

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
кафедра біотехнології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ  
ФОРМИ З АНТОЦΙΑНОВИМИ БІОКОМПЛЕКСАМИ»**

**Виконала:** здобувач вищої освіти 2 курсу,  
групи ПБТмб21(1,10з)-01а  
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія  
освітньої програми Промислова біотехнологія  
Олена КУЦЕНКО

**Керівник:** завідувачка кафедри біотехнології,  
д.фарм.н., професор Наталя ХОХЛЕНКОВА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор  
Інна КОВАЛЕВСЬКА

Харків - 2023 року

## АНОТАЦІЯ

В даній роботі проведено експериментальні дослідження з удосконаленням крему м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами. Узагальнено асортимент антимікробних консервантів, їх характеристику та властивості. Вивчено стабільність крему з антоціановими біокомплексами бузини та смородини чорної при зберіганні. Результати досліджень довели стабільність структури крему та відсутність ознак хімічних реакцій. Проведеними дослідженнями обґрунтовано введення до складу крему додаткового антимікробного консерванту - Euxyl PE 9010.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку. Загальний обсяг роботи 69 сторінок, кількість таблиць 13, рисунків 7, джерел літератури 39, додатків 1.

Ключові слова: крем, антоціани, феноли, консервант, екстракт рослин, антимікробна дія.

## ANNOTATION

In this paper, experimental studies were conducted to improve the cream of soft dosage form with anthocyanin biocomplexes. The assortment of antimicrobial preservatives, their characteristics and properties is summarized. The storage stability of the cream with anthocyanin biocomplexes of elderberry and blackcurrant was studied. The research results proved the stability of the cream structure and the absence of signs of chemical reactions. The conducted research substantiates the introduction of an additional antimicrobial preservative - Euxyl PE 9010 into the composition of the cream.

The work consists of an introduction, three sections, and a conclusion. The total volume of work is 69 pages, the number of tables 13, figures 7, literature sources 39, appendices 1.

Key words: cream, anthocyanins, phenols, preservative, plant extract, antimicrobial effect.

# **ЗМІСТ**

<b>ВСТУП .....</b>	<b>3</b>
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>6</b>
1.1. Алергічний дерматит.....	6
1.2. М'які лікарські форми. Крем.....	9
1.3. Рослинні антиоксиданти. Феноли.....	12
1.4. Антоціани та їх біологічна цінність.....	18
1.5. Гранат, як перспективна лікарська сировина.....	21
1.6. Рослинні антиоксиданти.....	25
Висновки до розділу 1 .....	28
<b>РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	<b>29</b>
2.1 Характеристика об'єктів дослідження.....	29
2.2 Методи дослідження.....	33
<b>РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....</b>	<b>36</b>
3.1 Дослідження стабільності крему з антоціановими біокомплексами.....	36
3.2 Дослідження щодо вибору консервантів у складі крему.....	39
3.3 Підбір консерванту для стабільності крему з антоціановими біокомплексами.....	45
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....</b>	<b>53</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>54</b>
<b>ДОДАТОК.....</b>	<b>58</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Алергодерматози— широко поширене захворювання шкіри. Нині у світі відзначається зростання частоти контактного дерматиту, атопічного дерматиту, екземи, яких у розвинених країнах страждає до 25% населення. Повсюдно спостерігається збільшення кількості хворих з тяжким перебігом і торпідністю алергодерматозів до терапії. У зв'язку із цим питання прогнозування ризику розвитку алергічних професійних захворювань шкіри залишаються актуальними. В даний час алергічні хвороби розглядають як "групу захворювань, в основі яких лежать стани зміненої реактивності до антигенної стимуляції" або як "пошкодження, викликані імунною реакцією на екзоалергени".

Сучасні косметологічні засоби для догляду за шкірою фактично є лікувальними, виконуючи функцію превенції та безпосереднього лікування низки захворювань шкіри.

Різні рослинні поліфенольні сполуки в більшості випадків виявляють високу біологічну активність і можуть володіти, залежно від хімічної будови речовин, що входять до їх складу, досить високими антиоксидантними, протизапальними, антиалергічними, антитромботичними, антимутагенними, протимікробними та противірусними властивостями.

При удосконаленні рецептури крему ми використовували рослинну сировину, яка у значній кількості містить поліфенольні компоненти, а саме екстракт смородини та бузини чорної, фармакологічні властивості яких наводяться у різних літературних джерелах.

**Мета роботи—** удосконалення складу крему з антоціановими рослинними комплексами для застосування у дерматології при лікуванні проявів алергічного дерматиту.

### **Завдання досліджень:**

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо сучасного стану лікування алергічного дерматиту;

- провести дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів для лікування даної патології;
- провести комплекс досліджень з метою удосконалення складу крему з антоціановими біокомплексами за рахунок додавання консервантів.

**Об'єктом дослідження** є антоціанові комплекси рослинних екстрактів плодів смородини чорної, плодів бузини чорної та гранату, олія зародків пшениці, гелеутворювач Аристофлекс, лецитин, вода очищена, крем з антоціановими біокомплексами, антимікробні консерванти.

**Предметом дослідження** є теоретичні та експериментальні дослідження щодо вивчення проблеми мікробіологічної нестабільності м'яких лікарських форм, удосконалення складу крему у вигляді емульгелю.

**Методи дослідження.** Органолептичні, фармако-технологічні, мікробіологічні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано склад крему для догляду за шкірою при алергічних реакціях та подразненню шкіри.

**Апробація результатів дослідження і публікації.**

Результати досліджень опубліковані в матеріалах конференції:

1. Куценко О. О., Хохленкова Н. В. Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами Матеріали XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (м. Харків, 19-21 квітня 2023р.). Х.: НФаУ. С. 218-219.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.**

Робота складається зі вступу, трьох розділів: літературний огляд, об'єкти та методи досліджень, експериментальний розділ та висновки. Загальний обсяг роботи 69 сторінок, кількість таблиць 13, рисунків 7, джерел літератури 39, додатків 1.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Алергічний дерматит

Одним із найпоширеніших захворювань, що зустрічаються на сьогоднішній день, а також частими ускладненнями косметологічних процедур є алергічні захворювання шкіри. Алергічні дерматози являють собою велику групу захворювань, яка включає простий і алергічний контактний дерматити, різні форми екземи, кропив'янку, алергічні васкуліти, алергічний висип, пов'язаний з дією лікарських засобів, а також менш поширені дерматози, у розвитку яких основна роль відводиться алергічним [1].

В останні роки значна увага в науково-дослідній роботі вчених всього світу приділяється простому та алергічному контактному дерматиту, що підтверджується великою кількістю багатоцентрових досліджень та доповідей на міжнародних алергологічних та дерматологічних конгресах, що стосуються цієї проблеми.

Насамперед це пов'язано з поширеністю захворювання. Наприклад, у дерматологічній клініці студентського оздоровчого центру (США) 3,1% пацієнтів мали прояви алергічного контактного дерматиту, водночас 2,3% хворих мали простий контактний дерматит. У країнах Європи захворюваність на алергічний контактний дерматит коливається від 2,7 випадків на 1000 населення (Швеція) до 12 випадків на 1000 населення (Данія).

І хоча 20-30% випадків контактного дерматиту виникає на шкірі рук, що пов'язано в основному з професійною діяльністю людини, другий за частотою локалізацією захворювання є особа- внаслідок контакту з різними косметологічними засобами. Крім простого контактного дерматиту люди часто стикаються з алергічним контактним дерматитом. Він, у свою чергу, зумовлений впливом на шкіру пацієнта факультативних подразників, що викликають висипання тільки у осіб, які мають до них підвищену чутливість [2,3].

Кількість речовин, які провокують виникнення алергічного контактного дерматиту, дуже велика. Серед них розрізняють природні та синтетичні речовини, одні з яких мають більш виражені, а інші- менш виражені алергенні властивості.

Найбільш поширеними речовинами, здатними викликати алергічні контактні дерматити, є:

1) консерванти, що входять до складу косметичних засобів- етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен, бензилпарабен, гексахлорофен;

2) лікарські препарати- бензокаїн, що є анестезуючою речовиною і, крім того, що використовується у виробництві сонцезахисних кремів; прокаїн, мепівакаїн, лідокаїн, які є препаратами місцевого знеболювання;

3) алергени рослинного походження- входять до складу косметичних засобів екстракти рослин (артишоку, цитрусових та ін);

4) метали та речовини, що їх містять:

- нікель- один з найпоширеніших алергенів, які можуть зустрічатися в косметологічному обладнанні та інструментах,
- кобальт- міститься в фарбах для волосся, барвниках для татуювань,
- хром- міститься в миючих засобах для обробки косметологічного обладнання,
- мідь- міститься в деяких барвниках.

5) хімічні сполуки, що входять до складу латексу (рукавичок)- тіурам, карбамат, парафенілендіаміни і т.д..

6) інші речовини, що часто використовуються як інгредієнти зовнішніх лікарських препаратів і косметичних засобів - віск, ланолін, дьоготь, каніфоль, акрил, етилендіамін [5].

Простий контактний дерматит виникає виключно у місці контакту з подразником і або негайно, або невдовзі після першого впливу. Зона висипань при алергічному контактному дерматиті не обмежується площею контакту з алергеном, а самі висипання виникають після періоду сенсibiliзації, який

триває від 5 до 20 діб при першому контакті з алергеном і 2-3 доби- при повторних [34].

Постановка діагнозу, як простого, так і алергічного контактних дерматитів не становить складнощів і ґрунтується на характерних клінічних змінах шкіри та місці їх локалізації. Тільки у випадках хронічного перебігу алергічних дерматитів виникає необхідність їх деференціювання з іншими захворюваннями (у тому числі з лімфомами).

Клінічні прояви простого контактного дерматиту (рис. 1.1) залежить від його течії (гостре чи хронічне) і стадії (еритематозної, бульозної). При цьому висипання на шкірі виникають у місцях контакту з різними подразниками протягом декількох хвилин або годин. Запальна реакція може бути відстрочена до 1 доби у разі контакту з деякими консервантами або дезінфектантами і навіть за кілька тижнів у разі кумулятивного ефекту деяких речовин. Простий контактний дерматит виникає внаслідок впливових фізичних факторів (механічних, температурних, променевих, електричних), хімічних агентів (концентрованих кислот, лугів, солей важких та лужних металів), біологічних факторів (фітодерматит- внаслідок контакту з деякими рослинами).



Рис. 1.1- Контактний дерматит

Гострі контактні дерматити проявляються появою вогнищ еритеми та набряку різної інтенсивності. Рідше виникають везикули, бульбашки, ерозії та навіть ділянки некрозу. Пацієнтів турбує свербіж, печіння та болючість. Хронічні контактні дерматити характеризується світлою еритемою, потовщенням шкіри, ліхеніфікацією, тріщинами [6,7].



## 1.2 М'які лікарські форми. Крем

Зростання середньої тривалості життя населення та зростання населення збільшують попит на лікарські засоби, а також попит на виробництво м'яких лікарських форм.

М'які лікарські форми- «мазі», група лікарських засобів для зовнішнього застосування різної консистенції на пластично-в'язучій основі, це: мазі, пасти, креми, гелі та лініменти.

На ринок України мазі постачають понад 160 іноземних фірм із 40 країн, у тому числі 29 фармацевтичних фірм Німеччини, 16 – Індії, 9 – Польщі, по 8 – Швейцарії та Франції, 5 – Великобританії, США, Італії тощо.

Нині вітчизняні виробники мають потребу у виробництві сучасних високотехнологічних м'яких лікарських форм. Вітчизняні заводи: ЮРІЯ-ФАРМ, Юніфарма, ХФЗ Червона Зірка, Фармак, Тернофарм, Такеда Україна, Ново Нордіск Україна, Лубнифарм, Купфер Біотех, КРКА, Київський вітамінний завод, ІНТЕРДЕЗ, Здоров'я, Дарниця, Борщагівський ХФЗ, Берлін-Хемі, Берінгер Інгельхайм, БАЙЄР, Артеріум, Bionorica, STADO, Biopharma, IPSEN, Sanofi, SPERCO.

Сьогодні на ринку є велика кількість лікарських препаратів (понад 7 тис. найменувань), у тому числі ліки з пластично-пружно-в'язким середовищем (близько 400 найменувань), які в силу традицій та зручності поєднують під назвою «мазі». Вони представлені, головним чином, власне мазями, кремами, гелями, лініментами та пастами (рис. 1.2 ). 76% цих ліків є імпортними і лише 24% вітчизняного виробництва.

