

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА УМОВ ВВЕДЕННЯ
РЕСВЕРАТРОЛУ ЯК АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТУ З МЕТОЮ
СТВОРЕННЯ КОСМЕТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ
ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм19(5,5з)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Технології парфумерно-косметичних
засобів

Дар'я ЦІКАЛО

Керівник: доцентка кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів, д.фарм.н., доцентка

Людмила ПЕТРОВСЬКА

Рецензент: професорка закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, д.біол.н., професорка

Ольга ФІЛІПЦОВА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено дослідженню властивостей перспективного і ефективного інгредієнту антиоксидантної дії – ресвератролу з метою розробки складу косметичної продукції на основі різних дисперсних систем і форми випуску. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 49 сторінках. Робота ілюстрована 11 таблицями, 4 рисунками. Список літератури містить 36 джерел літератури.

Ключові слова: косметичні препарати, вільні радикали, антиоксидантна дія, ресвератрол, крем косметичний, технологія виробництва.

ABSTRACT

The qualification work was devoted to researching the properties of a promising and effective antioxidant ingredient - resveratrol with the aim of developing the composition of cosmetic products based on various dispersion systems and release forms. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 49 pages. The work is illustrated with 11 tables, 4 figures. The list of references contains 36 sources of literature.

Key words: cosmetic preparations, free radicals, antioxidant action, resveratrol, cosmetic cream, production technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Сучасні дані про процеси утворення вільних радикалів, що відбуваються у шкіряних покриттях	9
1.2 Перспективи використання антиоксидантів в косметичній продукції.....	11
1.2.1 Антиокислювальна система тканин	14
1.2.2 Класифікація антиоксидантів за механізмом дії.....	16
1.2.3 Дія і косметичний ефект антиоксидантів в косметичній продукції	16
1.3 Історичні аспекти застосування ресвератролу.....	23
1.4 Хімічна структура ресвератролу та його похідних.....	24
1.5 Використання ресвератролу в медицині і фармації.....	25
1.6 Перспективи використання ресвератролу в косметичній продукції.....	27
1.7 Маркетингові дослідження косметики антиоксидантної дії.....	29
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ I.....	34
РОЗДІЛ II ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	35
2.1 Об'єкти дослідження.....	35
2.2 Методи дослідження.....	36
2.2.1 Визначення зовнішнього вигляду, кольору та однорідності.....	36
2.2.2 Визначення запаху.....	36
2.2.3 Визначення водневого показника (рН).....	36
2.2.4 Визначення масової частки гліцерину.....	36
2.2.5 Визначення колоїдної стабільності.....	36
2.2.6 Визначення термостабільності.....	36

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ II	37
РОЗДІЛ III ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА УМОВ ВВЕДЕННЯ РЕСВЕРАТРОЛУ	38
3.1 Дослідження фізико-хімічних властивостей ресвератролу.....	38
3.2 Обґрунтування концентрації комплексного емульгатору.....	40
3.3 Вибір допоміжних речовин крему косметичного рідкої консистенції	43
3.4 Технологія промислового виробництва крему косметичного.....	45
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ III.....	48
ВИСНОВКИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50
ДОДАТКИ.....	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

АФК - активна форма кисню

БАР - біологічно активна речовина

ДСТУ - Державний стандарт України

ДФУ - Державна фармакопея України

АР - активна речовина

КЗ - косметичний засіб

КП - косметична продукція

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

УФ - ультрафіолетове випромінювання

ВСТУП

Актуальність теми. Концепція «красиве або природне старіння», яка передбачає мінімізацію ознак віку на шкірі, обличчі та тілі суперечить традиційному уявленню про старіння організму і появи на поверхні шкіри недоліків, симптомів цього процесу як природнього явища. Тому, в косметичній технології і естетичній косметології все активніше проводиться пошук нових активів, активних фармацевтичних інгредієнтів, наночастинок - енхансерів, спрямованих на подолання або уповільнення старіння шкіри. В іноземних фахових виданнях з кожним роком представляються сучасні дослідження, висвітлюються нові сегменти ринку, такі як матрикіни та матрикіноподібні пептиди, здатні здійснювати доставку активів в глибокі шари шкіри. З цього випливає інтерес до пошуку і розробки косметичної продукції профілактичної косметології, яка може сприяти здоровому старінню шкіри, допомогти лікувати або запобігти певним шкірним захворюванням, таким як дерматити, і допомогти уповільнити старіння шкіри шляхом поєднання місцевих і системних методів з терапією, використання інструментальних пристроїв і бути альтернативними методами інвазійним процедурам.

Сучасною тенденцією розробки і виробництва косметичної продукції за кордоном є створення комплексних препаратів, які включають інноваційні інгредієнти, створення лінійок продукції, що передбачають поетапне використання (крем-основа, крем денний або anti - pollution, сироватка або крем-флюїд, препарати для демакіяжу, патчі, маски, гелі та ін.), що містять одну й ту ж активну субстанцію, але в різній концентрації. Таким чином досягається забезпечення максимального косметичного ефекту.

Крім того, розширюється асортимент косметики для салонного (професійна) та домашнього догляду. комфорту використання виробів. Беззаперечним і доведеним є той факт, що до первинних факторів, які сприяють передчасному старінню найчастіше відносять вплив екзогенних факторів і один із них є екологічний вкладник - зовнішня дія на шкіру

пов'язана з УФ випромінюванням сонця (як довгих (UVA), так і коротких (UVB) хвиль, що визиває симптоматику фотостаріння, впливу токсинів від забруднення і вплив шкідливих звичок людини (тютюнопаління, алкогольні напої, порушення режиму життя, стреси, перебування в небезпечних умовах) також сприяє появі ознак старіння шкіри також. Хоча, генетичні фактори мають на це ще більший вплив, вмикаючи ендогенні механізми, які активізують процеси внутрішнього старіння людини.

Мета та завдання досліджень. Дослідження властивостей перспективного і ефективного активного інгредієнту з метою розробки складу вітчизняної косметичної продукції антиоксидантної дії.

Відповідно для виконання поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- ⇒ здійснити пошук і аналіз Internet ресурсів, фахових видань та інших літературних джерел щодо нових наукових досліджень, розробок з використанням речовин антиоксидантної дії;
- ⇒ дослідити новітні тенденції в розробці косметичних препаратів вітчизняного і закордонного виробництва косметичної продукції, дія яких спрямована на попередження завчасного старіння;
- ⇒ узагальнити інформацію про антиоксиданти рослинного та штучного походження, механізми їх дії, фізико-хімічні властивості, умови введення і рекомендовану до введення концентрацію;
- ⇒ приготувати експериментальні зразки тестових рецептур;
- ⇒ розробити склад косметичного засобу із вмістом ресвератролу в якості активно діючої речовини;
- ⇒ обґрунтувати технологію виробництва розробленого засобу;

Предмет дослідження. Теоретичне обґрунтування вибору допоміжних і активних речовин та експериментальне дослідження розробленого косметичного засобу антиоксидантної дії для запобігання старінню шкіри.

Об'єкт дослідження. В якості об'єктів дослідження використовувались: активний інгредієнт з полівалентними властивостями – ресвератрол та

допоміжні речовини.

Методи дослідження. При опрацюванні теоретичної частини було застосовано інформаційно-пошукові та маркетингово-аналітичні методи; виконання експериментальної частини проводилось з використанням органолептичних, фізико-хімічних, статистичних і технологічних методів дослідження.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати пошукових, маркетингових та експериментальних досліджень було представлено публікацією тез до науково-практичної конференції з міжнародною участю, яка проходила НФаУ.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 49 сторінках. Робота ілюстрована 11 таблицями, 4 рисунками. Список літератури містить 36 джерел літератури

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні дані про процеси утворення вільних радикалів, що відбуваються у шкіряних покривах

Старіння – природний процес, який характеризується поступовим накопиченням дефектів в організмі на рівні молекул ДНК, визиваючи поступове накопичення дефектів в молекулах ДНК. При цьому зростає дезорганізація деяких важливих фізіологічних процесів, кумуляція ушкоджень, які, врешті – решт, призводять до летального стану. Існує багато теорій старіння, кожна з яких в якійсь мірі пояснює механізм виникнення порушень в клітинних структурах і їх зв'язок із зовнішніми віковими змінами. Перші зморшки, що з'являються на шкірі обличчя, є, найчастіше, наслідком процесу фотостаріння [1].

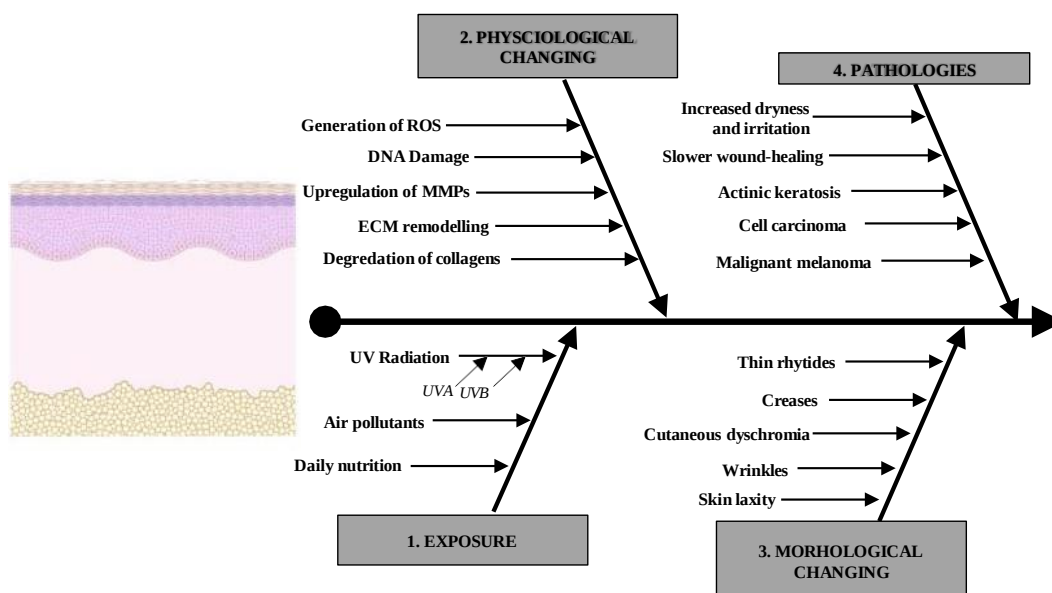


Рис. 1.1. Фактори, що впливають на процес старіння шкіри (за BioRender)

Доведено, що УФ-випромінювання ініціює в шкірі дегенеративний

процес, в результаті якого шкіра стає сухішою і грубою, поступово втрачає тонус, на її поверхні з'являються зморшки і пігментні плями (сонячне лентиго). Гістологічно це проявляється гіперкератозом (потовщенням рогового шару), атрофією епідермісу, еластозом (дегенеративними змінами колагену з накопиченням атипових еластинових волокон), збільшенням вмісту меланіну, появою атипових меланоцитів, розширенням капілярів. Ці ознаки відсутні в тих областях, де шкіра захищена від впливу УФ-випромінювання (наприклад, за вухом та ін.) [1-3].

