделать следующие выводы о технологиях получения лекарственных полимерных пленок:

- Самая распространённая технология получения пленок – это выливание полимерного раствора с лекарственными средствами на подложку и дальнейшая сушка;

- При сравнении технологий получения лекарственных пленок выливанием и пульверизацией можно судить о большей эффективности и практичности пленок, полученных выливанием, т.к. они более прочные, имеют большую толщину и эластичность. Пленки, полученные пульверизацией, получились очень тонкими и хрупкими, трудно отделяемыми от поверхности.

Так же было проведено изучение кинетики высвобождения у трех пленок различного состава, которое показало, что высвобождение веществ различно для разных веществ и их комбинаций. Так пленка с лидокаином показала слабое пролонгированное действие, так общий выход вещества за 60 минут составил не более 4% от внесенного. Пленка с стрептоцидом так же показала пролонгированное высвобождение. За 60 минут из пленки высвободилось более 30% от внесенного стрептоцида. А комбинированная пленка, содержащая в своем составе, как лидокаин, так и стрептоцид имела быстрое высвобождение веществ и высоким показателем выходящего вещества в районе 35% от внесенных.

Список используемых источников

1. Аверьянов С.В. Применение стоматологической пленки для лечения поражений слизистой оболочки полости рта / С. В. Аверьянов, К.А. Хайрзаманова // DentalForum. – 2018. – № 4. – С.
2. Аверьянов, С.В. Применение стоматологических пленок при заболеваниях слизистой полости рта / С.В. Аверьянов, К.А. Хайрзаманова, И.Р. Исхаков, А.И. Исаева // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 99–104.
3. Бадыкова Л.А. Применение глазных лекарственных пленок в ветеринарии / Л.А. Бадыкова, Р.Х. Мударисова // В сборнике: Достижения химии в агропромышленном комплексе материалы IV Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием. – Уфа: Башкирский ГАУ, 2018. – С. 144–147.
4. Балдынова Ф.П. Исследование и разработка косметической маски на основе ферментированных цветков ромашки аптечной / Ф.П. Балдынова, А.В. Бызгаева // Химия и химическая технология переработки растительного сырья: материалы докладов Международ. науч.-технич. конф. – Минск: БГТУ, 2018. – С. 222–225.
5. Беженор Х.Д. Разработка состава и технологии косметической очищающей маски-пленки на основе бадяги / Х.Д. Беженор, Н.А. Чупятова, П.В. Майорова, М.С. Гутникова // Молодежь, наука, медицина: материалы 63-й всероссийской межвузов. студен.науч. конф. с междунар. участием / Твер. гос. мед. ун-т; ред. кол.: М. Н. Калинин [и др.]. – Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-т, 2017. – С. 636–637.
6. Беспалова А.В. Разработка технологической схемы получения детских стоматологических пленок анестезирующего и противовоспалительного действия / А.В. Беспалова // В сборнике: Applied and Fundamental Studies proceedings of the 11-th International Academic Conference. – 2017. – С. 118–125.

7. Васильев М.П. Получение и исследование коллагеновых пленочных материалов для стоматологии / М.П. Васильев, Г.А. Алексеева // Вестник молодых ученых Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. – 2017. – № 3. – С. 56–60.

8. Вдовина Г.П. Влияние новой лекарственной формы бишофита на скорость кровоснабжения в мягких тканях пародонта у крыс в условиях экспериментального воспаления / Г.П. Вдовина, Л.М. Ганичева, Е.В. Меркулова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – №2. – С. 58–60. 19.

9. Винник Ю.С. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, Н.С. Соловьева, Е.И. Шишацкая, М.Н. Кузнецов, А.П. Зуев // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 5. – С. 552–558.

10. Возможности и специфика использования полимеров в качестве вспомогательных веществ в составе косметических средств на основе природных минеральных солей / Б.Б. Сысуев, С.Б. Евсеева // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5. – № 2. – С. 98–116. 47.