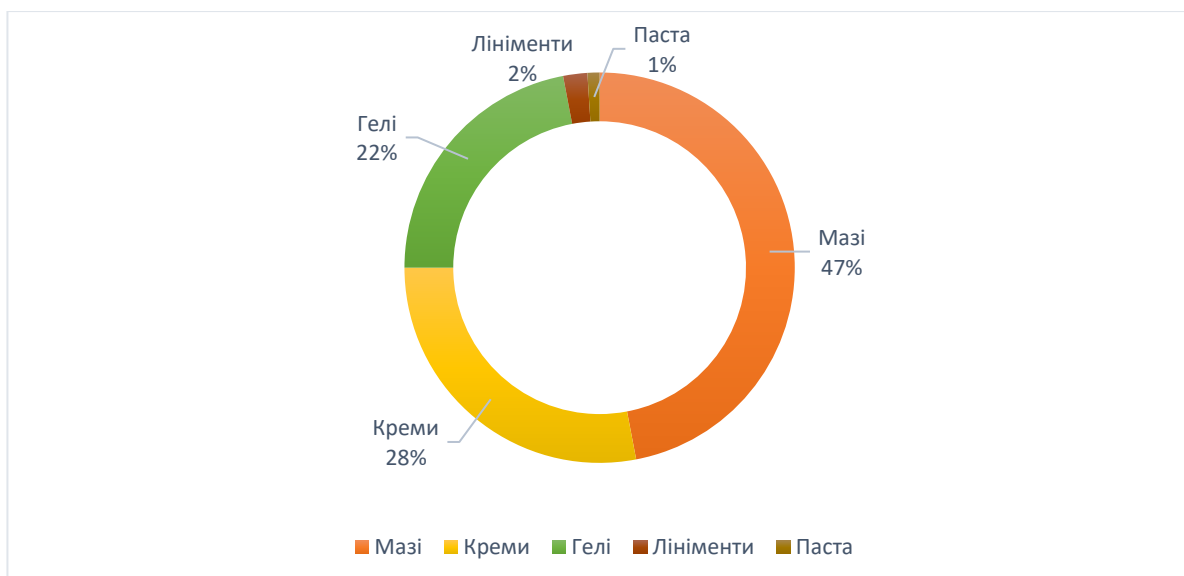


Рис.1.2- Асортимент мазей на фармацевтичному ринку з урахуванням типу та властивостей дисперсних систем

Крем є м'якою недозованою лікарською формою. Він у порівнянні з маззю має менш в'язку (напіврідку) консистенцію. Це мазі м'якої консистенції, що є емульсією типу масло у воді або вода в маслі.

Іншими словами, це емульсійні мазі, до складу яких входять гідрофобна основа, вода та емульгатор (речовина, що сприяє проникненню діючих речовин через клітинну мембрану).

Креми на відміну мазей мають менш в'язку консистенцію. Глибина проникнення діючої речовини менша, ніж у мазі. Застосовується при гостро запальних реакціях, може наноситися на помірно мокнучі поверхні.

Крема знаходять застосування при лікуванні вульгарних вугрів, алергічного риніту, захворювань, пов'язаних з дефіцитом естрогенів, корости, педикульозу, для розсмоктування келоїдних рубців та мозолів, при стоматологічних захворюваннях, для місцевої анестезії та контрацепції, профілактики стенокардії [8,9,10].

Велика різноманітність лікарських субстанцій у складі кремів зумовлює їх застосування при багатьох захворюваннях (рис. 1.2). Найбільше широко крем використовуються при лікуванні запальних захворювань шкіри (21%);

ран та бактеріальних інфекцій шкіри (18%); лікування артритів, невралгій, радикулітів, захворювань суглобів різного генезу (17%); грибкових захворювань шкіри та слизових оболонок (12%).

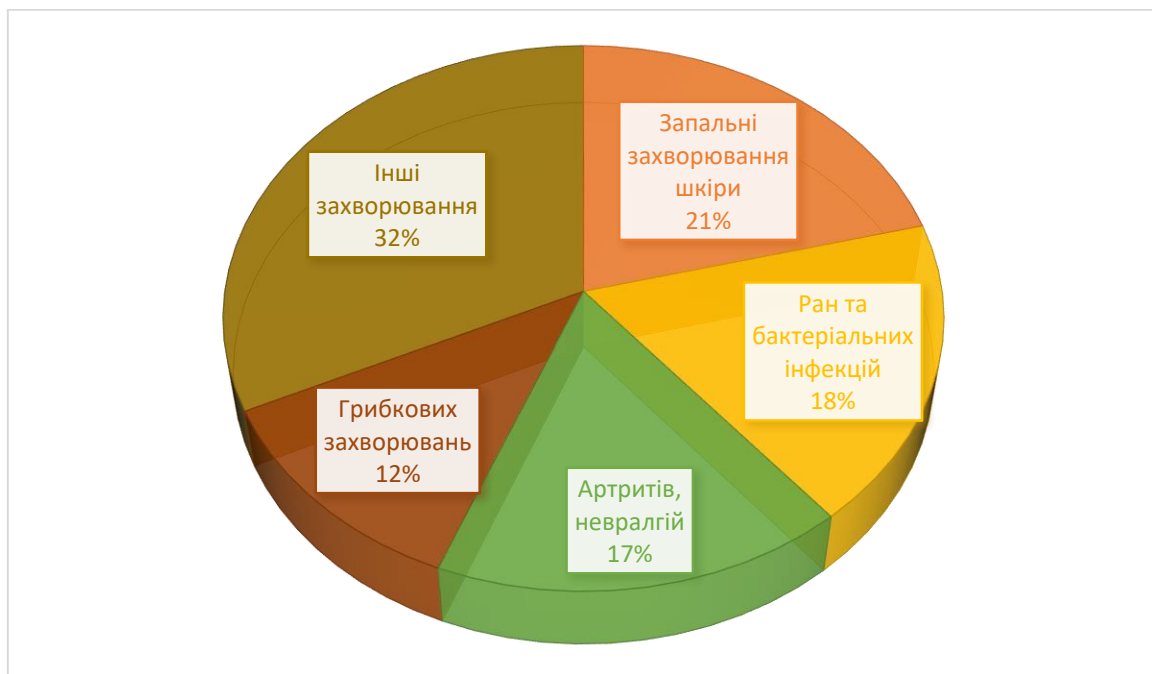


Рис. 1.3 Застосування кремів при різних захворюваннях

Крем для лікування запальних захворювань органів дихання, проктологічних захворювань та геморою, гінекологічних захворювань, вірусних захворювань шкіри, варикозного розширення вен та тромбофлебітів кінцівок; офтальмологічні та інші представлені в сегменті «інші захворювання».

Таким чином, можна дійти невтішного висновку, що асортимент крему на фармацевтичному ринку переважно забезпечує потреби медичної практики. Проте слід зазначити невинуватене дублювання великого асортименту крему багатьма вітчизняними виробниками, переважно фармацевтичними фабриками.

Кількість крему комбінованого складу, які одночасно впливають на різні ланки патогенетичного процесу, становить 40%. Ця група ліків має тенденцію до подальшого збільшення.

Сучасні косметологічні засоби для догляду за шкірою фактично є лікувальними, виконуючи функцію превенції та безпосереднього лікування низки захворювань шкіри. Було розроблено рецептуру кремів, призначених для різних типів шкіри – жирної, сухої, чутливої та проблемної.

Сьогоднішня косметологія в області розробки рецептур та технології виробництва кремів для особи відходить від звичного поняття, що призначення крему полягає лише у маскуванні певних недоліків поверхні шкіри. Звичні назви, наприклад «крем для сухої шкіри» і т.п., не містять інформації про те, що він лікувальний, хоча призначення крему саме таке [11, 35].

Більшість рецептур сучасних кремів розробляється на основі поняття космецевтики. До складу кремів вводиться все більше натуральних продуктів – різних масел та екстрактів з різноманітної рослинної сировини, що володіють високою біологічною активністю.

Тому однією з основних проблем при створенні рецептури кремів є підбір його складових частин, з виборчою лікувальною спрямованістю, що відповідає типу та структурі шкіри, що дає певні гарантії відсутності побічних ефектів (алергія, подразнення, висипання тощо). Різні рослинні поліфенольні сполуки в більшості випадків виявляють високу біологічну активність і можуть володіти, залежно від хімічного будови речовин, що входять до їх складу, досить високими антиоксидантними, протизапальними, антиалергічними, антитромботичними, антимутагенними, протимікробними та противірусними властивостями [12].

### **1.3 Рослинні антиоксиданти. Феноли**

Рослинні антиоксиданти є основними діючими речовинами багатьох ефективних лікарських засобів, внесених до державного реєстру. Ефективність багатьох з них не поступається або перевищує ефективність синтетичних лікарських засобів відповідних фармакотерапевтичних груп, однак, на відміну від знову синтезованих речовин, сполуки рослинного

походження – це речовини, контакт з якими людина і тварини існували і розвивалися протягом всієї історії земної біосфери, тому ці речовини мають низьку токсичність, як при гострому, так і при хронічному впливі, меншою кількістю інших небажаних ефектів, у тому числі щодо навантаження на імунну систему [13].

Разом з тим, для більшості видів фармакологічної активності рослинних фенолів теорії, що дозволяють прогнозувати активність на підставі хімічної структури ще не створені, а виявлення нових ефективних лікарських субстанцій має емпіричний характер.

Тому дослідження взаємозв'язку хімічної будови, антиоксидантної активності та біологічних властивостей АО рослинного походження, їх поширення в рослинному світі, виявлення нових перспективних джерел біологічно активних сполук цих груп бурхливо розвиваються у всьому світі.

Серед антиоксидантів рослинного походження найважливішою і перспективною для фундаментальних та прикладних наукових досліджень є фенольні сполуки. Різноманітність механізмів біологічної активності, у багатьох випадках, що взаємно підсилюють ефекти впливу на живі системи, у поєднанні зі здатністю регулювати вільнорадикальні процеси, що лежать в основі багатьох нормальних та патологічних явищ, свідчать про те, що їхні базові структури є оптимальними, еволюційно відібраними для побудови речовин біорегуляторів [36]. Жодна інша група хімічних сполук не містить таку кількість перспективних малотоксичних лікарських речовин. Пошук нових структур та створення напівсинтетичних похідних, подальше вивчення властивостей та систематизація накопичених знань відкриють нові горизонти у суміжних науках, таких, як фармакологія та медицини.

Антиоксидант, згідно з визначенням Холлівелла і Гаттеріджа, це «будь-яка речовина, яка в низьких концентраціях порівняно з концентрацією субстрату, що окислюється, значно затримує або інгібує окислення цього субстрату» [33].

Окислення - це природний процес життєдіяльності будь-якої клітини. Реакції окислення супроводжуються утворенням вільних радикалів, які можуть запускати множинні ланцюгові реакції, і, зрештою, викликати ушкодження чи загибель клітини. Антиоксиданти видаляють вільнорадикальні інтермедіати та інгібують інші реакції окислення, тим самим зупиняючи шкідливі ланцюгові реакції. В організмі людини надмірна кількість вільних радикалів провокує виникнення окисного стресу. Зниження концентрації вільних радикалів у організмі забезпечують антиоксиданти. Частина антиоксидантів для захисту виробляє сам організм, іншу частину організм отримує з фруктів, овочів, круп, продуктів тваринного походження [14,15].

Антиоксиданти широко застосовують у різних аспектах життєдіяльності людини. Вони незамінні у складі продуктів харчування, у медицині, косметології.

Наявність антиоксидантів у фармацевтичних та косметичних препаратах підвищує стабільність діючої речовини, схильного до окислення (стабілізатори), і сприяє збільшенню загального терапевтичного ефекту препарату. Для зменшення впливу окислювального стресу на організм людини було розроблено біологічно активні добавки (БАДи) та лікарські препарати антиоксидантні дії, які допомагають боротися із захворюваннями. У косметичній промисловості також широко використовуються антиоксиданти. Їх можна знайти у всіх продуктах догляду за шкірою і волоссям, у зволожуючих тканих масок і антіейдж-сироваток, у сонцезахисних кремах. Традиційними антиоксидантами, які додають у косметичні препарати, є таніни зеленого чаю, антоціани червоних ягід, екстракт з виноградних кісточок, коензим Q10, ресвератрол, вітаміни С, Е, А, альфа-ліпоєва кислота та ін.

Антиоксиданти, що застосовуються в промисловості, можна розділити на дві великі групи: синтетичні та натуральні. Синтетичні антиоксиданти дешевше, більш доступні, стабільні, мають високу антиоксидантну активність.

Основні синтетичні антиоксиданти - додециловий та пропіловий ефіри галової кислоти, гідрокситолуол (ВНТ), гідроксианізол (ВНА), трет-бутилгідрохінон (ТВНҚ). Синтетичні антиоксиданти повинні відповідати таким вимогам: вони не повинні бути токсичними, повинні бути дуже активним при низьких концентраціях (0,01-0,02%). Але, незважаючи на дешевизну та стабільність синтетичних антиоксидантів, споживачі віддають перевагу натуральним антиоксидантам [16].

До натуральних антиоксидантів відносяться вітамін Е, А, аскорбінова кислота та її похідні, похідні тіолу, такі як тіогліцерин, цистеїн, дитіотреїтол і глутатіон, поліфеноли (флавоноїди, флавіни, таніни, антоціани та ін). Продукти, багаті на натуральні антиоксиданти, можуть забезпечувати певний ступінь захисту від пошкодження вільними радикалами організму людини.

Феноли (рис. 1.4) – це унікальні речовини, які містяться в рослинах, плодах та овочах переважно у вигляді глікозидів та рідше у вільному вигляді. Основну масу фенолу та похідних на його основі отримують синтетичним шляхом.

Феноли переважно – кристалічні речовини. Лише деякі (м-крезол) – рідини. Більшість має сильний характерний запах. Феноли погано розчиняються у воді, добре розчиняються в розчинах лугів. Фенол ( $C_6H_5OH$ ) – карболова кислота, застосовується як антисептик-отруйний, тому використовується тільки для зовнішнього застосування. В окремий клас органічних сполук, званий фенолами, відносять такі різні за своїми властивостями від ароматичних спиртів сполуки, у яких радикал феніл  $C_6H_5$  пов'язаний із гідроксильною групою [31].