При поглинанні квантів світла молекули переходять в нестабільний збуджений стан, що робить їх більш реакційноздатними. В результаті можуть утворюватися як цілком стійкі сполуки, так і вільні радикали і активні форми кисню [2, 3].

Тому, УФ випромінювання викликає пряме пошкодження біологічних молекул (білків, нуклеїнових кислот), а також опосередковане вільними радикалами (пряма і непряма шкідлива дія) [4, 5].

Про проведенні літературного пошуку джерел, нами були узагальнені процеси, що відбуваються при фото старінні:

- білки і нуклеїнові кислоти мають максимум поглинання в УФ-області, тому вони першими відчують на собі шкідливий вплив УФ – випромінювання;
- потім в результаті вільнорадикальних реакцій відбувається пошкодження ліпідного шару і структур клітинних мембран [1-3];
- реакція окислення ліпідів за участю вільних радикалів (перекисне окислення ліпідів) набуває ланцюговий, некерований характер і призводить до утворення великої кількості активних форм кисню, ліпідних гідроперекисів та інших реакційноздатних молекул. Ці молекули в свою чергу реагують з білками і нуклеїновими кислотами, пошкоджуючи їх [2];
- дегенеративні зміни шкіри під дією УФ - випромінювання можуть бути пов'язані з підвищенням активності металопротеаз - ферментів, що

руйнують міжклітинну речовину дерми [4];

- УФ - випромінювання призводить до розвитку запальних процесів. Це виникає як наслідок перекисного окислення в клітинних мембранах і в результаті вироблення запальних цитокінів кератиноцитами.

Фотохімічні і імунні реакції при розвитку УФ індукованої еритеми взаємопов'язані. Біологічні мембрани містять, в основному, поліненасичені жирні кислоти, які стрімко окислюються в присутності гідроксил-радикалу. Зі зруйнованих мембран вивільняється арахідонова кислота, метаболіти якої відповідальні за розвиток запальної реакції. Простагландини, що синтезуються з арахідонової кислоти, запускають каскад імунних реакцій, в якому беруть участь практично всі клітини шкіри - кератиноцити, фібробласти, клітини Лангерганса.

Передчасне старіння шкіри починається зі сполучної тканини, де розташовуються волокна колагену (забезпечує пружність) і еластину. В молодому віці волокна оновлюються. Фермент колагеназа руйнує старі нитки, а у фібробластах відбувається синтез нових [5].

Таким чином, під дією УФ - випромінювання відбувається зниження синтезу колагену у фібробластах і перехресне зв'язування колагенових ниток. Колагенові димери недоступні для колагенази, тому вони поступово накопичуються в шкірі. Перехресне зв'язування колагенових волокон відбувається після дії вільних радикалів і призводить до зниження пружності шкіри, а отже, запускається процес утворення зморшок. Шкіра постійно піддається дії УФ випромінювання, а значить, в ній постійно утворюються активні форми кисню і протікають вільнорадикальні реакції [1-4].

1.2 Перспективи використання антиоксидантів в косметичній продукції

Антиоксиданти – це речовини, які в біологічних системах здатні пригнічувати процеси вільнорадикального окислення. Для живих клітин

найбільшу небезпеку становить ланцюгове окиснення поліненасичених жирних кислот, або перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). У реакціях ПОЛ утворюється велика кількість ліпідних гідроперекисів, які володіють високою реакційною здатністю, і не надають потужного шкідливої дії на клітину. Останнім часом вільні радикали і реакції з їх участю вважаються причиною виникнення: старіння, ракових захворювань, артрити, емфіземи, атеросклерозу, астми, діабету, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, катаракти та ін. [2].

Захист організму від цих та багатьох інших захворювань – основне завдання антиоксидантної системи. Антиоксиданти запобігають ПОЛ і не дають вільним радикалам накопичуватися в організмі. Однак, природна антиоксидантна система організму часто виявляється нездатною впоратися з великою кількістю вільних радикалів, тому, такий стан називається окислювальним стресом. Найчастіше окислювальний процес виникає під впливом УФ випромінювання, яке не тільки індукує вільно радикальне окислення, але і порушує роботу ферментних антиоксидантів шкіри. На думку вчених, антиоксидантні харчові добавки та косметичні засоби можуть запобігати окислювальні стрес і сповільнювати процеси старіння [2, 3].

Однак, дослідження появи активних форм кисню (АФК) в клітинах - їх впливу на життя і смерть клітинних структур призвело до нового розуміння - що АФК виконує інформаційну роль, допомагаючи клітині сприймати сигнали із зовнішнього середовища і перебудовувати свої функції щоб збільшувати ефективність своєї діяльності. Тільки тоді, коли клітина втрачає здатність до адекватної реакції, і не може впоратися з умовами окисного стресу, АФК атакує і руйнує клітинні структури, приводячи клітку до загибелі для того, щоб вона не заважала функцій організму в цілому [3].

Необхідно відзначити і те, що природний, еволюційний антирадикальний захист - це багатокomпонентна система, яка перешкоджає підвищеному виробленню в тканинах і клітинах АФК або здійснює її нейтралізацію. Це природна система відіграє важливу роль у підтримці стійкості клітин проти

вільнорадикального ушкодження.

Останнім часом з'явилися публікації про корисну роль вільних радикалів. Встановлено, що всі природні антиоксиданти можуть в залежності від конкретних умов виступати і як про-, і як антиоксиданти. Тобто, в живих клітинах ці сполуки виконують функцію буфера АФК, який регулює стаціонарний рівень цих сполук. Це досягається тільки в тому випадку, коли організм потребує не знищення АФК, а в підтримці їх кількості в клітці на необхідному рівні [3].

До теперішнього часу накопичені достатньо наукових даних про позитивні і негативні сторони дії АФК, які відображають єдність їх функціональної ролі в метаболізмі. На перший погляд шкідливими здаються руйнівні ефекти на макромолекули клітини. Але вони можуть виявитися дуже корисними для клітини з порушеними системами життєдіяльності (з дефектами генома, патологічними зміненими властивостями і ін.) - така клітина вимагає усунення для існування самого організму.

Корисною є функція клітин імунної системи, які продукують АФК для здійснення бактерицидної функції - усунення чужорідних агентів (мікроорганізмів) [5].

Антиоксиданти знижують мутаційні процеси, які в свою чергу є факторами еволюції, тому, деякі вчені припускають, що антиоксидантний захист буде перешкоджати еволюції [2-5].

Наприклад, деякі автори вважають, що однією з відмінностей людиноподібних мавп є втрата ними здатності синтезувати аскорбінову кислоту - один з найважливіших водорозчинних антиоксидантів. Інші примати зберегли цю здатність запобігати клітинам і тканинам руйнуватись від мутацій. Існує гіпотеза, що можливо, зростання частоти мутацій у живих організмів, які втратили один з компонентів антиоксидантного захисту і збільшує шанс виникнення наших предків з людиноподібних предків. З тих пір людина потребує аскорбінової кислоти як у вітаміні. Щоденна потреба організму у вітаміні С становить від 1 до 5 мг, проте, інші примати зберегли

здатність до його синтезу, що і вберегло їх геном від зовнішніх впливів.

Науковими дослідженнями доведено, що протягом доби в генетичному апараті таких тварин, як щур, який характеризується високим (на одиницю ваги) споживанням кисню, відбувається близько 20 000 мутацій. Всі вони ефективно репаруються системою антиоксидантного захисту, і це демонструє позитивну функцію клітинних функцій АФК [3].

1.2.1 Антиокислювальна система тканин

При роботі з фаховими виданнями, нами було зафіксовано, що більшість досліджень вчених доводять, що антиокислювальна система представлена:

- *ферментними антиоксидантами*: супероксиддисмутазой, каталази, пероксидази, глутатіонредуктазою і відновленим глутатіоном;
- *макромолекулярними неферментативними компонентами*: білком-переносником заліза - трансферином та іншими білками сироватки, здатними зв'язувати іони заліза церулоплазміном, гаптоглобіном, гемопексином;
- *низькомолекулярними компонентами*: жіночими статевими гормонами, тироксином, флавоноїдами, стероїдними гормонами, вітамінами А, Е, К, убіхіноном, низькомолекулярними SH - сполуками і аскорбіновою кислотою, що представлено у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Основні компоненти антиоксидантної системи організму

Антиоксиданти	Хімічна природа	Функція і місце знаходження
Ферменти і білки		
Супероксиддисмутаза	сімейство металопроїєни	Знаходиться в цитоплазмі клітин, в мітохондріях, вміжклітинному середовищі. Каталізує реакції гасіння супероксида (O ₂)
Каталаза	геном група	Розташовується в шкірі, печінці і в еритроцитах.

		Розкладає гіпероксид (H_2O_2)
Тіоредоксінредуктаза	мембрано зв'язаний білок	Розташована на зовнішній мембрані кератиноцитів, клітин Лангенгарса, меланоцитів. Відновлює кисневі радикали до пероксид - іона
GSH-пероксидаза і GSH-S-трансфераза	селен мембрано зв'язаний фермент	Бере участь у деградації H_2O_2 і перекисів ліпідів
Феритин, трансферин, лактоферин		Є хелаторами Fe^{2+}
Альбумін		Є хелатором Cu^{2+} , гасників OH , LOO , ClO
Низькомолекулярні сполуки		
<i>жиророзчинні</i>		
Вітамін Е		Захищає мембрани від перекисного окислення. Є пасткою вільних радикалів, в результаті утворюється радикал токоферолу, який відновлюється у аскорбат. Бере участь у гасінні OH , LOO , ClO
Убіхінол		Гасіння OH , LOO , ClO
Каротиноїди		Є пасткою синглетного кисню і перекисних радикалів. Бере участь у гасінні OH , LOO , ClO
<i>водорозчинні</i>		
Вітамін С		Реагує з радикалами OH , O_2 . Бере участь у відновленні вітаміну Е. Відновлює Fe^{3+} до Fe^{2+}
Глутатіон (GSH відновлений)		Відновлює вітамін С, є кофактором в синтезі ейкозаноїдів, гасіння OH ,

		O ₂
Сечова кислота		Попередження утворення LOO, LO
Карнозин		Гасіння ОН
Коензим Q10 (убіхінон)	Вітаміноподібні речовини	Бере участь у трансмембранному перенесенні протонів і електронів. Захищає мітохондрії від перекисної деградації

1.2.2 Класифікація антиоксидантів за механізмом дії

Антиоксиданти за механізмом дії класифікуються на:

- ⇒ *scavenger of free radicals*, («сміттярі»), які позбавляють організм від вільних радикалів, найчастіше відновлюючи їх до стабільних неактивних продуктів;
- ⇒ *trap of free radicals*, («пастки») антиоксиданти, які мають спорідненість до певного вільнорадикального продукту (пастки синглетного кисню, гідроксил - радикалу та ін.). Пастки часто використовують для уточнення механізму вільнорадикальної реакції;
- ⇒ *антиоксиданти, що здатні обривати ланцюги (chain breaking antioxidants)* речовини, молекули яких більш реакційно здатні, ніж їх радикали. Найчастіше це феноли, які легко віддають свої електрони, перетворюючи радикал, з яким вони прореагували, в молекулярний продукт, а самі при цьому перетворюються в слабкий фенол-радикал, який вже не здатний брати участь у продовженні ланцюгової реакції [13].