11. Государственная Фармакопея РФ. – 13 изд. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea13.php> (дата обращения: 1.12.2020).

12. Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 12.12.2020).

13. Дрибноход Ю.Ю. Косметология / Ю.Ю. Дрибноход. – Изд. 13-е. – Ростов н/Д: Феникс, 2017. – 798 с.

14. Ерофеева Л.Н. Лекарственные пленки. История и современность. / Л.Н. Ерофеева // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 83-летию Курского государственного медицинского университета (2 февраля 2018 года) / Под ред. ректора КГМУ, Заслуженного врача РФ, профессора, д.м.н. В.А. Лазаренко. В 2-х томах. – Том II. – Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. – 2018. – С. 52–27.

15. Камаева С.С. Разработка состава лекарственных пленок с хлоргексидинабиглюконатом / С.С. Камаева, Л.А. Поцелуева, Р.С. Сафиуллин, Е.В. Егорова // Фармация. – 2007. – № 2. – С. 20–22.

16. Кафедра хирургии медико-профилактического факультета Первого Московского Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, 2014 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.surgerympf.com> (дата обращения: 29.11.2016)

17. Кищенко В.М. Разработка состава и стандартизация дерматологических пленок с алоэ и актовегином / В.М. Кищенко // Сб. матер. Междунар. науч. конф. «Молодые ученые – медицине» (20–21 мая). – 2016. – С. 136–139.

18. Кривошеев С.А. Аппликационные лекарственные формы: Пластыри / С.А. Кривошеев, И.А. Девяткина, Н.Б. Демина / Под общ. ред. В.А. Быкова. – М: МАКС Пресс, 2005. – 104 с.

19. Латипова А.Д. Разработка состава лекарственных пленок для стоматологии / А.Д. Латипова, Е.В. Сысоева, М.А. Сысоева // Вестник технологического университета. – 2016. – Т. 19, №22. – С. 168–171. 23.

20. Майорова А.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А.В. Майорова, Б.Б. Сысуев, И.А. Ханалиева, И.В. Вихрова // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 4–16.

21. Маринина Т.Ф. Разработка технологии и анализ двухслойных стоматологических пленок противовоспалительного и анестезирующего действия [Электронный ресурс] / Т.Ф. Маринина, Х.Н. Гюльбякова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13902> (дата обращения: 11.07.2014)

22. Мизина П.Г. Фито пленки в фармации и медицине / П.Г. Мизина // Фармация. – 2000. – № 5–6. – С. 38–40.

23. Олешко, Л.Н. Выбор состава стоматологических пленок анестезирующего действия / Л.Н. Олешко [и др.] // Фармация. – 1999. – № 6. – С. 30–32.

24. Островская Л.Ю. Состав для получения стоматологической лечебно-профилактической пленки / Л.Ю. Островская, Л.С. Катханова, А.В. Лысов, Н.Б. Захарова, В.А. Кошуро, С.Я. Шичхидзе // В сборнике: Молодежь и XXI век – 2015 материалы V Международной молодежной научной конференции: в 3-х томах. Ответственный редактор: Горохов А.А. – 2015. – С. 79–81.

25. Панкрушева Т.А. Полимерные лекарственные пленки для лечения заболеваний слизистых оболочек / Т.А. Панкрушева // Ученые записки Орловского госуд. унта. Серия: «Естественные науки». – 2014. – № 7 (63). – С. 211–212.

26. Пат. 2208434 Российская Федерация, МПК А61К7/48, А61К35/64. Косметическая лечебно-профилактическая крем-маска с трутневым расплодом и маточным молочком, обладающая противовоспалительным и ранозаживляющим действием / Лазарян Д.С., Сотникова Е.М., Линникова В.А., Лазарян Г.Д.; заявитель и патентообладатель Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – № 2001114383/14; заявл. 24.05.2001; опубл. 20.07.2003, Бюл. № 20. – 6 с. 4.