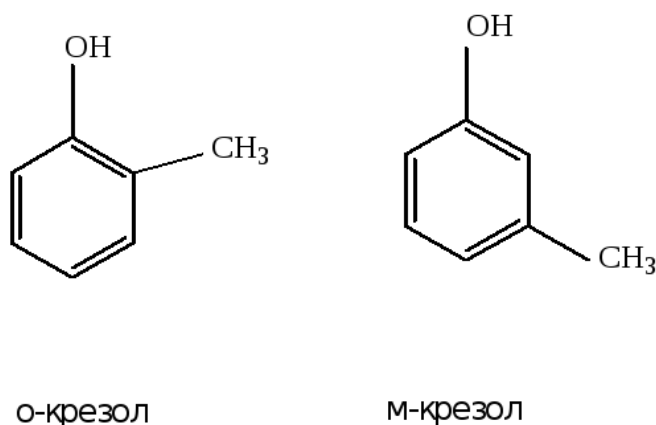


Рис. 1.4 Феноли

У структурі вітамінів також можуть бути феноли.

1) Токоферол (вітамін Е). Токоферол є групою вітамінів - похідних гідрохінону, мають залишок спирту фітолу, як один з бічних радикалів. Більш високу активність має а-токоферол (рис. 1.5):

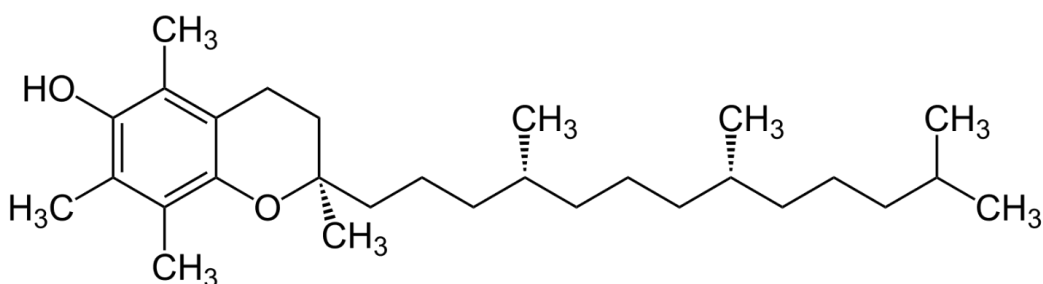
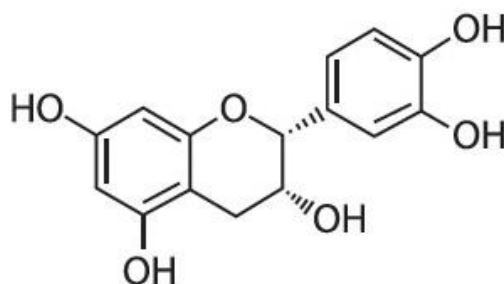


Рис. 1.5 а-токоферол

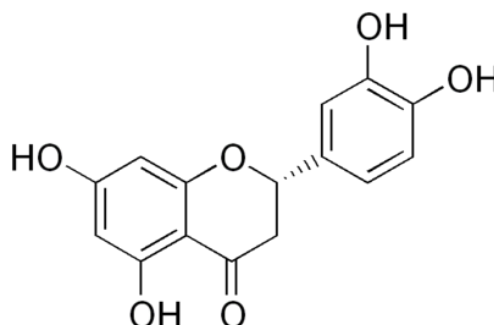
Токоферол та подібні за структурою сполуки діють як антиокислювачі для ненасичених ліпідів клітинних мембран, а також захищають мембранні ліпіди від впливу утворюваних в процесі перекисного окислення органічних речовин та вільних радикалів. Токоферол також можуть брати участь у окисно-відновних реакціях. Відповідно, порушується функціонування клітинних мембран, розвивається дистрофія м'язових тканин, некроз печінки та навіть безпліддя, якщо спостерігається нестача вітаміну Е. Основні джерела цього вітаміну – рослинні олії та зелені частини рослин.



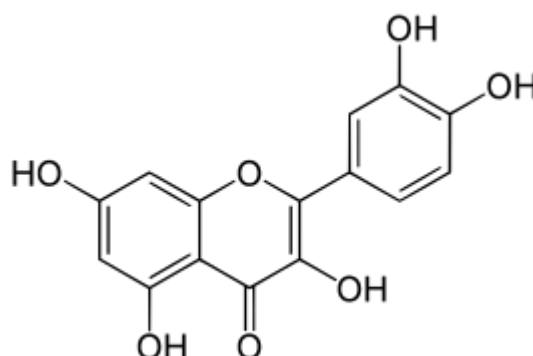
2) Цитрин (вітамін Р). Захворювання на цингу повністю не виліковується при введенні лише препаратів аскорбінової кислоти, для цього потрібні інші речовини, які називають вітаміном Р. Дія цих речовин на біохімічні в організмі тісно пов'язані з аскорбіновою кислотою. До комплексу вітаміну Р відносять дві групи флавоноїдних речовин: вільні флавоноїдні сполуки та їх сполуки з вуглеводами – флавоноїдні глікозиди [17]. Найбільш високою Р-вітамінною активністю мають катехіни, що містяться в рослинах у вільному стані (рис. 1.6):



Епікатехін листя чаю (похідне флаванолу)



Еріодиктіол шкірки цитрусових (похідне флаванону)



Кверцетин плодів аронії чорноплідної та бутонів софори японської (похідне флавонолу)

Рис. 1.6 Катехіни в рослинах

### 1.4 Антоціани та їх біологічна цінність

Антоціани – рослинні пігменти, які можуть бути присутніми у рослин, як у генеративних органах (квітках, пилку), так і у вегетативних (стеблах, листі, коренях), а також у плодах та насінні.

Вони містяться у клітині постійно або з'являються на певній стадії розвитку рослин чи під дією стресу. Остання обставина навела вчених на думку, що антоціани потрібні не тільки для того, щоб яскравим забарвленням залучати комах-запилювачів та розповсюджувачів насіння, але й для боротьби з різними типами стресів.

Відомо більше 500 індивідуальних антоціанових сполук, і їх кількість постійно збільшується. Всі вони мають C15-вуглецевий скелет (рис. 1.7, табл. 1.1) - два бензольні кільця А і В, з'єднані С3-фрагментом, який з атомом кисню утворює γ-піронове кільце (С-кільце). При цьому від інших флавоноїдних сполук антоціани відрізняються наявністю позитивного заряду та подвійного зв'язку в С-кільці [18].

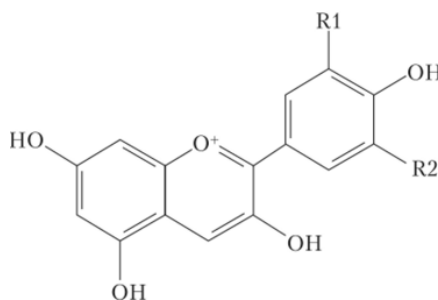


Рис. 1.7 Базова структура антоціанідинів та антоціанів

Таблиця 1.1

**Базова структура антоціанідинів та антоціанів**

Антоціанід	R1	R2	Колір
Цианід (Cy)	ОН	Н	Пурпурний
Пеонідин (Pn)	ОСН3	Н	Пурпурно- синій
Пеларгонідин (Pg)	Н	Н	Червоно- помаранчевий
Мальвідин (Mv)	ОСН3	ОСН3	Пурпурний
Дельфінідин (Dp)	ОН	ОН	Синій
Петунідин (Pt)	ОСН3	ОН	Пурпурний

При всьому їх великому різноманітті антоціанові сполуки – похідні лише шести основних антоціанідинів: пеларгонідину, ціанідину, пеонідину, дельфінідину, петунідину та мальвідину, які відрізняються бічними радикалами R1 та R2 (рис. 1.4, таблиця 1.4.1).

Оскільки при біосинтезі пеонідин утворюється з ціанідину, а петунідин і мальвідин – з дельфінідину, можна виділити три основні антоціанідини: пеларгонідин, ціанідин та дельфінідин – це і є попередники всіх антоціанових сполук [30].

Антоціани відносяться до флавоноїдів і за хімічною природою є глікозильованою формою гідрокси- та метоксизаміщених похідних 2-фенілхромену (антоціанідинів). Для антоціанів відома здатність змінювати своє забарвлення залежно від значення рН середовища. У кислому середовищі (рН <3) вони присутні у розчині у вигляді бензопірілевих солей червоного кольору. При підвищенні рН (4-5) відбувається приєднання гідроксильної групи у другому положенні з утворенням безбарвного псевдооснови. При рН 6-7 утворюються феноляти синього кольору. При рН більше 8,0 відбувається розмикання хроменового циклу та утворюється відповідний халкон.

Найчастіше антоціанідини, що зустрічаються, наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

#### Найбільш поширені антоціаніди

Назва	Скорочена назва	R1	R2	R3	R4	Знаходження в природі
Пеларгонідин	Pgd E163d	H	H	Glu Ara	H	Малина, полуниця, виноград
Ціанідин	Cyd E163a	OH	H	Soph Gal Glu	H	Полуниця, вишня, чорниця, гранат, малина, слива,

				Ara Rut Xyl-rut Glu-rut		черешня, виноград, чорна смородина, червона смородина, жимолість, аронія, брусниця, журавлина, ожина
Пеонідин	Pnd E163e	OMe	H	Glu Ara Gal	H	Чорниця, ожина, журавлина, черешня
Дельфінідин	Dpd E163b	OH	OH	Gal Glu Rut Ara	H	Вишня, чорниця, виноград, чорна смородина, виноград
Петунідин	Ptd E163f	OMe	OH	Gal Glu	H	Чорниця, виноград
Мальвідин	Mvd E163e	OMe	OMe	Glu	H	Полуниця, чорниця, виноград

Антоціани є широко поширеною групою природних БАР, що володіють антиоксидантними, вазопротективними, антикоагуляційними властивостями [27].

Біологічна цінність антоціанів:

- є сильними антиоксидантами та нейтралізують дію вільних радикалів;
- допомагають при порушеннях серцевої та судинної діяльності;
- гальмують запальні процеси, активізують опір організму канцерогенам, вірусам;

- захищають судини, зменшують ламкість капілярів;
- детоксикують хімічні та забруднюючі речовини;
- збільшують тривалість життя.

### **1.5 Гранат, як перспективна лікарська сировина**

*Punica granatum* L. Це відоме плодове дерево. Гранат вирощується в садах, городах по всій території Центральної Азії. Він зустрічається й у дикому вигляді у долинах гірських річок. У давнину гранат відомий як харчова рослина. Його плоди використовують у вино-горілчаній та кондитерській промисловості.

Відмінні смакові якості граната спричинили, що його називають «райськими» плодами. Відомі десятки сортів гранату з різними смаковими якостями. З давніх-давен його використовують як лікувальний засіб. Його застосовували також як барвник для фарбування тканин.

Рослина популярна і в сучасній народній та науковій медицині. Гранатові кірки застосовують для дублення шкіри, а плоди є сировиною для видобутку лимонної кислоти. Усі частини рослини як лікувальний засіб використовуються з давнини.

Сучасні наукові дослідження виявили антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні, імуномодулюючі, антибактеріальні, противірусні, антидіабетичні, антигельмінтні, антитоксичні, ранозагоювальні та інші корисні властивості.

Гранатовий сік, не тільки смачний напій, а й ефективний лікувальний засіб. Дуже багато корисних властивостей для здоров'я відкриті у шкірці граната. Дуже популярна олія насіння гранату. Сік та м'якоть плодів гранату містять до 20% цукрів, органічні кислоти, до 6% лимонної та яблучної кислоти. У гранатовому соку велика кількість солей Mn, P, Mg, Si, Cr, Ca, Cu, вітамінів C, B1, B2, B6. У соку диких та кислих сортів вміст цукрів нижчий, а кислот більше 10%. У гранатовому соку міститься до 2% білків, амінокислоти, до 12% крохмалю, до 22% целюлози, полісахариди, антоціани.

Більше ретельне дослідження гранатового соку виявило такі компоненти: фруктоза – 6,83 гр./100 гр.; глюкоза 6,66 гр./100 гр.; лимонна кислота 1,19 гр./100 гр.; малий кислота 0,065 гр./100 гр.; ізоцитрикова кислота 63 мг/кг; калій 2320 мг/кг - [33], 15 амінокислот, у тому числі шість незамінних (метіонін - 40-45 мг %, валін - 20-22, лізин - 14-18, треонін - 10-12, фенілаланін - 11-13, лейцин - 9-11 мг%). Калорійність гранатового соку на 100 г – 55 ккал.

У квітках гранату визначено трикозан, гептакозаніл п-гексаноат, олеанова кислота,  $\beta$ -ситостерол лаурат,  $\beta$ -ситостерол-миристат. Крім них визначено помегранат, еллагава кислота, О-метил-елагик, етил бревикарбоксилат, урсолова та масляна кислоти та даукастерол, флавіон трицетин 4'-О- $\beta$ -глюкопіранозид, флавіони трицетин, лютеолін, еллагінову кислоту гранатин В. Визначені також олеанолова кислота, урсолова кислота, пальмітинова кислота, трицин, катехін, рутин, апігенін, апігенін-7-О-глюкозид, 2S, 3S, 4S-тригідроксипентаноїва кислота, галова кислота, бета-стистилін.