1.2.3 Дія і косметичний ефект антиоксидантів в косметичній продукції

Антиоксиданти scavenger of free radicals («сміттярі») - до них відносяться ферментні антиоксиданти: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидази. Ферментні антиоксиданти каталізують реакції, в яких

активні форми кисню і деякі інші окислювачі відновлюються до стабільних і нетоксичних продуктів. Супероксиддисмутаза, каталаза є важливими компонентами антиокисної системи всіх клітин організму, які здійснюють захисну функцію макроорганізму від шкідливої дії АФК.

СОД каталізує реакцію дисмутації суперокисних радикалів і запобігає утворенню інших, більш небезпечних для організму АФК: гідроксильного радикала (ОН) і синглетного кисню (O_2).

Крім того, СОД запобігає накопиченню у зоні запалення нейтрофілів, які виділяють, значні кількості лізосомальних ферментів, що руйнують довколишні тканини. У сучасній медичній літературі показана роль АФК в патогенезі більш ніж 100 захворювань, в тому числі і цілого ряду захворювань шкіри [1,13].

Шкіра схильна до постійного впливу високих рівнів кисню і світла. Кисень є необхідною складовою для генезису і реактивності АФК, а сонячне світло - потенційний постачальник АФК через УФ-випромінювання.

Доведено, що поверхневі шари шкіри більшою мірою забезпечені антиоксидантною системою захисту, ніж глибокі. Наприклад, рівень СОД в епідермісі шкіри людини на 20% вище, ніж в дермі. Спостерігається ієрархія в змісті АФ різних клітинних елементів. Так, їх рівень знижується в ряду: фібробласти, кератиноцити, меланоцити [3].

Іншим не менш важливим напрямком використання СОД є включення її до складу сонцезахисних засобів. СОД захищає шкіру як від АФК, що утворюються безпосередньо під впливом УФ - випромінювання, так і від супероксидних радикалів, що виділяються як побічний продукт такими широко використовуються в якості УФ - фільтрів мікропігменти, таких як TiO_2 , ZnO .

СОД можна застосовувати як стабілізуючий агент для компонентів, що використовуються для приготування косметичних засобів - таких, як натуральні олії, що містять ПНЖК, речовин, схильних до швидкого окислення (деякі барвники і речовини, що використовуються при хімічній або ензимній

зміні форми волосся), органічних нейтралізаторів-лугів (триетаноламін), використовуваних для нейтралізації косметичних композицій, що містять кислі компоненти, такі, як карбопол.

Унікальні протизапальні властивості СОД дають простір в створенні засобів по догляду за шкірою після гоління, а також за дитячою шкірою.

Можливості включення СОД в настільки різноманітні за складом і консистенції кошти, пов'язані зі здатністю цього ферменту, витримувати дію високих температур (до 60°), вміст етилового спирту (до 50%) і зберігати свою активність в широкому інтервалі рН 4 - 10.

Важливими питаннями є, яку СОД і в якій кількості доцільно використовувати при створенні косметичних засобів. СОД є широко поширеним в природі ферментом. Виділяють його з тканин і крові тварин, крові людини, з рослин і мікроорганізмів. Однак, чим рідніше речовина, тим адекватніше сприймає його шкіра. Не випадково фірма Lancome включила до складу своїх засобів СОД – вони містять композиції рекомбінантної СОД людини. Питання про те, яка кількість СОД необхідно для досягнення захисного ефекту від пошкодження шкіри, також вирішено однозначно. Доведено, що мінімальна кількість СОД на 1 см². Оброблюваність поверхні становить 1 - 2,5 цитохромних одиниць, переважне ж кількість - 10 - 1000 цитохромних одиниць. Звідси мінімальна концентрація СОД в зовнішньому засобі повинна бути, як правило, не менше 0,026% по відношенню до сумарного вазі суміші, при активності СОД 3000 - 3500 од / мг, властивою тільки високо очищених препаратів, які є дорогим інгредієнтом. Основні обмеження у виборі складових для основи при створенні рецептур з СОД обумовлені помітною інактивацією її в складі композицій. Саме цим пояснюються нетривалий термін зберігання кремоподібних форм з нативною СОД. Використання модифікованих форм СОД або включення СОД в ліпосоми призводить до стабілізації ферменту в складі косметичних засобів, однак помітно здорожує і без того дорогу продукцію. У будь-якому випадку

косметологи, які мають навички самостійного приготування засобів догляду за шкірою, розчинивши в мінімальній кількості води препарат СОД [13-15].

Доставку СОД (як вихідний препарат, так і СОД в складі різних мазевих форм) в більш глибокі шари можна здійснити за допомогою електрофорезу, підібравши умови з розрахунку, що молекула ферменту заряджена негативно.

Глутатіонпероксидаза - використовується глутатіон для відновлення перекису водню і ліпідних гідроперексидів до нейтральних і малотоксичних сполук.

необхідний селен, який входить до складу активного центру ферменту. Дефіцит селену порушує роботу глутатіонпероксидази і інших селенвмісних ферментів. Джерелом селену є злаки, які накопичують селен, що міститься в ґрунті.

Антиоксиданти - trap of free radicals («пастки») - до них відносяться низькомолекулярні речовини жиророзчинні і водорозчинні. Гідрофільні антиоксиданти (аскорбінова кислота) проявляють своє захисну дію у водному середовищі - цитоплазмі клітини або плазмі крові, здійснюючи інактивацію там, куди потрапляють вільні радикали. Гідрофобні антиоксиданти (альфа-токоферол і каротиноїди) відіграють головну захисну роль в основних структурних компонентах біомембран, таких, як фосфоліпіди, що розташовані в ліпідному шарі. Альфа-токоферол (вітамін Е) - жиророзчинний антиоксидант, розташований в клітинній мембрані. Міститься у всіх злаках, в пророщених зернах пшениці і в рослинних оліях [15-17].

Вітамін Е містить фенольне кільце з системою пов'язаних подвійних зв'язків, тому він легко віддає електрон вільним радикалам, відновлюючи їх до стабільних продуктів. Феноксі - радикал, який при цьому утворюється, сам по собі досить стабільний і в продовження ланцюга не вступає.

Вітамін Е проявляє свою дію безпосередньо у клітинній мембрані. Завдяки тому, що вітамін Е є потужним антиоксидантом, тобто має більшу спорідненість до кисню, він проявляє реакційну здатність, і, отже, хімічно нестабільний. Тому були створені стабільні похідні вітаміну Е, одне з них -

ацетат токоферолу, який нечутливий до дії кисню. Похідні мають високу здатність проникати в шкіру, і вже в тканинах перетворюватись на вітамін Е.

При нанесенні на шкірні покриви ацетат токоферолу проникає вглиб, аж до рівня дерми двома шляхами. Перший шлях - через епідерміс і дермо - епідермальний контакт, другий - через вивідні протоки сальних залоз і внутрішню частину волосяних фолікулів. Проникнувши в шкіру, ацетат токоферолу може накопичуватися і перетворюватися в dl - альфа токоферол, активний антиоксидант, який з часом і під впливом різних факторів може вивільнятися, і таким чином має пролонговану дію.

Вітамін Е є досить ефективним зволожувальним компонентом: після його аплікації шкіра стає м'якою, ніжною, поліпшується якість її поверхні. Такий ефект пов'язаний зі здатністю відновлювати бар'єр для води. При цьому покращується стан жирової плівки, що покриває епідерміс, таким чином і забезпечується гідратантна дія.

Вітамін Е має проявляє протизапальну дію: в результаті місцевого лікування зменшується запальні процеси на шкірі, зникає еритема і свербіж. Одним з опосередкованих ефектів вітаміну Е є стабілізація клітинних мембран і покращення мікроциркуляції в шкірі в результаті збільшення рухливості і реактивності судин.

Деякі біофлавоноїди діють як пастка гідроксил-радикала (катехін, епікатехін, рутин). Інші, наприклад, (кверцетин) не знижують вміст гідроксилу, зате інгібують продукцію супероксиданіон-радикалу (СОД-подібна активність). Треті (морін) не впливають ні на гідроксил, ні на супероксиданіон-радикал, але, тим не менш, проявляють високу антиоксидантну активність.

Каротиноїди – це рослинні пігменти, які відносяться до жиророзчинних антиоксидантів. Найбільш відомий β -каротин, який є попередником вітаміну А. Усі каротиноїди в тій чи іншій мірі є пастками синглетного кисню. Каротиноїди містяться в червоних і помаранчевих фруктах і овочах, а також, відповідно, в їх олійних екстрактах і деяких оліях. Найбільший відсоток

каротиноїдів міститься в жирних оліях шипшини, пальмової, виноградних кісточок.

Карнозин (β -аланіл-L-гістидин) природний дипептид. Забезпечує високу ранозагоювальну, протизапальну і протиалергічну дію. Вплив карнозину на організм в цілому не обмежується тільки усуненням активних форм кисню і видаленням перекисних продуктів в тканинах, але здійснюється і на рівні ферментів, відповідальних за продукцію активних форм кисню і ліпоперекисних радикалів (СОД, мієлопероксидаза та ін.).

Важливою складовою біологічної активності карнозину є модулююча дія відносно імунокомпетентних клітин - лімфоцитів, лейкоцитів, макрофагів. Доведено, що карнозин не тільки прямо взаємодіє з АФК, присутніми у місці запалення, а й робить регулюючий вплив на імунокомпетентні клітини.

Важливою особливістю використання карнозину є його здатність до безрубцевого відновлення пошкоджених тканин, обумовлене створенням сприятливих умов для участі фібробластів в формуванні впорядкованої мережі внутрішньоклітинних структурних елементів дерми [8,10].