27. Пат. 2634259 Российская Федерация, МПК А61К 9/00, А61К 31/167, А61К 33/00, А61К 47/36, А61К 47/38. Адгезивная полимерная растворимая пленка для депонирования лекарственных веществ на поверхности слизистой оболочки носа и верхнечелюстного синуса / Сирак С.В., Кошель И.В., Кошель В.И.; заявитель и патентообладатель Ставропольский государственный медицинский университет. – №2016115425; заявл. 20.04.2016; опубл. 24.10.2017; Бюл. № 30. – 4 с.

28. Пат. 2651041 Российская Федерация, МПК А61К 6/00, А61К 9/70. Состав и способ для получения биоактивной стоматологической лечебно-профилактической пленки / Булкина Н.В., Вулах Н.А., Кропотина А.Ю.,

Кадыков А.Л., Попова О.В., Пичхидзе С.Я.; заявитель и патентообладатель Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А. – №2016143505; заявл. 03.11.2016; опубл. 18.04.2018; Бюл. № 11. – 8 с.

29. Пат. 2678307 Российская Федерация, МПК А61К 8/00, А61К 8/18, А61К 8/34, А61К 8/36, А61К 8/42, А61К 8/67, А61К 8/64, А61Р 17/10, А61Q 19/00. Активная против акне добавка к парфюмерно-косметическим продуктам / Волков К.В.; заявитель и патентообладатель Талагаева Е.В. – № 2018139909; заявл. 13.11.2018; опубл. 25.01.2019 Бюл. № 3. – 16 с.

30. Пат. 2702907 Российская Федерация, МПК А61К 8/73, А61К 8/92, А61К 8/67, А61К 8/97, А61К 8/9706, А61К 8/23, А61К 8/27, А61Q 19/08. Косметическая маска-пленка / Наумова Н.В., Еникеева А.В., Прищенко А.В., Таргонская О.В., Таргонский С.Н., Шарафаненко О.В.; заявитель и патентообладатель Таргонский С.Н. – №2018145902; заявл. 21.12.2018; опубл. 14.10.2019, Бюл. № 29. – 30 с. 50.

31. Пискунов, С.З. Разработка и исследование пленок для лечения ринитов / С.З. Пискунов, Л.Н. Ерофеева // Российская ринология. – 2015. – № 3. – С. 54–56.

32. Рюмина Т.Е. Биофармацевтические исследования пленок лекарственных анестезирующего и реминерализирующего действия / Т.Е. Рюмина, А.Л. Голованенко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – Режим доступа: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=5430> (дата обращения: 02.02.2021)

33. Сампиев А.М. Разработка состава и технологии детских стоматологических пленок анестезирующего и противовоспалительного действия / А.М. Сампиев, А.В. Беспалова, А.В. Никифорова // Запорожский медицинский журнал. – 2017 – Т. 19. – № 5(104). – С. 668– 674. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110230 28.

34. Сампиев А.М. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок / А.М. Сампиев, Е.Б. Никифорова, А.В.

Соповская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3–2. – С. 293–297.

35. Сапожникова А.И. Оценка потребительских свойств косметических масок с коллагеном / А.И. Сапожникова, Е.Л. Пехташева, Е.В. Щукина // Вестник российского экономического университета им. Г.В. Плеханова. – 2010. – №1(31). – С. 118–124.

36. Саушкина А.С. Перспективы использования стоматологических лекарственных пленок с аскорбиновой кислотой и рутином для лечения и профилактики заболеваний пародонта / А.С. Саушкина, Л.Н. Савченко, Б.А. Чакчир, Т.Ф. Маринина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 3(43). – С. 118–125.