Також квітки містять 3-заміщений кумарин, 7,8-дигідрокси-3-карбоксиметилкумарин-5-карбонову кислоту та гідролізований танін пунікатанін А, В, С.

Листя, кора плодів, містить урсолову кислоту; алкалоїди—псевдопельтьєрін, ізопельтьєрін; тритерпеноїди; стероїди; смоли та велику кількість дубильних речовин (до 25%).

Всі частини рослини багаті полісахаридами. Всього в екстракті лушпиння гранату виявлено 50 поліфенолів, у тому числі 35 гідролізованих танінів та 15 флавоноїдів-гексагідроксидифеноїл-валонеоїл-глюкозид (HNHP-валонейлглюкозид), галоїл-О-пунікалін, рутин, гіперозид, кверцимеритрин, кемпферол-7-О-рамно-глюкозид, лютеолін-3'-пунікалін та ін. [19].

Шкірка граната містить значну кількість фенольних сполук, таких як гідролізовані дубильні речовини (пунікалін, пунікалагін, еллагінова кислота та галова кислота), флавоноїди (антоціани та катехіни) та поживні речовини.

Також визначені флавоноїди – антоціани, такі як пеларгонідин, дельфінідин, ціанідин; їх похідні та антоксантини - катехін, епікатехін та кверцетин; дубильні речовини - еллагітанини та похідні еллагінової кислоти - пунікалагін, пунікалін; фенольні кислоти - хлорогенова, кофеїнова, сирінгінова, синапінова, п-кумарова, ферулова, еллагінова, галова та корична кислоти, незамінні амінокислоти - аспарагін, глютамін, аланін, валін, лейцин, треонін, аргін .

З цедри виділено алкалоїд пуніграта. З перикарпа граната виділено два олігомери еллагітанніну, гранетрини А і В, складний ефір глюкози неоліньяну, помеграліньяну, елагітанини включають олігомери, такі як оенотеїн, евкалбанін В та евкарпанін Т1 [38, 39].

У корі гранату визначається велика кількість дубильних речовин, гумарайн. У шкірці та пехікарпії граната визначені  $\beta$ -ситостерол-3-О-глюкозид,  $\beta$ -ситостерол, урсолова кислота, корозолова кислота, азіатська кислота та арджунолова кислота.

У насінні до 20% жирної олії, що складається в основному (40%) з лінолевої, пальмітинової (16%), олеїнової кислот, також містить жирні кислоти, тригліцериди, стероїди, лігніни, фенольні кислоти, фітостероли, такі як  $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол і  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токофероли, білки.

Також визначені глікопіранозиди, О-метилелагик, фенотил рутинозид, ікаризид D1 та даукостерол, пропанова кислота, бензолдикарбонова кислота, метоксипропіонова кислота та метиламін.

Олія насіння граната багата фенолами, але бідна на пігменти, містить стероли -  $\beta$ -ситостерин (77,94%),  $\Delta^5$ -avenasterol (7,45%) та кампестерин (6,35%). Олія насіння містить 272 мг% вітаміну Е, октадеканієву та еїкосаноїдної кислоти. Олія насіння граната в основному складається з пунікової кислоти, поліненасиченої жирної кислоти, також відомою як омега-5 ( $\lambda$ -5). У олії з насіння граната у невеликих кількостях були знайдені також маргарінова (0,12%) та бегенова (0,64%) кислоти. Еквівалент йодного числа олії насіння гранату дорівнює 224 [37].

Лікувальні властивості гранатової олії пов'язані з її унікальним жирно-кислотним складом у поєднанні з великою кількістю фітостеринів та вітамінів (А, С, Е, групи В та ін.). Унікальна поліненасичена гранатова (пунікова - punicic acid) кислота є основним компонентом олії і становить 65-85%. За вмістом вітаміну Е (більше 300 мг/100 г) не поступається олії з пшеничних зародків (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

### Хімічний склад гранатового масла

Жирні кислоти	%
Пальмітинова 16:0	4,31
Стеаринова 18:0	5,71
Олеїнова 18:1	10,85
Еллаїдинова 18:1	1,99
Лінолієва 18:2	4,76
<b>Пунікова 18:3</b>	<b>67,24</b>
Арахідонова 20:0	1,9
Гондоїнова 20:1	2,28
Транс-11-ейкозенова 20:1	0,95

Стерини	мг/г
Кампостерин	0,365
Стигмастерин	0,215
Бета- ситостерол	3,358
Детальта-5-авенастерин	0,188
Альфа-амірин	1,195
Токоферол (вітамін Е)	30,7 мг/100г
Жири	19,3%
Перекисна кількість	3,5 ммоль/кг



1 мг олії насіння гранату містить 0,91, 10<sup>-4</sup> моль/л антиоксидантів, що перевищує вміст антиоксидантів у маслі плодів коріандру в 10 разів [20].

## **1.6 Рослинні антиоксиданти**

### **Чорна смородина**

Значна позитивна роль захисту організму від вільних радикалів, канцерогенів і радіації належить біофлавоноїдам – Р-активним речовинам. Основними їх представниками є флавоноїди.

Вміст флавоноїдів у ягодах смородини варіює від 245 до 1047 мг%. Відомо понад 6500 флавоноїдів, їх поділяють на 10 основних класів: катехіни (катехіни, лейкоантоціани); лейкоантоціанідіни; флаванони; дигідрохолкони; халкони; антоціани та антоціанідіни; флаванололи; флавони та ізофлавани; флаванолі; аурони.

З усіх груп флавоноїдів особливу цінність становлять антоціани, які дуже корисні організму людини, так як виступають біологічно активними молекулами і мають антиоксидантні властивості. Антоціани є пігментами клітинного соку та визначають забарвлення ягід, яке змінюється при дозріванні плодів. Посилене утворення антоціанів у клітинах рослини відбувається при зниженні температури навколишнього середовища, при зупинках синтезу хлорофілу. Тому найбільше їх накопичують рослини в місцевостях із суворими кліматичними умовами.

За ботанічною класифікацією смородина належить до сімейства Агрових (Grossulariaceae), роду *Ribes* L. Під смородина (*Ribes*) включає понад 150 видів, поширених у помірних широтах Східної та Північної Європи, Північної Америки, деякі види виростають у Південній Америці та Північно-Східній Африці.

Найбільш поширеними видами є чорна смородина (*Ribes nigrum* L.), смородина альпійська (*Ribes alpinum* L.), смородина світла (*Ribes lucidum* Kit), смородина червона (*Ribes rubrum* L.), смородина золотиста (*Ribes aureum* Pursh).

Смородина чорна. У ягодах міститься до 17% цукру, до 5% органічних (лимонна, виннокам'яна, яблучна, саліцилова, фосфорна) кислот, до 0,5% пектинових та дубильних речовин, містять флавоноїди, антоціани, барвники.

Значна кількість вітамінів Р, В1, каротину [21]. Перевершує багато ягідних і плодових культур за вмістом вітаміну С, містить відносно мало ферментів, здатних руйнувати вітамін С тому довго зберігає свою вітамінну активність.

Значний вміст вітаміну Р, що сприяє засвоєнню вітаміну С. У чорній смородині в 2-3 рази більше, ніж в інших плодах та ягодах вітаміну А, за кількістю вітаміну Е її перевершують лише обліпіха, шипшина та аронія. Цей перелік доповнюють виявлені в ягодах чорної смородини вітаміни В1, В2, В3, В6, В9, РР, К [26].

### **Бузина чорна**

Бузина чорна (*Sambucus nigra* L.) вважається лікарською рослиною; її плоди (як і плоди бузини канадської, *S. canadensis*) відносять до найбагатших рослинних джерел антоціанів.

Особлива увага антоціанам останнім часом приділяється завдяки їм яскраво вираженим антиоксидантним властивостям, які забезпечують високу біологічну активність.

Встановлено, що в ягодах бузини чорної міститься значна кількість моноцукрів, із органічних кислот домінує лимонна кислота. Міститься в ягодах і янтарна кислота, що є антиоксидантом, що бере участь в обмінних реакціях організму людини, має гепатопротекторну, антистресову, адаптогенну дію, знижує утворення надлишкових кількостей холестерину, що запобігає втраті кальцію клітинами.

Основним показником, що характеризує антиоксидантні властивості ягід бузини, є вміст речовин фенольної природи – 808,3 мг/100 г, серед яких переважають антоціани (ціанідин), флавони (кверцетин) (табл. 1.4).

Таблиця 1.4

**Вміст фенольних речовин у ягодах бузини чорної**

Назва	Вміст, мг/100г	Відсоток від загального вмісту фенольних речовин, %
Флавонони,	66,0	8,20
Кверцетин	65,7	8,16
Антоціани,	742,3	91,80
Цианідин	445,7	55,10

Загальний вміст пектинових речовин становило 0,23% маси сухої речовини. Мінеральний склад ягід бузини чорної наведено у таблиці 1.7.1.

Як очевидно з таблиці 1.5, ягоди бузини чорної багаті калієм, містять достатню кількість кальцію, фосфору, магнію. Споживання 100 г ягід бузини чорної забезпечить добову потребу калію на 11,0-15,0% від норми. Хоча вміст мікроелементів у ягодах бузини чорної не велике, але вони відіграють важливу роль у всіх системах організму людини: марганець входить до багатьох ферментів, залізо бере участь у процесах кровотворення, цинк забезпечує мінеральний баланс, мідь важлива у підтримці складу крові, хром інтенсифікує обмін вуглеводних сполук, йод та селен важливі у роботі ендокринної системи. Споживання 100 г ягід бузини чорної забезпечить на 100% потребу організму у мікроелементах [22].

Таблиця 1.5

**Вміст деяких макро- та мікроелементів**

Назва	Кількість в ягодах бузини чорної
Калій, мг/100г	370,90- 389,10
Кальцій, мг/100г	23,00- 33,00
Магній, мг/100г	24,00- 25,40
Фосфор, мг/100г	49,80- 56,80

Натрій, мг/100г	3,40- 3,800
Марганець, мг/г	0,24- 0,28
Залізо, мг/г	2,20- 2,40
Цинк, мг/г	0,36- 0,34
Мідь, мг/г	0,15- 0,17
Хром, мг/г	0,015- 0,025
Йод, мг/г	0,22- 0,26
Селен, мг/г	0,055- 0,065

Ягоди бузини чорної (*Sambucus nigra* L.) у своєму складі містять значну кількість різних біологічно активних речовин. Показники безпеки ягід відповідають вимогам [29, 32].

Отже, ягоди бузини чорної можна використовувати, як в фармацевтичній так і в харчовій промисловості.

### Висновки до розділу 1

1. Розглянуто основні симптоми алергічного дерматиту, його етіологію.
2. Проаналізовано ринок України щодо асортименту м'яких лікарських форм.
3. Проаналізовано дані наукових джерел літератури щодо рослинних антиоксидантів, зокрема фенолів, розглянуто їх властивості та вплив на організм при оксидативному стресі.
4. Наведено характеристику рослин, що містять антоціанові біокомплекси: *Punica granatum* L, смородини чорної та бузини, розглянуті їх властивості.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування алергічного дерматиту залишається актуальною як в Україні, так і за її межами. Про це вказує значна кількість публікацій, присвячених вивченню цієї проблематики та переконливі статистичні дані. Тому виготовлення лікарських форм, а саме крему є актуальним у сучасних умовах. Метою досліджень було розробити склад крему з антоціановими комплексами для догляду за шкірою.

#### 2.1 Характеристика об'єктів дослідження

*Антоціановий комплекс (екстракт) плодів смородини рідкий.* Містить наступні складові:

- Органічні кислоти: лимонна (50-65%), бурштинова (20-45%), яблучна (10-15%).
- Прості вуглеводи: глюкоза, фруктоза.
- Вітамін С.
- Антоціани: дельфінідина-3-глюкозид, дельфінідина-3-рутинозид, ціанідин-3-глюкозид, ціанідин-3-рутинозид.
- Лейкоантоціани: лейкодельфінідин, лейкоціанідин.
- Оксикоричні кислоти і їх похідні: кавова, хлорогенова, неохлорогенова, п-кумарова, кротокатехова, хінна.
- Флавоноїди (близько 1,5%): глюкозиди кверцитріну, кемпферола, мирицетину.
- Пектини.
- Макро- і мікроелементи.

Цей екстракт має наступні властивості та ефекти:

1. Інгібує утворення продуктів глікації, що погіршують властивості колагену. Це сприяє збереженню еластичності шкіри.
2. Інгібує фермент меланогенезу - тирозиназу, що регулює вироблення

пігменту меланіну. Це може допомогти у зменшенні пігментації шкіри і плям.

3. Має протизапальний ефект, який досягається через інгібування експресії нуклеарного фактору каппа В (NK-κ В). Це може зменшити запалення шкіри та реакції гіперчутливості.
4. Стимулює секрецію шкірного сала через стимуляцію клітин сальних залоз. Це може бути корисним для шкіри, схильної до сухості і дезгідратації.

Екстракт плодів смородини чорної може використовуватися в косметичці для створення різних продуктів, таких як креми, маски, лосьйони, засоби для догляду за шкірою.