Таким чином, поєднання властивостей антиоксиданту і імуномодулятора роблять карнозин перспективним інгредієнтом для косметичних препаратів із захисною і регенеруючою діями.

Слід зазначити, що карнозин може бути використаний для підвищення проникності епідермального бар'єру, що дозволить використовувати його антиоксидантні, імуномодулюючі і протиалергічні властивості для захисту шкіри від факторів і поліпшення її бар'єрних функцій.

Карнозин проявляє здатність ефективно зв'язувати іони водню, при цьому найбільша буферна ємність проявляється при значеннях рН близьких до нейтрального. Ця властивість карнозину знаходить застосування в косметичних препаратах для проведення процедури пілінгу з використанням α - гідроксикислот пороговим значення рН є 3,5, нижче якого різко зростає дратівливий потенціал рецептур пілінгу. Підвищення рН можна досягти, знизивши концентрацію α - гідроксикислот. Однак при цьому знижується і

ефективність продукту, яка залежить саме від концентрації кислоти. Тому, підвищуючи рН переважно досягати шляхом часткової нейтралізації кислоти.

Убіхінон (коензим Q_{10}) - є жиророзчинною речовиною з класу бензохінонів з довгим гідрофобним ланцюгом. Наявність убіхінону в мітохондріях є необхідною умовою запуску процесу вироблення енергії в організмі. В процесі клітинного дихання кофермент Q_{10} бере участь в синтезі аденозинтрифосфату. Тому, коензим Q_{10} не є вітаміном, але відіграє незамінну роль у синтезі енергії в будь-якій з клітин [17,18].

Позитивний ефект коензиму Q_{10} пов'язаний не тільки з його участю в процесах енергетичного метаболізму клітин - не менш важливі антиоксидантні властивості убіхінону, завдяки яким він захищає ліпіди біологічних мембран від руйнівних наслідків процесу перекисного окислення, а також охороняє ДНК і білки організму від окисної модифікації, викликані дією активних форм кисню.

Механізм дії убіхінону відрізняється від інших антиоксидантів, таких як вітаміни А, С і β -каротин, які, виконуючи свою функцію, окислюються самі. Активна (відновлена) ж форма убіхінону може регенерувати за допомогою ферментних систем організму. Важливо, що відновлена форма коензиму Q_{10} в свою чергу, впливає і відновлює активність вітаміну Е.

Здатність коензиму Q_{10} відновлювати енергетику клітин, проявляти антиоксидантну активність, завдяки якій знижується вміст вільних радикалів в мітохондріях призводить до сповільнення процесу старіння, роблячи його ідеальним і перспективним інгредієнтом для косметичних препаратів.

З віком в клітинах шкіри зміст в клітинах коензиму Q_{10} зменшується, тому при заповненні дефіциту цієї сполуки можливо уповільнити процес старіння. При введенні коензиму Q_{10} в креми косметичні при застосуванні підвищується вміст вологи в шкірі, збільшується її еластичність і міцність, зменшується глибина дрібних зморшок [13,18].

Проте, з технологічної точки зору, ця речовина вимагає дбайливого ставлення - його не можна нагрівати вище 50°C , не можна піддавати дії

прямого сонячного випромінювання, не можна допускати його окислення. Тому, в косметичні препарати раціонально з убіхіноном вводити стабілізатори.

Антиоксиданти - chain breaking antioxidants («обривають ланцюги») - до них відносяться речовини синтетичного походження - це феноли.

Іонол (2,6-дітретбутил-4-метілфенол, бутилгідрокситолуол, дибунол) є жиророзчинних фенолом. Його окислена форма представлена радикалом, стабілізованим двома бічними третбутильними угрупованнями, що робить його більш стабільним, ніж у токоферолів.

Фенозани є водорозчинними похідними іонолу. Оксипірідіни - група азотовмісних гетероциклічних фенолів, синтетичних аналогів вітаміну В₆. Є з технологічної точки зору зручними в приготуванні завдяки їх розчинності у воді. Також, селен-органічні сполуки, механізм анти радикальної дії яких пов'язаний з активацією селен залежною глутатіонпероксидази, яка є першою лінією захисту від накопичення вільних радикалів.

1.3 Історичні аспекти застосування ресвератролу

Ресвератрол вперше був виділений з коренів *Veratrum grandiflorum* у 1940 році [4-5]. Спочатку і до 1992 року він використовувався для забезпечення захисту від атак комах і патогенів і був відомий як фітоалексин, далі з'явилися повідомлення про кардіопротекторну дію червоного вина [7]. Це відкриття було пов'язане з введенням терміну «французький парадокс», який ототожнюється з покращенням протікання серцево-судинних процесів, незважаючи на дієту з високим вмістом жирів, якої дотримуються громадяни Франції [6]. Вчені Рено і де Лоржеріль змогли дати пояснення цьому протиріччю, і зробили висновок, що це пов'язано з помірним споживанням вина у французами (майже 57% від загального споживання алкогольних напоїв). Крім того, дослідники припустили, що зниження агрегації тромбоцитів може бути суттєвим фактором ішемічної хвороби серця [5]. Через

певний час, відповідно, були виявлені сполуки, на які червоне вино особливо багато. Було доведено, що червоне вино є найбагатшим джерелом ресвератролу, який міститься у шкірці фрукту, насінні та стеблі використовуваного винограду [3,5]. Окрім виноградної лози, ресвератрол був ідентифікований як природний фенол і фітоалексин у 72 видах рослин, включаючи сосни та бобові. Арахіс, соєві боби та гранати також багаті на ресвератрол [6]. Ресвератрол класифікується як стильбеноїд, і його хімічна структура характеризується двома фенолами утворюється в результаті ізомеризації транс-форми та в результаті розпаду олігомерів ресвератролу, який відбувається під дією (УФ) випромінювання під час процесу бродіння шкірки винограду при отриманні виноградного вина [4].

Згодом, було ідентифіковано похідні ресвератролу, джерело яких також міститься в природних ресурсах. Ці похідні були розділені на чотири групи, зі структурами стильбенів, що замінюють фрагменти в хімічній структурі. Похідні ресвератролу включають гідроксильні сполуки, метоксиловані сполуки, олігомери та глікозиди [6,8].

1.4. Хімічна структура ресвератролу та його похідних

Хімічна структура ресвератролу (рис.1.3) складається з двох фенольних кілець, які з'єднані між собою подвійним стирольним зв'язком. Ресвератрол має різні функціональні фрагменти в тому числі ароматичне кільце, гідроксильовану групу та подвійний зв'язок.

Ці групи мають великий потенціал для кон'югації з іншими фрагментами для структурних модифікацій. Досліджено біоактивність природніх похідних ресвератролу - структури цих сполук поділяються на гідроксильовані похідні, метоксиловані похідні, глікозиди, та олігомери. Деякі гідроксильовані похідні ресвератролу отримують із натуральних продуктів. До них відносяться оксиресвератрол, піцеатаннол і пренілоксиресвератрол. Додавання гідроксильної групи в структуру

ресвератролу може збільшити терапевтичну універсальність вихідної сполуки [18]. Оксиресвератрол можна отримати з багатьох рослин, показує антиоксидантний і протизапальний ліки потенціал [19,20].

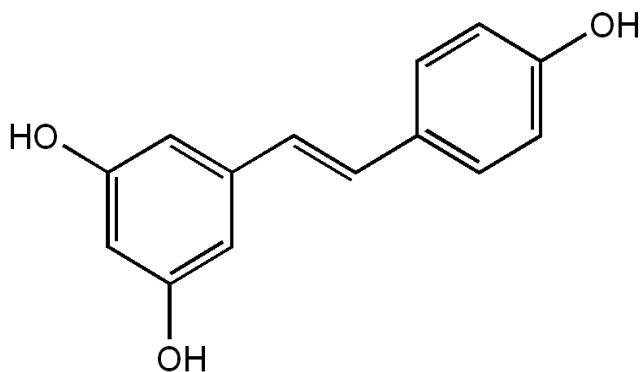


Рис. 1.3 Хімічна структура ресвератролу

1.5 Використання ресвератролу в медицині і фармації

Дія ресвератролу та його похідних охоплює широкий спектр функцій. Вони включають антиоксидантну активність для модуляції клітинної функції та протиракову, антистаріальну, протизапальну та антибактеріальну дію [7,8]. Терапевтична дія рослин, що містять стилбеноїди, була відома вже в народній медицині, де їх використовували при гепатитах, болях у животі, артритах, інфекціях сечовивідних шляхів, грибкових захворюваннях, запальних ураженнях шкіри [9].

Обмеженням ресвератролу є його низька біодоступність [10]. Було також показано, що ресвератрол має низьку розчинність у воді (менше 0,05 мг/мл) [49,50]. Ці особливості можуть призвести до недостатньої біодоступності перорально введеного ресвератролу для забезпечення достатньо високих концентрацій препарату для системної терапії [10,11].

Таким чином, можна зробити висновок, що ці особливості роблять його інгредієнтом, введення якого визиває у фармацевтичних компаній пошуку нових підходів і технологій, незважаючи на його сприятливий вплив на багато захворювань і недоліків шкіри. Альтернативним підходом до подолання

фізико-хімічних і фармакокінетичних обмежень є використання знань нанотехнологій. Завдяки цьому виробникам вдається підвищити можливості застосування ресвератролу та його похідних [16,19]. Цей підхід заснований на використанні носіїв на основі нанотехнологій для інкапсуляції біоактивних природних продуктів, таких як ресвератрол. Ця стратегія передбачає інкапсуляцію ресвератролу в нанопристрій [20]. Цей метод захищає від розкладання внаслідок контакту з біологічним середовищем і полегшує контрольовану доставку біоактивних молекул [8].