37. Саяпова, А.И. Свойства экстракта улитки в составе косметических средств / А.И. Саяпова // Инновации и наука: проблемы и перспективы сборник статей [Электронный ресурс]. – М.: Импульс, 2018. – С. 180–183. – Режим доступа: <http://impulse-science.ru/wp-content/uploads/2018/12/%D0%9A-29.pdf>. (дата обращения: 23.12.2020)

38. Степанова Э.Ф. Создание и фармакотехнологические исследования инновационных лекарственных форм мексидола / Э.Ф. Степанова, С.О. Лосенкова, Ю.А. Морозов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 4 (25). – С. 37–43.

39. Сыромясов А.О. Модель диффузии лекарственного вещества с учетом его связывания в органической пленке / А.О. Сыромясов, А.С. Шуршина, Д.В. Галкин // В сборнике: Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ имени Е.В. Воскресенского VIII Международная научная молодежная школа-семинар. – 2018. – С. 150–155. 10.

40. Сысуев Б.Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций / Б.Б. Сысуев, И.В. Плетнева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4 (52). – С. 7–12.

41. Шадрина, В.О. Специфика реализации косметики в РФ / В.О. Шадрина // Бизнес-образование в экономике знаний [Электронный ресурс]. – 2016. – №3 (5). – С. 70–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spetsifika-realizatsii-kosmetsevtiki-v-rf> (дата обращения: 05.11.2020).

42. Шикова, Ю.В. Разработка состава и технологии глазных лекарственных пленок с экстрактом алоэ / Ю.В. Шикова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2016 – Т. 4. – №4. – С. 48–54. 30. Бадыкова Л.А. Применение полимерных композиций в качестве глазных лекарственных пленок в ветеринарии / Л.А. Бадыкова // Достижения химии в агропромышленном комплексе: материалы Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием. – Уфа: Башкирский ГАУ, 2015. – 63–64 с.

43. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey and Marian E. Quinn. P. – 2006. – P. 129–133.

44. Mokrejs, P. The cosmetic and dermatological potential of keratin hydrolysate / P. Mokrejs, M. Hutta, J. Pavlackova, P. Egner, L. Benicek // J. Cosmet. Dermatol. – 2017. – V. 16, №4. – P. 21–27. DOI: 10.1111/jocd.12319.

45. Narayana P.R. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Films of Loratidine by Solvent Casting method / M.S. Kumar, M. Reddy, K. Ravishankar // The Pharma Innovation J. – 2013. – V. 2, №1. – P. 31–35.

46. Newar, J. Studies on the Adhesive Property of Snail Adhesive Mucus / J. Newar, A. Ghatak // Langmuir. – 2015. – V. 31, №44. – P. 12155–12160. DOI:10.1021/acs.langmuir.5b03498.

47. Rubilar, J.F. Physical properties of emulsion based hydroxypropyl methylcellulose/whey protein isolate (HPMC/WPI) edible films / J.F. Rubilar, R.N. Zuniga, F. Osorio, F. Pedreschi // Carbohydrate Polymers. – 2015. – V. 123. – P. 27–38. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.01.010.

48. Ruiz, M.A. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide / M.A. Ruiz, B. Clares, M.E. Morales, S. Cazalla // Journal of Cosmetic Science. – 2007. – V. 58, № 2. – P. 157–171.

49. Xi X, Li J, Guo S, Li Y, Xu F, Zheng M, Cao H, Cui X, Guo H, Han C. The Potential of Using Bee Pollen in Cosmetics: a Review / X. Xi, J. Li, S. Guo, Y. Li, F. Xu, M. Zheng, H. Cao, X. Cui, H. Guo, C. Han // Journal of Oleo Science. – 2018 – V. 67, № 9. – P. 1071–1082. DOI: 10.5650/jos.ess18048.

50. Xi X. The Potential of Using Bee Pollen in Cosmetics: a Review / X. Xi [et al.] // J Oleo Sci. – 2018. – V. 67, №9. – P. 1071–1082. DOI: 10.5650/jos.ess18048.