*Антоціановий комплекс (екстракт) плодів бузини чорної (Sambucus nigra L).*

Плоди представляють собою чорно-фіолетові ягодоподібні кістянки з 2-4 кісточками. Бузина чорна зустрічається майже на всій території України серед чагарників, на порубках та узліссях.

Плоди бузини містять різні складові, зокрема 9,43% полісахаридів, жирні кислоти, флавоноїди (рутин, кемпферол), 2,92% антоціанів, дубильні речовини, 7,27% органічних кислот, 3,65% гідроксикоричних кислот, ефірну олію, хлорофіли в кількості 7,92 мг/г, а також макро- і мікроелементи.

*Вода очищена* (ДФУ 2.0, том 2, С. 129) – прозора безбарвна рідина без смаку і запаху.

*Лецитин* (USP 32-NF27, Р. 1131) – це складна суміш фосфатидів, які нерозчинні в ацетоні. Головними компонентами лецитину є фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин та фосфатидилінозитол. Крім того, містить різні кількості інших речовин, таких як тригліцериди, жирні кислоти та карбогідрати. Лецитин отримують з нерафінованої рослинної олії .

*Аристофлекс* (Aristoflex AVC) – синтетичний полімерний емульгатор гідрофільної природи, співполімер вінілпіролідону та акриламідометилпропансульфонової кислоти. Використовується як

гелеутворювач та як загусник при отриманні емульсій типу O\B. Полімер є пренеїтралізованим, тому не потрібна стадія нейтралізації.

*Олія пшеничних зародків (Oleum Triticae).*

Олія зародків пшениці є природним рослинним жиром, який отримують шляхом холодного або гарячого пресування зародків пшениці. Вона має багатий хімічний склад і вміст корисних речовин, які сприяють здоров'ю і мають певні властивості.

Хімічний склад олії зародків пшениці включає наступні компоненти:

1. Ненасичені жири: Олія зародків пшениці містить значну кількість ненасичених жирів, зокрема поліненасичених жирних кислот, таких як лінолева кислота (омега-6) та альфа-ліноленова кислота (омега-3). Ці жири є необхідними для організму людини і мають багато корисних властивостей.
2. Вітаміни: Олія зародків пшениці містить вітаміни E, K, B-комплексу (зокрема тіамін, рибофлавін, ніацин, пантотенова кислота) та інші. Вітамін E є сильним антиоксидантом і допомагає захищати клітини від пошкоджень вільними радикалами.
3. Мінерали: Олія зародків пшениці містить мінерали, такі як кальцій, магній, залізо, цинк та інші. Ці мінерали важливі для нормального функціонування організму, включаючи зміцнення кісток, підтримку імунної системи та регулювання ферментативних процесів.
4. Антиоксиданти: Олія зародків пшениці містить природні антиоксиданти, такі як токофероли, фітостероли та каротиноїди. Ці сполуки допомагають боротися зі стресом окислення, запобігають ушкодженню клітин і зміцнюють імунну систему.

Олія зародків пшениці має наступні властивості та користь для здоров'я:

5. Зменшення запалення: Ненасичені жири, особливо омега-3 жирні кислоти, можуть допомагати знижувати запалення в організмі. Це може бути корисним для людей, що мають запальні захворювання, такі як артрит.

6. Підтримка серцево-судинної системи: Ненасичені жири в олії зародків пшениці сприяють зниженню рівня холестерину в крові, зменшенню ризику розвитку серцевих захворювань та покращенню здоров'я серця.
7. Поліпшення шкіри: Вітамін Е та інші антиоксиданти в олії зародків пшениці допомагають зберігати здоров'я шкіри, сприяють зволоженню та зменшенню лущення шкіри.
8. Підтримка імунної системи: Антиоксиданти та інші поживні речовини в олії зародків пшениці сприяють зміцненню імунної системи та захисту від вірусів та інфекцій.

Олію зародків пшениці можна використовувати в різних формах: у вигляді аплікацій, масок, змазувань, як базову олію для створення косметичних композицій з іншими оліями, а також для збагачення кремів, масок, шампунів і бальзамів.

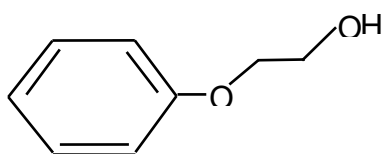
Об'єктом дослідження були зразки крему, склад якого було розроблено раніше (%):

Екстракт плодів смородини	3,0
Екстракт плодів бузини	3,0
Олія зародків пшениці	20,0
Лецитин	5,0
Аристофлекс	1,5
Вода очищена	до 100,0

### Антимікробні консерванти

**Еуксил PE 9010** Ph Eur 8.2 «Schulke & Mayr GmbH», Germany. До складу входить 90% феноксіетанолу та 10% етилгексилгліцерину.

*Структурна формула:*



*Хімічна назва:* 2-феноксіетанол (3-[2-(Етилгексил)оксил]-1,2-



пропандіол)

*Брутто-формула:*  $C_{11}H_{24}O_3$

*Молекулярна маса:* 204,31

*Код CAS:* 122-99-6

Безбарвна прозора рідина із слабким характерним запахом, має обмежену розчинність у воді, легко розчиняється у пропіленгліколі, мало розчинний у октилдодеканолі та ізопропілміристаті. Густина 1,09 г/мл, стійка до гідролізу, зміни величини рН та температури.

**Натрію бензоат** (Natrii benzoatis) (ДФУ 1 вид., с. 404-409). Білі гігроскопічні кристали або гранули, без запаху чи зі злегка специфічним запахом. рН 10 % р-ну – близько 8. Легко розчиняється при 24 °С у воді, мало – у 96 % етанолі, не розчиняється в органічних розчинниках. Густина – 1,497-1,527 г/см<sup>3</sup> при 24 °С, Тпл. – від 122 °С. Для парентеральних засобів рекомендована концентрація становить 0,02-0,05 %.

**Феноксіетанол**, Phenoxyethanol (BP, PhEur, USP-NF), 2-Phenoxyethanol; син.: Arosol; Dowanol EPh; Emeressence 1160; ethyleneglycol monophenyl ether; b-hydroxyethyl phenyl ether; 1-hydroxy-2-phenoxyethane; Phenoxen; Phenoxetol; phenoxyethanolum; b-phenoxyethyl alcohol; Phenyl Cellosolve — безбарвна, ледь в'язка рідина зі слабким приємним запахом і пекучим смаком.

*Брутто-формула:*  $C_8H_{10}O_2$

*Молекулярна маса:* 138,16

*Код CAS:* 122-99-6

Отримують шляхом обробки фенолу етиленоксидом у лужному середовищі. Використовують як антимікробний консервант (у концентрації 0,5–1,0%), ефективний у широкому діапазоні рН.

## 2.2 Методи дослідження

**Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей** зразків проводили візуальним і органолептичним методами

згідно з ДФУ (1-е вид., 2.2.3). Зразки крему перевіряли за наступними ознаками: колір, запах, консистенція і т.д.

### **Вивчення термостабільності**

Для визначення термостабільності застосовували методику, описану в Національному стандарті України "Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007". Випробування проводили на зразках масою  $8,0 \pm 2,0$  г. Зразки поміщали у термостат з температурою  $(40 \pm 2)$  °C на 1 тиждень, потім утримували у холодильнику з температурою  $(10 \pm 2)$  °C на 1 тиждень, а після цього залишали протягом 3-х днів при кімнатній температурі (15–25°C). Стабільність оцінювалась візуально шляхом перевірки на наявність розшарування.

**Колоїдну стабільність** визначали, наповнюючи пробірки на 2/3 об'єму досліджуваними зразками (приблизно 9,0 г). Заповнені пробірки розміщували на водяну баню з температурою  $(42,5 \pm 2,5)$  °C на 20 хвилин, після чого протирали їх зовнішній бік і розміщували в гнізда центрифуги. Пробірки центрифугували протягом 5 хвилин зі швидкістю 6000 обертів на хвилину. Стабільність оцінювалась візуально на основі відсутності розшарування.

### **Дослідження мікробіологічної чистоти**

Застосовували методику, описану в статті "Мікробіологічна чистота", яка наведена в ДФУ 2.4 статті 5.1.4. Згідно вимог цієї статті критерії прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських форм для наскірного застосування наступні: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати  $10^2$  КУО/г або КУО/мл, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) -  $10^1$  КУО/г або КУО/мл; окремі види мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*) в 1 г або 1 мл - відсутні.

Досліджувані зразки крему, вагою 10,0 г поміщали в стерильну колбу зі стерильними скляними намистинами діаметром 5-6 мм та додавали 100 мл буферного розчину. Суміш нагрівали на водяній бані до температури  $42,5 \pm 2,5$ °C та струшували до утворення гомогенної емульсії. Отриману суміш

використовували для кількісного та якісного визначення мікроорганізмів, зокрема загальної кількості аеробних бактерій, дріжджів, цвілевих грибів, а також для тесту на відсутність патогенних мікроорганізмів, таких як *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 3.1 Дослідження стабільності крему з антоціановими біокомплексами

Ознакою якості будь-якого лікарського засобу є стабільність всіх параметрів, що закладені у Специфікацію, протягом терміну зберігання. Тому на етапі фармацевтичної розробки проводяться дослідження стабільності лікарського засобу при зберіганні у первинній упаковці. Для цього зразки крему закладали на зберігання у полімерних контейнерах при температурі 25 °C в захищеному від світла місці.

М'які лікарські форми, такі як креми, мазі та гелі, можуть проявляти ознаки нестабільності, які вказують на зміну їх якості.

Основні ознаки нестабільності м'яких лікарських форм включають:

**Зміна коліру:** Нестабільні лікарські форми можуть втратити свою початкову колірну характеристику. Наприклад, крем або мазь можуть змінити колір зі світлого до темного або навпаки. Це може свідчити про фізичні або хімічні зміни в складі препарату.

**Зміна консистенції:** Якщо м'яка лікарська форма стає занадто твердою, рідкою або зернистою, це може свідчити про нестабільність. Наприклад, крем може стати грудкуватим або розділятися на фази. Мазь може стати рідшою або твердішою, ніж очікувалося.

**Запах:** Зміна запаху м'якої лікарської форми може бути ознакою нестабільності. Наприклад, неприємний запах, запах розпаду чи хімічного процесу можуть свідчити про зміни у складі або стані препарату.

**Розділення фаз:** Якщо в м'якій лікарській формі, наприклад, у кремі або гелі, спостерігається виділення окремих фаз, таких як рідина та тверда речовина, це може свідчити про нестабільність і незгоду з очікуваним складом.

**Виділення рідини:** Якщо м'яка лікарська форма починає виділяти надмірну кількість рідини, яка не зазначена в інструкції, це може свідчити про нестабільність та розклад препарату.

Для дослідження стабільності крему використовували рекомендації Настанови 4.2-3.3 : 2004 «Випробування стабільності».

Технологія крему складається з наступних етапів:

Стадія 1. Приготування водного розчину антоціанових комплексів (гідрофільної фази).

Стадія 2. Приготування концентрату аристофлексу.

Стадія 3. Приготування гідрофобної фази – розчину олії зародків пшениці та лецитину.

Стадія 3. Виготовлення крему.

У випробуваннях визначали наступні параметри: органолептичні характеристики, термо- та колоїдна стабільність, рН, однорідність (мікроскопічний аналіз), мікробіологічна чистота.

Зразки крему, закладені на зберігання, оцінювали раз на місяць. Результати досліджень наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати досліджень фізичної стабільності зразків крему**

<b>Термін зберігання</b>	<b>Органолептичні характеристики</b>	<b>Термостабільність</b>	<b>Колоїдна стабільність</b>
1 міс	Однорідний крем рожеватого кольору зі специфічним запахом	Стабільний	Стабільний
2 міс	Однорідний крем рожеватого кольору зі специфічним запахом	Стабільний	Стабільний
3 міс	Однорідний крем рожеватого кольору зі специфічним запахом	Стабільний	Стабільний

Важливою характеристикою хімічної стабільності гелю є значення рН. рН зразків вимірювали згідно з ДФУ 2 вид., п. 2.2.3, потенціометрично. рН крему має бути від 5,0 до 6,5.

Таблиця 3.2

**Результати визначення величини рН досліджуваних зразків крему**

<b>Термін зберігання</b>	<b>Значення рН</b>
0	5,71±0,06
1 міс	5,73±0,06
2 міс	5,81±0,07
3 міс	5,92±0,05

Однією з важливих характеристик, що враховується при встановленні терміну придатності м'якого лікарського засобу, є його мікробіологічна чистота.

У даному дослідженні, 10 г препарату було поміщено у стерильну мірну ємність, після чого об'єм було доведено до 100 мл за допомогою стерильного фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, що містить 3% стерильного полісорбату-80. До цієї суміші було додано стерильні скляні буси, і все це було емульговано з використанням механічного струшування. Далі, по 1 мл підготовленого зразка було висіяно двошаровим методом на кожну з двох чашок Петрі з густим середовищем № 2. Нормування мікробіологічної чистоти препарату було встановлено згідно з відповідними вимогами національної частини розділу 5.1.4 ДФУ для препарату категорії 2.