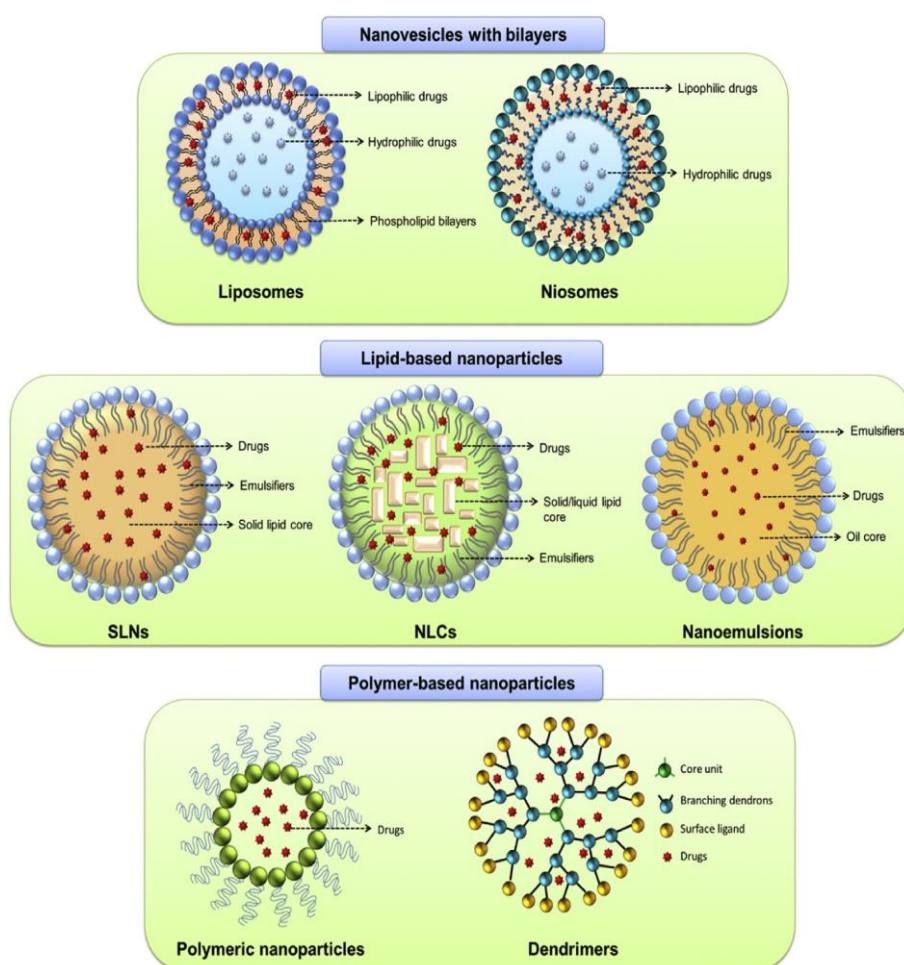


Рис.1.3 Структури наноносіїв, що використовуються для шкірної доставки ресвератролу

Крім того, нанотехнології допомагають покращити поглинання, біодоступність, час утримування та внутрішньоклітинне проникнення. Таким

чином, нанотехнології є потенційною стратегією обходу фізико-хімічних і фармакокінетичних обмежень ресвератролу, які включають погану розчинність, фоточутливість і швидкий метаболізм, які сильно знижують його біодоступність і біоактивність. Досягнення нанотехнологій, такі як наносуспензії, полімерні наночастинки, нанокапсули, нановолокнисті каркаси, наноемульсії, наноліпосоми, тверді ліпідні наночастинки, наночастинки на основі білка та циклодекстрин, дозволяють досягти значних терапевтичних концентрацій у плазмі. Важливим є те, що при цьому з'являється можливість контролювати токсикологічний профіль [16].

Такі наноносії можуть знизити токсичність лікарських засобів і захистити нестабільні молекули від деградації. Крім того, ці носії можуть контролювати вивільнення інкапсульованої молекули [8]. На кінетику вивільнення діючих речовин, їх біологічну активність і здатність проникати через біологічні бар'єри впливає нанометр.

За даними наукових досліджень [9,11,16], немає доведених даних щодо побічних ефектів та можливості взаємодії між застосуванням ресвератролом та іншими методами лікування. При цьому, є достатня кількість наукових звітів про сприятливий вплив ресвератролу на багато захворювань (дерматити, псоріаз та ін).

1.6 Перспективи використання ресвератролу в косметичній продукції

Ресвератрол — як доведено результатами наукових досліджень являє собою найпотужніший рослинний антиоксидант. Це природний фітоалексин — низькомолекулярна антибіотична речовина вищих рослин, яку вони виділяють під час стресу (зокрема при контакті з інфекціями, токсинами, ультрафіолетом, різких перепадів температури середовища) [7-9]. Найчастіше його отримують із сортів темного винограду, крім того з чорниці, ожини, брусниці, какао-бобів, трав'янистої рослини гірчака, грейпфрута, шкірок яблук, арахісу тощо.

Після 1994 року було доведено його ефективність у захисті шкіри від ушкоджень і змін, що виникають під впливом екзогенних та ендогенних факторів [9-12,16-17].

Ресвератрол при введенні до складу косметичних засобів різної форми випуску, для різних ділянок нанесення (шкірні покриви, волосся, слизові оболонки та ін.) в якості активного компонента здатен забезпечувати наступні косметичні ефекти:

- ⇒ стимулює регенерацію клітин (навіть зрілої шкіри);
- ⇒ помітно вирівнює колір шкіри на гіперпігментованих ділянках;
- ⇒ запобігає розвитку фотостаріння;
- ⇒ уповільнює процеси хронологічного старіння, перешкоджаючи передчасному руйнуванню клітинних структур;
- ⇒ здатний впливати на стан пошкодженого волосся і корегувати недоліки шкіри, пов'язані з дефіцитом естрогену (зокрема у період менопаузи) — липка та/або ослаблена шкіра;
- ⇒ заспокоює подразнення шкіри (зокрема мінімізує почервоніння);
- ⇒ зміцнює стінки капілярів, що впливає на корегування кольору обличчя; зменшує запальні процеси (ранні фази акне);
- ⇒ стимулює вироблення колагену та еластину, чим покращує пружність шкіри, забезпечує ліфтинг -ефект та запобігає появі зморщок;
- ⇒ допомагає підтримувати формування колагенових волокон;
- ⇒ зменшує прояви куперозу та розацеа;
- ⇒ блокує вироблення меланіну;
- ⇒ виявляє протигрибкову та антимікробну активність;
- ⇒ відновлює бар'єрні функції шкірного покриву;
- ⇒ забезпечує омолоджувальний ефект - тобто не просто запобігає старінню, а й згладжує наявні прояви старіння шкіри (стійкий ефект в комплексі з феруловою кислотою) [2-4,7,9,11,14,16-17].

1.7 Маркетингові дослідження косметики антиоксидантної дії

При виконанні кваліфікаційної роботи нами було здійснено аналіз косметичної продукції, що користується попитом у споживачів. Найбільш затребуваною косметикою у населення України є продукція закордонних виробників, про що свідчать статистичні [25]. Цей факт робить особливо актуальною заявлену тематику виконуваної роботи.

Найчастіше антиоксиданти вводяться до складу, наприклад, СОД кремоподібних форм, тому що фермент може функціонувати на поверхні шкіри. Було доведено, що систематичне застосування крему з СОД забезпечує захист шкіри людини від шкідливого впливу ультрафіолетового опромінення ксеноновими сонячними лампами.

Іншою причиною є те, що пошкодження тканин шкіри хімічними, токсичними або термічними факторами викликає місцеву запальну реакцію, відповіддю на яку є утворення метаболітів, похідних кисню. Наявність СОД в кремоподібних формах знешкоджує ці метаболіти. Встановлено, що СОД здатна попереджувати як пряме хімічне пошкодження, так і наступні шкідливі прояви, викликані запаленням [13].

Не менш цікавою для практичного використання є можливість застосування косметичних засобів, що включають СОД з метою захисту волосся. Показано використання СОД для збереження цілісності кератинової структури. Присутність СОД в засобах для волосся (шампунях, фарбах, бальзамах, лаках) позитивно позначається не тільки на їх структурі, але покращує стан шкіри волосистої частини голови.

Слід зазначити, на даний час в косметичній практиці СОД вже вважається традиційним і дуже перспективним антиоксидантом.

Проте, перелік фірм, що випускають елітну косметику з СОД невеликий: Lancome, Neways, Mery Kay, Jason, SOD Cosmetics Artpia, Artisum, Viva la skin, AFE, Dabao, Skin Care Collection, Peci, Шарм Клео Косметик. Для цих фірм СОД зайняла своє гідне місце в групі біологічно - активних речовин, що є

основою anti-age концепції догляду за шкірою. Основними завданнями, які вирішує СОД в рамках цієї концепції, є підтримання водного балансу шкіри за рахунок пригнічення ПОЛ, ініціація якого призводить до порушення бар'єрної функції рогового шару епідермісу і робить його проникним не тільки для води, але і для бактерій і токсинів. Крім того, введення СОД в різні рецептури дозволяє запобігти пошкодження таких важливих компонентів шкіри, як колаген і гіалуронова кислота [23].

Беручи до уваги перераховані нами вище факти, французькі косметологи вважають, що СОД повинна постійно бути присутньою на шкірі у складі того чи іншого косметичного засобу.

Таким чином, дія косметичних композицій, що містять СОД, направлена як на збереження природного стану шкіри, так і на відновлення його нормальних характеристик, змінених під впливом різних факторів.

Особливістю нашого пошуку було те, що ми паралельно займалися пошуком косметичних препаратів, до складу яких виробники залучили ефективний і перспективний інгредієнт, який підходять для всіх типів шкіри, незалежно від віку (після 18 років). Його можна застосовувати навіть для подразненої та схильної до підвищеної чутливості шкіри.

Нами було зафіксовано тенденцію у призначенні і рекомендаціях до застосування – косметичні засоби із вмістом ресвератролу можна зустріти в незмивному нічному догляді (зокрема тоніках, сироватках, кремах). Це ґрунтується на тому, що під час сну процеси відновлення шкірного покриву відбуваються активніші, а антиоксиданти в свою чергу, додатково стимулюють їх, зокрема допомагають підвищити вироблення речовин, що запобігають старінню.

При цьому ресвератрол використовують косметичні бренди і у складі денної косметики для шкіри обличчя та тіла, засобів для догляду за порожниною рота, декоративної косметики, засобах для волосся.

Результати проведеного аналізу наведено у табл. 1.2 -1.7.