Отримані результати досліджень мікробіологічної чистоти зразків крему приведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

**Дослідження мікробіологічної чистоти зразків гелю**

<b>Вимоги ДФУ</b>	<b>Результати досліджень</b>	<b>Термін зберігання, міс</b>
Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинне перевищувати $10^2$ КУО/г або КУО/мл, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) - $10^1$ КУО/г або КУО/мл; окремі види мікроорганізмів ( <i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) в 1 г або 1 мл - відсутні.	Відповідає	0
	Відповідає	1
	Не відповідає	2
	Не відповідає	3

Таким чином, на підставі проведених досліджень стабільності встановлено, що через 1 міс зберігання відбувається мікробна контамінація випробуваних зразків. Тому для подовження терміну придатності доцільно ввести до складу крему антимікробний консервант.

**3.2 Дослідження щодо вибору консервантів у складі крему**

Мікробіологічна стабільність є важливою вимогою до лікарських засобів, що розробляються. Для запобігання мікробної контамінації лікарських засобів необхідно використовувати ефективні антимікробні консерванти або активні речовини з високим ефектом консервації.

Консерванти включають до складу фармацевтичних препаратів, щоб попередити їх мікробну деградацію і підтримувати кількість мікроорганізмів, що містяться в них, на низькому і безпечному рівні. Ефективна концентрація консерванту в готовому лікарському засобі повинна бути значно нижчою від токсичної дози для людини.

Вимоги до консервантів:

- широкий спектр антимікробної активності;
- швидкість біоцидної дії;
- відсутність взаємодії з компонентами лікарського засобу;
- стабільність;
- відсутність подразнюючої або токсичної дії біоциду або продуктів його розпаду.

Консерванти вводять до складу як стерильних, так і нестерильних лікарських засобів для запобігання росту мікроорганізмів, які потрапляють до них під час технологічного процесу, або при неодноразовому вживанні [23].

Тим не менш, у зв'язку з успіхами синтетичної хімії наплив речовин, які мають властивості консервантів, продовжується, що потребує якоїсь їхньої класифікації.

З цієї точки зору зазвичай виділяють три групи консервантів:

- I. Неорганічні сполуки.
- II. Металорганічні сполуки.
- III. Органічні сполуки.

Неорганічні сполуки — солі важких металів, які мають олігодинамічний ефект, а також борна кислота, тетраборат натрію, перекис водню, і т.д..

Металорганічні сполуки — переважно препарати ртуті — фенілртутні солі для ін'єкцій (0,001—0,002%), очних крапель (0,005%), мазей (0,007—0,01%); мертіолат — для ін'єкцій (0,001%), очних крапель (0,005%), мазей (0,02–0,1%); моносепт — для консервування очних крапель (1:2500).



Органічні сполуки – різні спирти; феноли; кислоти, складні ефіри, солі четвертинних амонієвих сполук.

Консерванти розподіляють на натуральні та синтетичні. У фармації використовуються речовини, які широко поширені в природі, але отримуються шляхом хімічного синтезу. До таких речовин відносяться бензоат натрію (бензойна кислота), саліцилова кислота, сорбітол, етиловий спирт, аскорбінова кислота, лимонна кислота, шиконін, сульфат срібла [24].

Природні консерванти:

- прополіс, частка прополісу в кінцевому продукті не повинна перевищувати 5%;
- екстракт кісточок грейпфрута - 0,1-1% від загальної маси крему;
- бджолиний віск - є і консервантом, і емульгатором, до 5% в кремі;
- малавіт - 15 крапель на 50 мл крему;
- екстракт звіробію;
- екстракт листя берези (5%);
- екстракт листя волоського горіха (2,5 мл на 50 г крему).

Синтетичні консерванти:

1. Сечовина. Похідні сечовини мають гарну антимікробну дію і пом'якшують шкіру. Сама сечовина є речовиною ендogenousного походження, тобто синтезується в організмі людини і багатьох хребетних. Сечовина бере участь у біохімічних метаболічних шляхах і процесах виділення. Проте похідні сечовини – діазолідиніл та імідазолідинілсечовина – активно використовуються в косметичі.

2. Формальдегід відноситься до консервантів - антисептиків. Формальдегід і його похідні - речовини з низькою молекулярною масою, які легко проникають через захисний бар'єр шкіри, тобто проникають в живі шари шкіри. Потрапляючи у функціональну зону клітинних систем, наприклад, нижній (базальний) шар клітин епідермісу, консервант легко руйнує клітини, позбавляючи їх здатності до поділу.

Формальдегід містить такі речовини, як бронопол, імідазалідиніл. сечовина, 2-бром-2-нітропрон -1, DMDM-гідантоїн, 5-бром-5-нітро-1,3-діоксин.

3. Бронопол – консервант із сильною фунгіцидною (протигрибковою) та бактерицидною дією. Міститься в дезодорантах і косметичних кремах. Дозволено до застосування в концентрації не вище 0,1%. В останні роки використання цього консерванту в косметології не рекомендовано у зв'язку з відкриттям участі бронопола в утворенні канцерогенних нітрозамінів.

4. Триклозан – слабкий антисептик, але небезпечний, оскільки здатний знищувати корисні бактерії на шкірі.

5. Похідні ізотіазолінону (метилхлорізотіазолінон (CG-Katon), метилізотіазолінон)) мають дуже широкий спектр дії: перешкоджають розвитку бактерій, грибків і цвілі. Похідні ізотіазолінону використовуються у виробництві косметики з 1970-х років, але на сьогоднішній день ці консерванти є найбільш ефективними.

Наукові дослідження виявили деякі побічні ефекти цих речовин: метилхлорізотіазолінон при тривалому знаходженні на шкірі викликає роздратування, крім того, він активно проникає в глибокі шари, де може накопичуватися.

У зв'язку з цим використання похідних ізотіазолінону допустимо лише в низьких концентраціях, бажано в продуктах, які довго не залишаються на шкірі (шампуні, гелі для вмивання). Якщо в кремі використовується консервант, пропорцію слід ще більше зменшити.

6. Парабени містяться в шампунях, зволожуючих кремах, гелях для гоління, лубрикантах, основах для мазей, парентеральних засобах, спреях, зубних пастах. Їх також використовують як харчові добавки.

Загалом, парабени - це група консервантів, які ефективно впливають на грибок і плісняву. Переважна більшість косметики не може обійтися без парабенів.

Таблиця 3.4

**Обмеження та вимоги до застосування консервантів у косметичній промисловості**

Назва консерванту	Максимально допустима концентрація, %	Обмеження та вимоги
Бензойна кислота та її солі	0,5 (по кислоті)	
Бронопол (INN+)	0,1	Необхідно запобігати утворенню нітрозамінів
Гермаль II	0,5	
Гермаль 115	0,5	
Гермабен II	1,0	
Димол- II	1,0	
Довицил 200	0,2	
Kathon CG (суміш 5-хлор-2-метил-4-ізотіазолін-3-она, 2-метил-4-ізотіазолін-3-она, магнія хлориду та магнія нітрату)	0,0015 для суміші в співвідношенні 3:1 5-хлор-2-метил-4-ізотіазолін-3-она та 2-метил-4-ізотіазолін-3-она	
Парабени	0,4 (по кислоті) для однієї речовини; 0,8 (по кислоті) для суміші речовин	

Сорбінова кислота та її солі	0,6 (по кислоті)	
Триклозан (INN-)	0,3	
Формальдегід і параформальдегід	0,2 (за виключенням засобів по догляду за ротовою порожниною) 0,1 (для засобів по догляду за порожниною роту)	Забороняється використовувати для консервації засобів у аерозольній упаковці, спреїв. Продукція повинна мати попередження «містить формальдегід», якщо вміст формальдегіду в готовій продукції не перевищує 0,05%

Для консервантів був введений термін "допустиме добове надходження" (ДДН) - кількість консерванту, яка без шкоди здоров'ю може надходити в організм людини щодня протягом усього життя. Для парабенів воно становить 10 мг/кг маси тіла щодня. Наприклад, в організм людини вагою 70 кг щодня може надходити 0,7 г парабенів, не завдаючи шкоди його здоров'ю. Така кількість парабенів міститься у 2 кг косметичного крему.

Термін придатності – гарний індикатор натуральності косметичного продукту. Наприклад, якщо термін придатності крему становить 1,5 або більше років, то продукт навряд чи містить натуральні компоненти (можливо, в дуже малій концентрації).

Основною вимогою до консерванту у фармацевтичній практиці є відповідність емпіричному фактору безпеки та антимікробна активність протягом періоду зберігання та застосування ліків, хоча і цього явно недостатньо [25, 28].

Так, ретельне дослідження бензойної кислоти та її препаратів, які десятки років широко використовуються в консервуванні ліків (і продуктів харчування), показало, що навіть цей відомий препарат має канцерогенні властивості.

Тому застосування консервантів потребує великої обережності та серйозного всебічного дослідження питання, включаючи його фізіологічні та біологічні аспекти [38].

### **3.3 Підбір консерванту для стабільності крему з антоціановими біокомплексами**

Відповідно до вимог ДФУ, в процесі фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу (МЛЗ) потрібно підтвердити, що сам лікарський засіб або, при необхідності, лікарський засіб з додаванням придатного консерванту забезпечує відповідний захист від небажаних ефектів, які можуть виникати внаслідок мікробного забруднення або розмноження мікроорганізмів під час зберігання і використання МЛЗ. Тому наші подальші дослідження спрямовані на вивчення ефективності консервувальної дії крему з використанням методики, описаної в ДФУ [33, 34].

Згідно з ДФУ, для оцінки ефективності антимікробних консервантів використовується метод додавання визначеної кількості тест-мікроорганізмів до зразка МЛЗ, якщо це можливо, у контейнері, який передбачається для випуску препарату. Однак розподіл мікроорганізмів в МЛЗ, яке міститься в тубах, є складною задачею. Тому інокуляція та перемішування зразків проводять з відкритої хвостової частини туби, яку потім закривають, а зразки беруться через вихідний отвір туби після видалення захисної мембрани.

Для оцінки ефективності дії консервантів використовується критерій зниження числа життєздатних клітин мікроорганізмів у МЛЗ протягом визначеного періоду після його контамінації. Згідно з вимогами ДФУ, для препаратів місцевого застосування існують два критерії оцінки ефективності антимікробних консервантів: критерій А і критерій В.

Згідно з критерієм А, у цих препаратах після 2 діб повинно спостерігатись логарифмічне зниження числа життєздатних клітин бактерій не менше 2, після 7 днів - не менше 3, і надалі не повинно збільшуватись число життєздатних клітин бактерій. Логарифмічне зниження числа життєздатних клітин грибів повинно складати не менше 2 через 14 днів, і надалі число життєздатних клітин грибів не повинно збільшуватись.

Під час вибору оптимального консерванту, ми врахували декілька факторів. По-перше, консервант повинен мати антимікробну дію, щоб забезпечити захист від мікробного забруднення. По-друге, він повинен бути максимально безпечним, навіть для дитячої шкіри. По-третє, важливо, щоб консервант мав широкий діапазон рН і сприяв зволоженню поверхні шкіри. Крім того, він повинен забезпечувати стабільність готового засобу і бути економічно вигідним.

У процесі вибору консерванту, ми провели дослідження на зразках крему, використовуючи різні консерванти у їх мінімально рекомендованих та максимально допустимих концентраціях. Зокрема, ми випробували натрій бензоат у концентраціях 0,5% і 1%, феноксіетанол у концентраціях 0,5% і 1%, Euxyl PE 9010 у концентраціях 0,5% і 1%, а також гермабен у концентраціях 0,8% і 1,5%.

Для проведення досліджень, як тест-мікроорганізми були використані такі штами:

1. *Staphylococcus aureus* ATCC 6538
2. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027
3. *Candida albicans* ATCC 885-653
4. *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404

Перед початком досліджень, були проведені експерименти, щоб перевірити ростові властивості поживних середовищ. Поживні середовища були інокульовані невеликою кількістю тест-штамів мікроорганізмів з концентрацією  $10-10^2$  колонієутворювальних одиниць на мл середовища (КУО/мл). Культури кожного тест-мікроорганізму були пересіяні на поверхню

відповідних поживних середовищ: густе соєво-казеїнове поживне середовище для бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*, та густе поживне Сабуро-декстрозне середовище без антибіотиків для грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* (відповідно до вимог ДФУ).

Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* були інкубовані у термостаті протягом 18-24 годин при температурі 30-35 °С. Культура *Candida albicans* була інкубована протягом 2-3 днів при температурі 20-25 °С, а культура *Aspergillus brasiliensis* була інкубована протягом 7 днів при температурі 20-25 °С.

Для підготовки суспензій бактеріальних культур і культури гриба *Candida albicans*, мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища за допомогою стерильного суспендувального розчину, що містив 9 г/л натрію хлориду і переносили у стерильні пробірки. Вміст мікроорганізмів був розведений до концентрації  $10^8$  клітин у мл.

Для суспензії культури *Aspergillus brasiliensis* використовувався стерильний суспендувальний розчин, який містив 9 г/л натрію хлориду і 0,5 г/л полісорбату-80. Вміст спор був розведений до об'єму  $10^8$  у мл. Зразок кожної суспензії відбирали після її приготування і визначали кількість КУО в 1 мл суспензії шляхом прямого висівання на поживні середовища, що використовувалися для початкового вирощування тест-культур. Кожному зразку крему, що досліджувався, додавали суспензію з навантаженням  $10^8$  КУО в 1 мл. Внутрішнє мікробне навантаження у зразку повинно було бути в діапазоні від  $10^5$  до  $10^6$  КУО/мл. Результати оцінювалися за логарифмом зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Результати вивчення ефективності антимікробних консервантів наведені в таблицях 3.5 – 3.8. За даними таблиці 3.5, після 2 діб зберігання інокульованих зразків кремів, спостерігалось логарифмічне зменшення кількості життєздатних бактерій більше 2,0, зокрема для *Staphylococcus aureus* це значення становило 3,0 при концентрації натрію бензоату 0,5% і 3,12 при концентрації натрію бензоату 1,0%. Для *Pseudomonas aeruginosa* ці значення

складали 2,57 при концентрації натрію бензоату 0,5% і 2,3 при концентрації натрію бензоату 1,0%. На 7-й день життєздатні клітини *Staphylococcus aureus* не виявлялися у зразках крему з концентрацією натрію бензоату 0,5%, а з концентрацією 1,0% логарифмічне зменшення становило 4,66 (за вимогами ДФУ логарифмічне зменшення має бути не менше 3,0).

Таблиця 3 5.(1)

**Антимікробна ефективність консерванту натрію бензоату в досліджуваних зразках крему**

Тест-культури мікроорганізмів	Концентрація консерванта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Зменшення вихідного мікробного навантаження, lg (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,5	5,47	2/3,0	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,66	2/3,12	3/4,66	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,5	5,74	2/2,57	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	2/2,3	3/4,39	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,5	5,39	1,22	3,22	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,39	1,92	3,39	2/3,7	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,5	5,66	1,22	2,57	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	1,27	3,22	2/НВ	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.



Щодо *Pseudomonas aeruginosa*, на 7-й день логарифмічне зменшення кількості життєздатних клітин становило 4,44 при концентрації натрію бензоату 0,5% і 4,39 при концентрації 1,0%. На 14-й та 28-й день життєздатні клітини бактерій і грибів не виявлялися в жодному зразку крему з дослідженими консервантами.

Таблиця 3.6 (2)

**Ефективність антимікробного консерванту феноксіетанолу у  
зразках крему**

Тест-культури мікроорганізмів	Концентра- ція консерванта , %	Мікробне наванта- ження після інокуля- ції, lg КУО/мл	Зменшення вихідного мікробного навантаження, lg (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 добы	7 діб	14 діб	28 діб
Staphylococcus aureus ATCC 6538	0,5	5,39	2/2,85	3/3,39	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,54	2/3,0	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	0,5	5,74	2/2,09	3/3,09	4,05	НЗ/НВ
	1,0	5,74	2/2,57	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
Candida albicans ATCC 885-653	0,5	5,66	1,27	2,49	2/ 3,49	НЗ/НВ
	1,0	5,39	1,22	3,22	2/НВ	НЗ/НВ
Aspergillus brasiliensis ATCC 16404	0,5	5,47	1,27	3,0	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,39	1,92	3,12	2/НВ	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

З таблиці 3.6 видно, що на 2-й, 7-й і 14-й день життєздатні клітини бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* виявляли логарифмічне зменшення, що перевищувало вимоги ДФУ, підтверджуючи відповідність досліджуваних зразків критерію "А" ДФУ. Щодо грибів *Candida albicans*, на 14-й день логарифмічне зменшення клітин становило 3,49 при концентрації феноксіетанолу 0,5%, а при концентрації 1,0% життєздатні клітини не виявлялися. При дослідженні *Aspergillus brasiliensis* на 14-й день життєздатні клітини не були виявлені. Отримані результати свідчать про відповідність зразків з феноксіетанолом вимогам ДФУ.

Таблиця 3.7(3)

**Ефективність антимікробного консерванту Euxyl PE 9010 у зразках крему**

Тест-культури мікроорганізмів	Концентрація консерванта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Зменшення вихідного мікробного навантаження, lg (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,5	5,74	2/3,44	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,74	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,5	5,74	2/2,57	3/3,74	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,74	2/2,74	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,5	5,54	1,24	3,37	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,74	2,57	3,57	2/4,05	НЗ/НВ
	0,5	5,39	1,27	2,49	2/	НЗ/НВ

Aspergillus					3,97	
brasiliensis	1,0	5,66	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
ATCC 16404						

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

З таблиці 3.7 видно, що консервант Euxyl PE 9010 в обох концентраціях (0,5% і 1,0%) відповідає вимогам ДФУ (критерій класу "А") щодо життєздатних клітин бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*, а також грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis*.

Таблиця 3.8

**Ефективність антимікробного консерванту гермабену у модельних зразках крему**

Тест-культури мікроорганізмів	Концентрація консерванта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Зменшення вихідного мікробного навантаження, lg (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,8	5,39	2/3,0	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	1,5	5,66	2/3,49	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,8	5,74	2/2,57	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	1,5	5,74	2/2,35	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,8	5,66	1,27	3,12	2/ 3,97	НЗ/НВ
	1,5	5,66	1,27	2,49	2/ 3,97	НЗ/НВ

Aspergillus	0,8	5,36	1,35	2,49	2/НВ	НЗ/НВ
brasiliensis	1,5	5,54	1,27	НВ	2/НВ	НЗ/НВ
ATCC 16404						

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

Отримані результати, що наведено у табл 3.8 показують, що ефективність консерванту гермабену в обох концентраціях у складі крему відповідає вимогам ДФУ, критерію "А" для лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Враховуючи отримані результати, було обрано консервант Euxyl PE 9010 для подальшої розробки оптимальної технології виробництва лікувально-профілактичного крему протизапальної дії. Euxyl PE 9010 є одним з найбезпечніших консервантів, не містить парабенів, його можна додавати в кінці виготовлення засобу і в готовий препарат, має досить широкий діапазон рН і є економічно вигідним.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані наукової літератури щодо поширеності, етіології та патогенезу атопічного дерматиту. Встановлено обмежений асортимент препаратів для його лікування.
2. Узагальнено асортимент антимікробних консервантів, їх характеристику та властивості.
3. Вивчено стабільність крему з антоціановими біокомплексами бузини та смородини чорної при зберіганні. Результати досліджень довели стабільність структури крему та відсутність ознак хімічних реакцій. Не відповідність тесту «Мікробіологічна чистота» стало причиною удосконалення складу крему за рахунок введення антимікробного консерванту.
4. Проведеними дослідженнями обґрунтовано введення до складу крему додаткового антимікробного консерванту - Euxyl PE 9010.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ернандес-Хіменес Е. Алергічний або контактний дерматит як реакція шкіри на косметику/ Ернандес-Хіменес Е.// Косметичні засоби. – 2015. – № 2. – С. 22-27.
2. Біловол О.М. Дисфункція судинного ендотелію у хворих на псоріаз. – Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2010 № 1, с. 17-21.
3. Саріан Є.І. Дисфункція ендотелію у хворих на псоріаз і статини. - Міжнародний медичний журнал, 2012 № 3, с. 89-93.
4. Садиков А.А., Садикова Д.Р., Мавлянов З.І. Порушення ендотеліальної дисфункції при деяких дерматозах. - Профілактична медицина, 2009 № 4, с. 25-26.
5. Дмитрієвський, Д.І., Рибачук, В.Д., Хоменко, В.М. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
6. Лікувальна тактика при невідкладних станах в алергології: навч. посібник для лікарів / Національна медична академія післядипломної освіти ім. Шупика, Луганський державний медичний університет. - К., 2009. - 56 с.
7. Food Chemistry / H.D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle. Germany: Springer publishing, 2009.
8. Свіршевська Є.В., Матушевська Є.В., Чудаков Д.Б., Матушевська Ю.І. Роль інфекції у патогенезі алергодерматозів. – Клінічна дерматологія та венерологія, 2015, № 2, с. 4-8.
9. Алергологія: підручник / Національна медична академія післядипломної освіти ім. Шупика. - К., 2008. - 366 с.
10. Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)/Z.M. Zin [et al.]. *Food Chemistry*. 2016. Vol. 94. N 2. P. 169–178.

11. Балакішієва Ф.І. Особливості деяких форм дерматитів алергічного генезу і натомість лямбліоза/ Балакішієва Ф.І., Мамедова Г.С., Мамедханова І.А., Ісмайлова М.Ю. // Фундаментальні дослідження. -2014. – № 4-1. – С. 22-25.
12. Корицька І.В. Місце специфічної імунотерапії у лікуванні алергічних захворювань / І.В.Корицька // Астма та алергія. - 2009. - №1-2. - С. 28-31.
13. Natural Antioxidants: Function and Sources / Y. Shebis, D. Ilyz, Y. KinelTahan et al. // Food and Nutrition Sciences. 2013. Vol. 4. Pp. 643–649.
14. Mendonca Patricia. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SaRS-CoV-2 infection Severity/ Patricia Mendonca and Karam F.A. Soliman// Antioxidants, 2020. —9:659, doi 10.3390/antiox 9080659.
15. Yanishlieva-Maslarova N.N., Heinonen M. Sources of natural antioxidants // Pokorny J., Yanishlieva N., Gordon M. (Eds.) Antioxidants in food.
16. Шоева, О.Ю. Антоціани: секрети кольору/ О.Ю. Шоева // «Хімія та життя». – 2013. – № 1.
17. Evaluation of antioxidant property of extract and fractions obtained from a red alga, Polysiphonia urceolata/X.J. Duan [et al.]. *Food Chemistry*. 2016.Vol. 95. N 1. P. 37–43.
18. Castillo-Munoz, N. Red color related phenolic composition of Gamacha Tintorera / N. Castillo-Munoz et al. // J. Agr. and Food Chem. – 2009. – Vol. 57. – № 17. – P. 7883-7891.
19. Willemse, C.M. Hydrophilic interaction chromatographic analysis of anthocyanins / C.M. Willemse // Journal of Chromatography A. – 2013. – Vol. 1319. – P. 127.
20. Free radical and reactive oxygen species scavenging activities of peanut skins extract/J. Wang [et al.]. *Food Chemistry*. 2017. Vol. 104. N 1. P. 242–250.
21. OyetakinWhite P., Tribout H., Baron E. Protective Mechanisms of Green Tea Polyphenols in Skin. *Oxid Med Cell Longev*. 2012. [Electronic resource]. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390139> (date of access: 02.06.2019).

22. Monika Gorzynik-Debicka, Paulina Przychodzen, Francesco Cappello, Alicja Kuban-Jankowska, Antonella Marino Gammazza, Narcyz Knap, Michal Wozniak, Magdalena Gorska Ponikowska. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. no. 3. Abstract.

23. Roginsky, V. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chemistry*. 2015. Vol. 92. N 2. P. 235–254.

24. Pat. CN102573785 (A), A61K8/06, A61K8/35. Oil-in-water emulsion having improved sensory properties / Chantal Amalric, Juanshu Shen, Guilbot J., Rolland H. Gorce A., Kerverdo S. ; SEPPIC.– № 20100722 ; Publ. 2012-07-11.

25. Технологічна та фізико-хімічна характеристика гелів / Р.С. Коритнюк, Г. В. Загорій, В. О. Тарасенко, Ч. Укадіке. *Фармацевтичний журнал*. – 2012. № 3. С. 38–42.

26. Alvarez, A. I., Real R., Perez M., Mendoza G., Prieto J. G., Merino G. Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response // *J. Pharm. Sci.*, 2010, 99, 598–617.

27. Kancheva V.D.. Phenolic antioxidants of natural origin – structure activity relationship and their beneficial effect on human health. In: *Phytochemicals and Human Health: Pharmacological and Molecular Aspects*, Nova Science Publishers Inc., USA, Ed. A. A. Farooqui, 2012, Chapter I.

28. Marinova G., Batchvarov V. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2011. Vol. 17. N. 1. P. 11-24.

29. Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products. A. Kirakosyan [et al.] *Food Chemistry*. 2015. Vol. 115. N 1. P. 20–25.

30. Kancheva V.D. Antioxidants. Structure - activity relationship. In: “Antioxidants -Prevention and Healthy Aging”, Ed. by F. Ribarova, SIMELPRESS Publ., Sofia, Bulgaria, 2010, Chapter 1, P. 56 – 72.