Таблиця 1.2

Сиворотка для волосся - Kerastase Genesis Anti Hair-Fall Fortifying Serum

	• Країна виробник: Франція • Стать: для жінок • Тип шкіри: для пошкодженого типу • Властивості/дія: антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: волосся. • Особливості складу: не містить запашок, парабенів
Склад: AQUA / WATER / EAU - ALCOHOL DENAT - DIAMINOPYRIMIDINE OXIDE - AMMONIUM POLYACRYLOYLDIMETHYL TAURATE - AMINOMETHYL PROPANOL - CITRIC ACID - PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL - PIROCTONE OLAMINE - CAFFEINE - ARGININE - LIMONENE - NIACINAMIDE - PYRIDOXINE HCl - LINALOOL - SAFFLOWER GLUCOSIDE - BENZYL SALICYLATE - COUMARIN - CITRAL - BENZYL ALCOHOL - XYLITYLGLUCOSIDE - CITRONELLOL - BENZYL BENZOATE - ANHYDROXYLITOL - XYLITOL - ZINGIBER OFFICINALE ROOT EXTRACT / GINGER ROOT EXTRACT - RESVERATROL - TOCOPHEROL - BHT - SODIUM CITRATE - PARFUM / FRAGRANCE	

Таблиця 1.3

Зволожувальний крем- Origins Youthtopia Peptide Plumping Apple Cream

	• Країна виробник: США • Стать: для жінок • Тип шкіри: для нормального типу • Властивості/дія: антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: для шкіри обличчя. • Особливості складу: не містить запашок, парабенів
Склад: WATER \AQUA\EAU , GLYCERIN , SQUALANE , CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE , ISOAMYL LAURATE , BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER , CETEARYL OLIVATE , PYRUS MALUS (APPLE) SEED OIL , MALUS DOMESTICA FRUIT CELL CULTURE EXTRACT , PYRUS MALUS (APPLE) FIBER , ZINGIBER OFFICINALE (GINGER) ROOT EXTRACT , LAMINARIA DIGITATA EXTRACT , LAMINARIA SACCHARINA EXTRACT , LACTOBACILLUS FERMENT , SODIUM HYALURONATE , CAFFEINE , ORYZANOL, TOCOPHEROL, GLYCINE SOJA (SOYBEAN) OIL , ACETYL HEXAPEPTIDE-8 , ETHYLHEXYLGLYCERIN , LECITHIN , BUTYLENE GLYCOL , RESVERATROL , SORBITAN OLIVATE , CHAMOMILLA RECUTITA (MATRICARIA) FLOWER OIL* , MENTHA PIPERITA (PEPPERMINT) OIL* , CORIANDRUM SATIVUM (CORIANDER) FRUIT OIL* , CITRUS NOBILIS (MANDARIN ORANGE) PEEL OIL* , MIMOSA TENUIFLORA LEAF EXTRACT , CITRUS AURANTIUM DULCIS (ORANGE) PEEL OIL* , CITRUS AURANTIUM BERGAMIA (BERGAMOT) FRUIT OIL* , CITRUS LIMON (LEMON) PEEL OIL* , ROSA DAMASCENA FLOWER EXTRACT , ROSA DAMASCENA FLOWER OIL* , MICHELIA ALBA FLOWER OIL* , COPAIFERA OFFICINALIS (BALSAM COPAIBA) RESIN , FERULA GALBANIFLUA (GALBANUM) RESIN OIL* , JASMINUM SAMBAC (JASMINE) FLOWER EXTRACT , RICINUS COMMUNIS (CASTOR) SEED OIL , PELARGONIUM GRAVEOLENS FLOWER OIL* , LINALOOL , CITRAL , LIMONENE , CITRONELLOL , GERANIOL , PEG-40 STEARATE , XANTHAN GUM , CARBOMER , PHENOXYETHANOL , POTASSIUM SORBATE , MICA , TITANIUM DIOXIDE	

Таблиця 1.4

Сыворотка для обличчя- PSA Visible Improvement Peptides & Niacinamide Serum

	• Країна виробник:: Польща • Стать: для жінок • Тип шкіри: для нормального типу • Властивості/дія: сонцезахисний, антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: для шкіри обличчя. • Особливості складу: не містить запашок, парабенів
Склад: Aqua(Water), Niacinamide, Glycerin, Propanediol, Ethyl Macadamiate, Isodecyl Neopentanoate, Butylene Glycol, C12-15 Alkyl Benzoate, Polysorbate 20, Acetyl Glucosamine, Beta-Glucan, Saccharomyces/Xylinum/Black Tea Ferment, Pichia/Resveratrol Ferment Extract, Bisabolol, Panthenol, Tocopheryl Acetate, Allantoin, Ergothioneine, Laminaria Digitata Extract, Chlorella Vulgaris Extract, Oxidized Glutathione, Ubiquinone, Tocopherol, Dimethyl Sulfone, Biotin, Sea Water, Dimethyl Isosorbide, Palmitoyl Tripeptide-1, Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Tripeptide-38, Malic Acid, Sclerotium Gum, Xanthan Gum, Carbomer, Sodium Gluconate, Ethylhexylglycerin, Hydroxypropyl Cyclodextrin, Saccharide Isomerate, Hydroxyethylcellulose, Citric Acid, Sodium Hydroxide, Sodium Citrate, Potassium Sorbate, Phenoxyethanol	

Таблиця 1.5

Сонцезахисний крем Paula's Choice Defense Essential Glow Moisturizer SPF30

	• Країна виробник:: Франція • Стать: для жінок • Тип шкіри: для нормального типу • Властивості/дія: сонцезахисний, антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: для шкіри обличчя. • Особливості складу: не містить запашок, парабенів
Склад: Aqua, C12-15 Alkyl Benzoate, Zinc Oxide (nano), Titanium Dioxide (nano), Glycerin , Isononyl Isononanoate , Butylene Glycol , Cetearyl Alcohol, Potassium Cetyl Phosphate, Dimethicone, Glyceryl Stearate , Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract , Actinidia Chinensis (Kiwi) Fruit Extract, Argania Spinosa Kernel Oil , Tetrapeptide-30, Linoleic Acid, Resveratrol, Ascorbyl Glucoside , Niacinamide, Tocopheryl Acetate, Magnesium Ascorbyl Phosphate, Bisabolol , Tocopherol, Phospholipids, Lecithin , Glycine Soja (Soybean) Sterols, Xanthophylls , Pullulan, Sodium Gluconate , Xanthan Gum, Sclerotium Gum, Alumina, Caprylic/Capric Triglyceride , Citric Acid, Triethoxycaprylsilane , C13-14 Isoparaffin, Acrylates Copolymer , Polyhydroxystearic Acid , Caprylyl Glycol , Polyacrylamide, Ceteareth-20 , Aluminum Stearate , Laureth-7 , Ethylhexylglycerin , Phenoxyethanol.	

Таблиця 1.6

Відновлювальний крем - Dr. Althea Resveratrol 345NA Intensive Repair Cream

	• Країна виробник:: Південна Корея • Стать: для жінок • Тип шкіри: для нормального типу • Властивості/дія: сонцезахисний, антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: для шкіри обличчя. • Особливості складу: не містить запахів, парабенів
Склад: Aqua, Propanediol, Glycerin, Cyclohexasiloxane, 1,2-Hexanediol, Caprylic/Capric Triglyceride, Dicaprylyl Carbonate, Polyglycerin-3, Polyglyceryl-10 Stearate, Hydrogenated Poly(C6-14 Olefin), Hydrogenated Polydecene, Laminaria Japonica Extract, Eclipta Prostrata Leaf Extract, Oenothera Biennis (Evening Primrose) Flower Extract, Perilla Ocymoides Leaf Extract, Lavandula Angustifolia (Lavender) Flower Extract, Sargassum Fulvellum Extract, Centella Asiatica Leaf Extract, Gardenia Florida Fruit Extract, Calendula Officinalis Flower Extract, Melia Azadirachta Flower Extract, Houttuynia Cordata Extract, Melia Azadirachta Leaf Extract, Curcuma Longa (Turmeric) Root Extract, Ocimum Sanctum Leaf Extract, Agave Tequilana Leaf Extract, Corallina Officinalis Extract, Hibiscus Sabdariffa Flower Extract, Sodium Hyaluronate, Hydrogenated Lecithin, Pelargonium Graveolens Flower Oil, Empetrum Nigrum Fruit Juice, Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer, C14-22 Alcohols, C12-20 Alkyl Glucoside, Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Butylene Glycol, Polyquaternium-51, Tromethamine, Fructooligosaccharides, Adenosine, Beta-Glucan, Glycine Soja (Soybean) Sterols, Hydrolyzed Hyaluronic Acid, Resveratrol, Glucose, Oligopeptide-1, Ceramide NP, Peg-40 Castor Oil, Ethylhexylglycerin	

Таблиця 1.7

Сонцезахисний крем -SesDerma Laboratories Repaskin Invisible Light SPF 50

	• Країна виробник:: Іспанія • Стать: для жінок • Тип шкіри: для нормального типу • Властивості/дія: сонцезахисний, антивіковий • Вік: 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69, 70 • Область застосування: для шкіри обличчя. • Особливості складу: не містить мінеральних олій, запахів, парабенів
Склад: AQUA, BIS-ETHYLHEXYLOXYPHENOL METHOXYPHENYL TRIAZINE, BUTYLENE GLYCOL, PROPYLENE GLYCOL, ETHYLHEXYL TRIAZONE, ETHYLHEXYL SALICYLATE, ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, COCO-CAPRYLATE/CAPRATE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, POLYMETHYL METHACRYLATE, CYCLOPENTASILOXANE, BIS-PEG-18 METHYL ETHER DIMETHYL SILANE, TITANIUM DIOXIDE (NANO), * ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, ALCOHOL, ARABIDOPSIS THALIANA EXTRACT, ASCORBYL PALMITATE, BHT, CAPRYLYL GLYCOL, CARBOMER, CITRIC ACID, DECYL GLUCOSIDE, DIMETHICONE, DISODIUM EDTA, ERGOTHIONEINE, ETHYLHEXYLGLYCERIN, GLYCERIN, GLYCERYL OLEATE, GLYCERYL STEARATE, HEXYLENE GLYCOL, HYDROCHLORIC ACID, LECITHIN, MICROCOCCUS LYSATE, PARFUM, PHENOXYETHANOL, PLANKTON EXTRACT, POLYSILICONE-11, POLYSORBATE 20, POTASSIUM SORBATE, RESVERATROL DIMETHYL ETHER, SILICA, SODIUM CHLORIDE, SODIUM CHOLATE, SODIUM HYDROXIDE, THERMUS THERMOPHILLUS FERMENT, TOCOPHEROL.	

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено аналіз Internet ресурсів, фахових видань щодо сучасних теорій утворення вільних радикалів і їх впливу на організм людини.
2. Досліджено номенклатуру перспективних антиоксидантів, які використовуються в медицині, фармації і в косметології.
3. Осучаснено класифікацію антиоксидантів за механізмом дії.
4. Проведено маркетинговий аналіз косметичної продукції, яка містить різні за походженням і джерелами отримання антиоксиданти.
5. Узагальнено теоретичні та експериментальні дані щодо перспективної субстанції – ресвератролу.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Вода очищена (ДФУ), Aqua purificata, H_2O – неорганічний розчинник, прозора, безбарвна рідина, без смаку та запаху; змішується з усіма полярними розчинниками.

Гліцерин (ДФУ), $C_3H_8O_3$ – органічний (неводний) розчинник, найпростіший представник триатомних спиртів. Розчинний у воді очищеній, етанолі.

Пропіленгліколь (ДФУ), Propylenglycolum, $C_3H_6(OH)_2$ – органічний (неводний) розчинник, двоатомний спирт, добре змішується з водою, етанолом, не розчиняється в жирних оліях.

Тригліцериди середнього ланцюга, Triglycerides Medium-Chain (PhEur), Medium-chain Triglycerides (BP, USP);— безбарвна чи ледь жовтуватого кольору масляниста рідина, практично без запаху і смаку, затвердіває при $0^\circ C$. Суміш тригліцеридів насичених жирних кислот в основному з каприлової та капринової кислот містить не менше 95% насичених жирних кислот.

Олія віноградних кісточок – рослинна олія, жиророзчинна, дуже рідка, тому легко всмоктується. Вона має в'язучу дію, що доцільно використовувати при лікуванні вугрового висипу, везикулопустульозу, стрептодермії. Олія з виноградних кісточок застосовується для збереження вологи шкірою і рекомендується для будь-яких типів шкіри.

Містить 70 % лінолевої та інших незамінних жирних кислот, які добре всмоктуються і затримують воду в клітинах шкіри, попереджуючи втрату вологи.

Олія з виноградних кісточок сприяє відновленню порушених всередині клітини обмінних процесів, зберігає еластичність і свіжість шкіри.

Рекомендується застосовувати як засіб для очищення шкіри обличчя від макіяжу.

EumulginVL[®]75 (Ph Eur), Lauryl Glucoside (and) Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (and) Glycerin, (BASF), жовтувата рідина, рекомендована концентрація 3–6%, для розробки складу спреїв і флюїдів, кремів на емульсійній основі, рослинне походження, не містить ЕО-груп, консервантів, високі дерматологічні властивості.

Натрію бензоат (ДФУ), Sodium Benzoate – білий кристалічний порошок з запахом бензальдегіду, нетоксичний. Розчиняється у воді. У складі косметичних засобів виконує функцію антисептика та консерванту. Вводиться у кількості від 0,1% до 0,2%.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Визначення зовнішнього вигляду, кольору та однорідності

ДСТУ 4765 : 2007

2.2.2 Визначення запаху

ГОСТ 29188.0

Статистична обробка результатів: за ГОСТ 29188.4.

2.2.3 Визначення водневого показника (pH)

Відбір проб – за 2.2.2

ГОСТ 29188.2

2.2.4 Визначення масової частки гліцерину

ГОСТ 14618.8, (розд. 6).

2.2.5 Визначення колоїдної стабільності

ДСТУ 4765 : 2007

2.2.6 Визначення термостабільності

ГОСТ 29188.3.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

В результаті виконання завдань, поставлених для досягнення мети роботи нами було опрацьовано фізико-хімічні властивості допоміжних і активних речовин, методики по стандартизації і встановленню якості готової продукції згідно ДСТУ.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА УМОВ ВВЕДЕННЯ РЕСВЕРАТРОЛУ

3.1 Дослідження фізико-хімічних властивостей ресвератролу

Ресвератрол представляє собою фітоалексин, який у природних умовах виробляється певними видами рослин при виникненні інфекцій, визваних активністю бактерій або грибів. Ресвератрол може бути отриманий за допомогою хімічного синтезу і використовується як біологічно активна добавка. Дія і позитивні ефекти впливають на здоров'я не тільки людини але і тварин. Перспективність розробки лікарських засобів і косметичних препаратів ґрунтується на доведених результатах при лікуванні раку, вірусних інфекцій, старіння, протизапальну дію та ефект збільшення тривалості життя, хоча багато з цих результатів отримані на тваринах (наприклад, щурах), і не були підтверджені на людину [8,10,12].

Найновіші біотехнології дозволяють виділяти ресвератрол із рослинної сировини без використання будь-яких токсичних реагентів, завдяки чому забезпечується його абсолютна безпека та відсутність побічної дії. Ресвератрол є найсильнішим природним антиоксидантом, що перевершує за своєю активністю бета каротин у 5 разів, вітамін Е у 50 разів, вітамін С у 20 разів [6,9]. Позитивні ефекти ресвератролу такі як вплив на пружність, еластичність шкіри, покращення її зовнішнього вигляду та стану, запобігання передчасному старінню шкіри, відновлення та стимуляція росту колагенових волокон, зменшення негативної дії УФ випромінювання можуть бути використані при розробці препаратів профілактичної дії.

Зразок ресвератролу представляє собою:

Зовнішній вигляд: кремово -білий порошок без смаку та запаху, містить активної речовини: 98,36%, проявляє високу активність, ефективний у

продукті при дозуванні 0,1 - 1%. При дослідженні розчинності у воді очищеній ресвератрол виявив слабкі властості - близько 30 мг/л.

Термостабільність: можна застосовувати у гарячих та холодних рецептурах на будь-якій стадії приготування продукту.

Стабільність: стабільний у всіх розчинах при рН <8,

За рахунок низької молекулярної маси та розчинності в оліях, ресвератрол характеризується легким засвоєнням в ліпідному шарі, що дозволяє проникати у глибокі шари шкіри,

Рекомендовано до введення: 0,1 - 5,0%

Властивості ресвератролу блокувати тирозиназу та впливати на синтез меланіну дозволяють розробляти косметичні засоби депігментуючої дії. Порівняльні тести з койевої кислотою показали- в концентрації 0,01-0,05% сухої речовини (ресвератрол) блокує на 72 години вироблення меланіну повністю [16].

На першому етапі встановлювали розчинність ресвератролу у гідрофобних речовинах рослинного походження. Отримання даних дозволить розробляти рецептури косметичних засобів на міцелотворювальних емульсійних основах.

В досліджуваних зразках використовували олію виноградних кісточок, яка характеризується дуже рідкою консистенцією, завдяки чому здатна легко вбиратись шкірою.

Таблиця 3.1

Встановлення розчинності ресвератролу в гідрофобних речовинах
при 20-25⁰С

№	Найменування компонентів	Вміст, %				
		суміш №1	суміш №2	суміш №3	суміш №4	суміш №5
1	Олія виноградних кісточок	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
2	Ресвератрол	0,1	0,5	1,0	1,5	2,0
3	Тактильні відчуття*	+	+	+	++	++

		суміш №6	суміш №7	суміш №8	суміш №9	суміш №10
4	Олія виноградних кісточок	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
5	Ресвератрол	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
6	Тактильні відчуття*	++	+++	+++	+++	+++

*Примітка:

+ - легкість на шкірі, підвищена ступінь розтікання, швидка розчинність, швидке вбирання в зоні нанесення;

++ - легкість на шкірі, помірна ступінь розтікання, швидка розчинність, помірне вбирання в зоні нанесення;

+++ - відчуття важкості, блиск на шкірі, низька ступінь розтікання, повільне розчинення, низьке вбирання в зоні нанесення.

Таким чином, спираючись на швидкість розчинення, яка істотно не змінювалась при збільшенні концентрації ресвератролу, сенсорні відчуття нами було обрано раціональну концентрацію для введення від 1,5% до 3,0%.

3.2 Обґрунтування концентрації комплексного емульгатору

Емульсійні системи складаються з двох безперервних фаз: масло у воді (O/W) або вода в маслі (W/O). Мікроемульсії (діапазон розмірів складає від 10 до 100 нм) представляють собою суміші олій, води та поверхнево-активної речовини, які можна приготувати шляхом простого змішування з використанням іонних або неіонних поверхнево-активних речовин. Мікроемульсії є термодинамічно стабільними чим і відрізняються від традиційних емульсій. Вони можуть бути потрійними (з ПАР) або четвертинними (з допоміжною ПАР, якщо необхідно). Як правило, мікроемульсії, що розробляються для нанесення на шкірні покриви, знаходяться у фазі O/W, що дозволяє їм проявляти трансепідермальний рівень дії – досягати навіть верхніх шарів дерми. Мікроемульсії характеризуються

високим ступенем проникності, а отже здатні проявляти високу ефективність. Для збільшення стабільності системи та запобігання виникнення коалесценції, важливу роль відіграє вибір поверхнево-активної речовини – емульгатору, який не тільки буде стабілізувати гетерогенну систему, але ще й підвищувати її в'язкість. Правильний вибір поверхнево-активна речовина створює необхідний баланс між водними і масляними речовинами.

Нами було обрано для досліджень комплексний емульгатор EumulginVL®75 (Lauryl Glucoside (and) Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (and) Glycerin).

Тому, наступним етапом був добір концентрації комплексного емульгатору EumulginVL®75.

Вибір саме цього емульгатору ґрунтувався на наступних оптимальних показниках як стабілізатора і його властивостях:

може застосовуватись під час холодного процесу, використовується в емульсіях, що містять натуральні олії і активні речовини, сприяє отриманню білих стабільних емульсій з низькою в'язкістю, тому підходить для розробки спреїв і рідких систем (флюїдів, сироваток), забезпечує комфортні, збалансовані відчуття на шкірі, має високі дерматологічні властивості, сумісний з інгредієнтами, що широко використовуються.

При вмісті олійної фази 10–25% робить рецептури універсальними та різноманітними.

До складу суміші олії виноградних кісточок та ресвератролу в наступній частині експерименту вважали за доцільне ввести сучасний інгредієнт рослинного походження, який при проведених нами маркетингових дослідженнях було виявлено в більшості готових косметичних кремів. Тригліцериди додавали в однаковій концентрації – 2,0%. Це пояснюється його здатністю пом'якшувати шкірні покриви, не викликаючи відчуття липкості, важкості. Крім того, введення натурального емоменту впливає на ступінь зволоження шкіри за механізмом збереження трансепідермальної втрати вологи. Тригліцериди додатково підвищують пружність і еластичність,

впливають на недолік шкіри – розгладження зморшок.

В лабораторних умовах тестові рецептури готували при низько/низько (20 - 25 °C) температурному режимі:

Приготування г/фоб речовин – в олію виноградних кісточок вводили ресвератрол, перемішували і додавали EumulginVL®75, тригліцериди.

Приготування г/філ. речовин - відважену кількість води дистильованої нагрівали на водяній бані до температури 40-45.

Введення г/філ речовин дисперсійного середовища до г/фоб речовин дисперсної фази.

Емульгування за допомогою ручного лабораторного гомогенізатора (200 об/хв) до отримання однорідної маси.

Після утворення первинної емульсії і повного охолодження, яке відбувається протягом 10-20 хвилин нами проводилось встановлення органолептичних і фізико-хімічних параметрів приготовлених нами зразків.