31. Viapiana A., Wesolowski M. The Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Infusions of *Sambucus nigra* L. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2017. Vol. 72. N. 1. P. 82-87.
32. Kjersti, A. Analysis of flavonoids and other phenolic compounds using high performance liquid chromatography with coulometric array detection: relation to antioxidant activity. *J. Of Agricultural and Food Chemistry*. 2014. Vol. 52. N 15. P. 4594–4603.
33. European Pharmacopoeia. – 7.5 th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2011. – 2416 p.
34. Vagiri M. Black currant (*Ribes nigrum* L.) – An insight into the crop: A synopsis of a PhD study. Swedish University of Agricultural Sciences. 2012. 58 p.
35. Jelena J. Vulic, Vesna T. Tumbas, SlaCana M. Savatovic, Sonja M. Dilas, Gordana S. Cetkovic, Jasna M. Canadanovic-Brunet Polyphenolic content and antioxidant activity of the four berry fruits pomace extracts // University of Novi Sad, Faculty of Technology, Bulevar cara Lazara 1, 21000 Novi Sad. Serbia, 2011. Vol. 42. Pp. 271–279.
36. Patent Application 20130115174 (US). Transmucosal composition containing anthocyanins for alleviating a visual discomfort / Lepelletier Y., Hadj-slimane R., Hadl-slimane T. 2013.
37. Самінов Х.Н.У., Ібрагімов А.А., Назаров О.М. Дослідження фітохімічних компонентів *Púnica Granátum* сорту "қаюм" що росте в Узбекистані - //Universum: хімія та біологія 2021, 1-1(79), 57-60.
38. Abdulla R., Mansur S., Lai H., Ubul A., Sun G., Huang G., Aisa H.A. Qualitative Analysis of Polyphenols in Macroporous Resin Pretreated Pomegranate Husk Extract by HPLC-QTOF-MS. //Phytochem. Anal. 2017, Sep., 28(5), 465-473. doi: 10.1002/pca.2695.
39. Fazio A., Iacopetta D., La Torre C., Ceramella J., Muià N., Catalano A., Carocci A., Sinicropi M.S. Finding solutions for agricultural wastes: antioxidant and antitumor properties of pomegranate Akko peel extracts and  $\beta$ -glucan recovery. //Food Funct. 2018, Dec 13, 9(12), 6618- 6631. doi: 10.1039/c8fo01394b.

## ДОДАТОК

### Публікації за темою роботи



кількості клітин хлорели. Середовище Тамія забезпечувало ріст культури *Chlorella vulgaris* протягом всього періоду культивування (12 діб) з більш рівномірним накопиченням біомаси. Тому експериментально було встановлено, що поживне середовище Тамія, де джерелом азоту є калій азотокислий, має у порівнянні з іншими середовищами практично схожі показники, але при культивуванні хлорели має деякі переваги, і тому для подальших досліджень було обрано середовище Тамія.

Наступним етапом досліджень було вивчення періодичного культивування хлорели на поживному середовищі Тамія, де у першому випадку джерелом азоту було калій азотокислий (5 г/л), а у другому – сечовина (3 г/л). Результати експерименту показали, що культура на середовищі Тамія із сечовиною давала кращий результат у лабораторних умовах.

Врожайність мікродоростей залежить від умов навколишнього середовища: температури, освітленості, живильного середовища, рН, подачі вуглекислого газу. Тому далі проводили вивчення впливу температурного режиму на накопичення біомаси *Chlorella vulgaris*. Для цього використовували декілька режимів культивування на поживному середовищі Тамія із сечовиною при різних температурах (20-25°C, 25-30°C, 30-32°C, 32-34°C, 34-36°C). Отримані експериментальні результати показали, що оптимальний температурний діапазон розвитку мікродоростей хлорели складає від 25 до 33°C.

Для з'ясування впливу різних значень рН на розвиток хлорели було проведено ряд дослідів. Водорості вирощували при рН 5, рН 7 і рН 9. Отримані результати показали, що не виявлено істотних змін у розвитку водоростей *Chlorella vulgaris* при різних значеннях рН. Слід зазначити, що спостереження за станом культури хлорели у процесі росту при підвищенні рН до 9 не має згубного впливу на водорість і не є лімітуючим фактором її росту і накопичення біомаси.

**Висновки.** Для культивування і накопичення чистої культури *Chlorella vulgaris* та забезпечення її усіма необхідними компонентами для росту та розвитку використовували поживні середовища Тамія, Ягужинського і №3.

Експериментально доведено, що у зразках поживного середовища Тамія з калія азотокислим і сечовиною (як джерела азоту) найбільш оптимальним є поживне середовище Тамія із сечовиною для проведення періодичного культивування біомаси хлорели у лабораторних умовах.

Проведений комплекс досліджень показав, що оптимальними умовами для культивування *Chlorella vulgaris* є: живильне середовище Тамія із сечовиною, температурним режимом 25-33°C, при рН 5-9, наявності вуглекислого газу та освітленні.

### УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З АНТОЦЯНОВИМИ БІОКОМПЛЕКСАМИ

Куценко О.О.

Науковий керівник: Хохленкова Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ln.ktsnk@gmail.com

**Вступ.** Одним із найпоширеніших захворювань, що зустрічаються на сьогоднішній день, а також частими ускладненнями косметологічних процедур є алергічні захворювання шкіри. Алергічні дерматози являють собою велику групу захворювань, яка включає простий і алергічний контактний дерматити, різні форми екземи, кропив'янку, алергічні васкуліти,

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

---

алергічний висип, пов'язаний з дією лікарських засобів, а також менш поширені дерматози, у розвитку яких основна роль відводиться алергічним. Тому розширення асортименту лікарських препаратів для лікування зазначеної групи захворювань є актуальним завданням.

Проведеними раніше дослідженнями нами було обґрунтовано склад крему з антоціановими рослинними комплексами. Як активні компоненти нами були використані антоціанові комплекси з плодів смородини чорної та бузини чорної. За рахунок високого вмісту фенольних сполук, а саме флавоноїдів, зазначені екстракти затримують оксидативний стрес та пригнічують шляхи синтезу медіаторів запалення в тканинах. Вивчення стабільності крему показало необхідність введення до його складу антимікробних консервантів.

**Мета дослідження.** Удосконалення складу крему з антоціановими рослинними комплексами за рахунок введення антимікробних консервантів.

**Матеріали та методи.** Органолептичні, фармако-технологічні, мікробіологічні.

**Результати дослідження.** У процесі вибору консерванта нами були досліджені зразки крему з різними консервантами у їх мінімальних і максимальних рекомендованих концентраціях: натрію бензоат 0,5 та 1 %, феноксіетанол 0,5 та 1 %, Euxyl PE 9010 0,5 та 1 %, гермабен 0,8 та 1,5 %. Ефективність дії консервантів досліджували за методикою ДФУ та оцінювали за логарифмом зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів. Результати проведених досліджень показали досить високу ефективність усіх обраних антимікробних консервантів, але для подальших робіт з розробки складу крему було обрано Euxyl PE 9010.

**Висновки.** На підставі проведених мікробіологічних досліджень було обґрунтовано введення до складу крему з антоціановими комплексами антимікробного консерванту Euxyl PE 9010. У порівнянні з іншими консервантами Euxyl PE 9010 є одним з найбезпечніших, не містить парабенів, досить зручний у технологічному плані – його можна додавати в кінці виготовлення засобу і в готовий препарат. Крім того, в Euxyl PE 9010 досить широкий діапазон рН. Також він є економічно вигідним. Все це буде використано при подальшій розробці оптимальної технології виробництва крему протизапальної та антиоксидантної дії.

## ВПЛИВ ПРОБІОТИКІВ НА ПРОЦЕСИ АДГЕЗІЇ ТА КОГЕЗІЇ БІФІДОБАКТЕРІЙ

Рудак Ю.М.

Науковий керівник: Коваль А.О.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

uliarudak0@gmail.com

**Вступ:** Одним із актуальних напрямів сучасної мікробіології є вивчення адгезивного процесу різних мікроорганізмів. Відомо, що здатність мікроорганізмів приживатися в шлунково-кишковому тракті, створюючи захисний бар'єр, обумовлена їх адгезивними та когезивними властивостями. Адгезія — зчеплення (прилипання, злипання) приведених в контакт різнорідних твердих або рідких фаз; комплекс явищ, які здатні утворити зв'язки між матеріалами, що склеюються. Когезія — зчеплення одна до одної частинок (молекул, йонів, атомів), що становлять одну фазу, яке приводить до їх об'єднання у єдине ціле.

Адгезія до слизу, глікопротеїнів та епітеліальних клітин, а також колонізація в шлунково-кишковому тракті людини є основними характеристиками мікроорганізмів, що мають пробіотичні властивості.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра біотехнології

Ступінь вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітня програма Промислова біотехнологія

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри**

**біотехнології**

**Наталя ХОХЛЕНКОВА**

« 06 » лютого 2023 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**  
**Олени КУЦЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами»,

керівник кваліфікаційної роботи: Наталя ХОХЛЕНКОВА. д.фарм.н, професор  
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, науковий ступінь, вчене звання)

затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 58

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: 14.06.2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об'єкт дослідження – крем з антоціановими біокомплексами смородини чорної та бузини чорної, вивчення стабільності, обґрунтування вибору антимікробних консервантів

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ; огляд літератури; об'єкти і методи досліджень; удосконалення складу крему.

6. Дата видачі завдання: «06» лютого 2023 року

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження, постановка проблеми	Лютий 2023	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	Березень 2023	виконано
3	Вибір об'єктів та методів дослідження	Березень 2023	виконано
4	Проведення досліджень	Квітень-травень 2023	виконано
6	Обробка результатів та оформлення кваліфікаційної роботи	Травень-червень 2023	виконано
8	Здача роботи до Екзаменаційної комісії	14 червня 2023	виконано

**Здобувач вищої освіти**

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Олена КУЦЕНКО

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

**Керівник кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_  
(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 06 березня 2023 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Промислова біотехнологія, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 10 міс., заочна форма здобуття освіти.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Куценко Олена Олександрівна	Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами	Improving the composition of a soft dosage form with anthocyanin biocomplexes	Завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н, професор Хохленкова Н.В.	Професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н, професор Ковалевська І.В.

**В.о. ректора**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:

**Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту**



**Наталія ЖИВОРА**

Ф А2.8-47-110

**ВИСНОВОК****Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 114977 від «6» червня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Куценко Олени Олександрівни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія, на тему: «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами / Improving the composition of a soft dosage form with anthocyanin biocomplexes», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА****3%****17%**



**ВІДГУК**

наукового керівника на кваліфікаційну роботу магістерського ступеня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

**Олени КУЦЕНКО**

---

на тему: «**Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами**»

**Актуальність теми.** Алергічні дерматози являють собою велику групу захворювань, яка включає простий і алергічний контактний дерматити, різні форми екземи, кропив'янку, алергічні васкуліти, алергічний висип, пов'язаний з дією лікарських засобів, а також менш поширені дерматози, у розвитку яких основна роль відводиться алергічним.

Тому актуальним є розробка крему з запропонованим складом який ефективно справляється зі своїм завданням та не шкодить шкірі.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано склад крему на основі рослинних екстрактів. Вивчено стабільність крему у процесі зберігання. Обґрунтовано введення антимікробного консерванту до складу крему.

**Оцінка роботи.** У роботі розглянуто теоретичні питання та обґрунтовано актуальність досліджень, виконані заплановані дослідження з вивчення отримання крему, проведені необхідні досліди та порівняльний аналіз зразків крему у вигляді емульгелю. Зроблено висновки та запропоновано напрямки використання отриманих результатів.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Дана кваліфікаційна робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт магістра та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з біотехнологій та біоінженерії».

Науковий керівник

\_\_\_\_\_

(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(Ім'я ПРИЗВИЩЕ)

« 12 » червня 2023 р .

**РЕЦЕНЗІЯ**

на кваліфікаційну роботу \_\_\_\_\_ Олени КУЦЕНКО

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ )

на тему: «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами»

**Актуальність теми.** Сьогодні відбувається концептуальний перегляд уявлень про алергії. Алергічні реакції дуже часто виникають зненацька та приносять дискомфорт. Тому дослідження технології отримання та дослідження властивостей крему у вигляді емульгелю з рослинних екстрактів є доцільним.

**Теоретичний рівень роботи.** У роботі на достатньому рівні проведено аналіз даних літератури з питання різновиду основ та наповнювачів для отримання крему, їх класифікація. Обґрунтовано доцільність введення антимікробного консерванту та проведено ретельний аналіз результатів експериментальних досліджень, зроблені ґрунтовні висновки.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** На основі отриманих результатів в роботі запропоновано використання антимікробного консерванту для забезпечення мікробіологічної стабільності крему на основі рослинних екстрактів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Рівень проведення досліджень та застосовані методи є достатніми для того, щоб результати можна було вважати обґрунтованими. Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано склад крему з антоціановими біокомплексами.

**Недоліки роботи.** В роботі є деякі невдалі вирази, деякі розділи можна було викласти менш докладно.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та дослідження, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти «магістр» та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент,  
професор закладу вищої освіти  
кафедри заводської технології ліків,  
д. фарм. н., професор

\_\_\_\_\_ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«13» червня 2023 р.

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 12**

«14» червня 2023 року

м. Харків

**Засідання кафедри біотехнології**

**Голова:** завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

**Секретар:** асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

**ПРИСУТНІ:** завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ, асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

**I. СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Промислова біотехнологія» заочної форми 2 курсу 1 групи Олени КУЦЕНКО з доповіддю на тему «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами» (керівник Наталя ХОХЛЕНКОВА).

**УХВАЛИЛИ:**

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

**Секретар**

асистент закладу вищої освіти

Аліна СОЛОВЙОВА

(підпис)

**Ф А2.2.1-32-042****НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Олени КУЦЕНКО  
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія

спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія

освітньою програмою Промислова біотехнологія

на тему: «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ Наталія ЖИВОРА

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Олена КУЦЕНКО рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії з кваліфікаційною роботою на тему: «Удосконалення складу м'якої лікарської форми з антоціановими біокомплексами»

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«14» червня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувачка кафедри біотехнології \_\_\_\_\_ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«14» червня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«16» червня 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат сільськогосподарських наук

\_\_\_\_\_ / Олена ЩЕРБАК