Склад тестових рецептур представлено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Добір концентрації комплексного емульгатора EumulginVL®75

№	Найменування компонентів	Вміст, %				
		склад №11	склад №12	склад №13	склад №14	склад №15
1	Олія виноградних кісточок	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
2	Тригліцериди	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
3	EumulginVL®75	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
4	Ресвератрол	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
5	Вода дистильована	до 100,0				

Було виготовлено та досліджено 5 зразків з різною концентрацією EumulginVL®75 від 3,0% до 5,0% відповідно. Наступним етапом досліджень було встановлення доступних до випробовування органолептичних та фізико-хімічних показників.

Результати встановлення органолептичних і доступних фізико-хімічних показників представлено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні показники експериментальних кремових основ в залежності від концентрації EumulginVL®75

Показники	склад №11	склад №13	склад №15
Органолептичні властивості	Білий колір, рідка кремоподібна консистенція	Білий колір, рідка кремоподібна консистенція	Білий колір, кремоподібна консистенція
Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний
pH	5,8	6,0	6,2
Сенсорні властивості	Легка текстура, швидко вбирається шкірою	Легка текстура, швидко вбирається шкірою	Легка текстура, швидко вбирається шкірою

Отже, на основі використаних методів дослідження, для кінцевої рецептури емульсійної основи з метою подальшої розробки косметичного засобу антиоксидантної дії раціонально використати зразок №15, який мав задовільні фізико-хімічні показники та високі

сенсорні характеристики.

3.3 Вибір допоміжних речовин крему косметичного рідкої консистенції

До складу розробленої емульсійної основи із вмістом гідрофобних компонентів 20% і відповідно гідрофільних компонентів 80% доцільно вводити неводні розчинники – гліцерин 3,5% з метою досягнення додаткового зволожувального ефекту, підвищення в'язкості готового продукту, а також доцільно ввести пропіленгліколь 0,5%, який використовується як енхансер для активних речовин, здатний підвищувати проникність епідермісу шкіри.

Для забезпечення мікробіологічної стабільності, терміну придатності до складу кремової основи введено консервант натрію бензоат – який виконує

функцію антисептика та консерванту, є гіпоалергенним і рекомендований вміст складає від 0,1% до 0,2%.

Обраний відсоток допоміжних речовин не суперечить нормативній документації – Регламентам ЄС та України на косметичну продукцію.[34-36]

Таким чином, нами було теоретично обґрунтовано і експериментально розроблено тестову рецептуру (формулу) крему косметичного рідкої консистенції з прогнозованою антиоксидантною дією для зрілої шкіри обличчя, яку забезпечує – ресвератрол.

Запропонований склад дозволяє при введенні, наприклад, койєвої кислоти в концентрації 0,01-0,05% розробляти косметичні засоби депігментуючої дії, при введенні зволожувачів – гіалуронату натрію, муцину та ін. в концентрації 0,05-1,0% створювати продукцію, що відновлює натуральний зволожувальний фактор шкіри.

Таким чином, нами розроблено склад крему косметичного, який надано у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Склад крему косметичного антиоксидантної дії

№	Склад	%	Функція, дія
Компоненти дисперсної фази-20,0%			
1	Олія виноградних кісточок	10,0	Рослинний емомент, активна речовина
2	Тригліцериди	2,0	Емомент
3	EumulginVL®75	5,0	Комплексний емульгатор
4	Ресвератрол	3,0	Антиоксидант зволоження шкіри
Компоненти дисперсійного середовища-80,0%			
5	Гліцерин	3,5	Неводний розчинник, зволоження шкіри
6	Пропіленгліколь	0,5	Неводний розчинник, енансер
7	Натрій бензоат	0,1	Консервант
8	Вода дистильована	до 100,0	Розчинник

3.4 Технологія промислового виробництва крему косметичного

Технологічний процес виготовлення крему антиоксидантної дії в умовах промислового виробництва складається зі стадій:

1. Підготовка сировини.
2. Приготування гідрофобних компонентів.
3. Приготування гідрофільних компонентів.
4. Емульгування.
5. Фасування крему.
6. Пакування крему.
7. Пакування пачок у коробки.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Сировину для приготування косметичного крему (олія виноградних кісточок, EumulginVL[®]75, ресвератрол, тригліцериди, гліцерин, пропіленгліколь, натрій бензоат, вода очищена) після проходження вхідного контролю відважують на вагах, а воду очищену відмірюють у мірнику. Сировину передають на стадії 2-3.

Стадія 2. Приготування гідрофобних компонентів.

Олію виноградних кісточок, EumulginVL[®]75, ресвератрол, тригліцериди завантажують у реактор із паровою оболонкою і нагрівають до 25°C при постійному перемішуванні на низьких обертах.

Стадія 3. гідрофільних компонентів

В реактор із паровою оболонкою завантажують воду очищену, гліцерин, пропіленгліколь та натрію бензоат та нагрівають до 25°C при постійному перемішуванні.

Стадія 4. Емульгування.

До компонентів зі стадії 2 подаються речовини зі стадії 3. Проводиться емульгування при температурі 25°C при перемішуванні планетарною

мішалкою зі швидкістю обертів до 500 об/хв. Гомогенізацію проводять впродовж 20 хвилин. Процес проводиться під вакуумом для попередження аерації крему косметичного.

Стадія 5. Фасування крему у туби.

Крем фасують по $50 \pm 0,5$ г у пластикові туби.

Стадія 6. Пакування

Туби крему косметичного разом з інструкцією до застосування упаковують у пачки.

Стадія 7. Пакування пачок у коробки.

Серію готової продукції, на яку вже виданий аналітичний паспорт, відправляють на склад готової продукції.

Технологічну схему виробництва крему косметичного з ресвератролом передбачуваної антиоксидантної дії представлено на рис. 3.1.

Сировина, продукти та матеріали	Виробництво крему антиоксидантної дії	Контроль у процесі виробництва
Компоненти складу	Стадія 1 Підготовка сировини Ваги, мірник, збірник	Маса компонентів, відповідність МКЯ
Олія виноградних кісточок, EumulginVL®75, тригліцериди, ресвератрол	Стадія 2 Приготування гідрофобних компонентів Реактор з паровою оболонкою та мішалкою	Час перемішування, температура, однорідність
Вода очищена, гліцерин, пропіленкліколь, натрій бензоат	Стадія 3 Приготування гідрофільних компонентів Реактор з паровою оболонкою та мішалкою	Час перемішування, температура, в'язкість, однорідність
Компоненти зі стадії 2 і 3	Стадія 4 Емульгування Реактор з паровою оболонкою та мішалкою, мірник	Температура, час та швидкість перемішування, в'язкість, однорідність
Нерозфасований крем, туби	Стадія 5 Фасування крему у туби	Маса крему у тубі, герметичність
Інструкції з призначення, пачки	Стадія 6 Пакування туб у пачки	Комплектність, правильність маркування
Коробки, групові етикетки	Стадія 7 Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці, правильність маркування
	Готова продукція	Контроль готової продукції

Рис. 3.1 Технологічна схема виробництва крему з ресвератролом

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено увесь запланований комплекс експериментальних досліджень по встановленню фізико - хімічних властивостей ресвератролу.
2. Розроблено експериментальні зразки тестових рецептур емульсійної основи для подальшої розробки крему із вмістом ресвератролу.
3. Здійснено вибір допоміжних речовин – емульгатора комплексної дії, неводних розчинників, емоленда, консерванта і встановлено їх оптимальну концентрацію.
4. Запропоновано технологію виробництва крему косметичного із вмістом активної речовини – ресвератролу, який забезпечує антиоксидантну дію.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз Internet ресурсів, фахових видань щодо сучасних теорій утворення вільних радикалів і їх позитивний і негативний вплив на організм людини.
2. Досліджено номенклатуру перспективних антиоксидантів, які використовуються в медицині, фармації і в косметології.
3. Осучаснено класифікацію антиоксидантів за механізмом дії.
4. Проведено маркетинговий аналіз косметичної продукції, яка містить різні за походженням і джерелами отримання антиоксиданти.
5. Узагальнено теоретичні та експериментальні дані щодо перспективної субстанції – ресвератролу
6. Опрацьовано фізико-хімічні властивості допоміжних і активних речовин, методики по стандартизації і встановленню якості готової продукції згідно ДСТУ.
7. Проведено увесь запланований комплекс експериментальних досліджень по встановленню фізико - хімічних властивостей ресвератролу.
8. Розроблено склад крему косметичного, в якому передбачена антиоксидантна дія завдяки введенню перспективної речовини – ресвератролу.
9. Запропоновано технологію виробництва крему косметичного.
10. Опубліковано тези до науково-практичної конференції за результатами проведених досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крутманн, Дж.; Шиковський, Т.; Моріта, А.; Бернебург, М. Старіння шкіри, спричинене навколишнім середовищем (зовнішнє): Експосомальні фактори та основні механізми. *Дж. Розслідувати. Дерматол.* 2021, 141, 1096–1103. [[CrossRef](#)].
2. Altay Benetti, A.; Tarbox, T.; Benetti, C. Current Insights into the Formulation and Delivery of Therapeutic and Cosmeceutical Agents for Aging Skin. *Cosmetics* 2023, 10, 54. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10020054>.
3. Каммеєр, А., Люйтен. RM окислення, події і шкіри старіння. *Старіння рез. Рев.* 2015, 21, 16–29. [[PubMed](#)].
4. T. Walle Bioavailability of resveratrol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1215 (2011), 9–15 с., 2011, New York Academy of Sciences.
5. Murias, M., M. Miksits, S. Aust, et al. 2008. Metabolism of resveratrol in breast cancer cell lines: impact of sulfrtransferase 1A1 expression on cell growth inhibition. *Cancer Lett.* 261: 172–182.
6. Boocock, D.J., G.E.S. Faust, K.R. Patel, et al. 2007. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 16: 1246–1252.
7. Галиняк, С.; Ебішер, Д.; Бартусік-Ебішер, Д. Користь для здоров'я від введення ресвератролу. *Акта Біохім. пол.* 2019, 66, 13–21.
8. Нгуєн, Д.Д.; Луо, LJ; Ян, CJ; Lai, JY Нанотерапевтичні засоби тривалої дії та ресвератрол/метформін, що добре проникають у сітківку, для покращеного лікування макулярної дегенерації. *ACS Nano* 2023, 17, 168–183.
9. Шин, JW; Лі, HS; На, JI; Га, CH; Парк, КЦ; Чой, Х. Р. Ресвератрол пригнічує запальні реакції в кератиноцитах людини, спричинені твердими частинками. *Міжн. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3446.

- 10.Лінтнер, К. Пептиди та білки. У *косметичній дерматології: продукти та процедури*; John Wiley & Sons, Inc.: Хобокен, Нью-Джерсі, США, 2010; С. 292–301.
- 11.Чжоу, ZX; Моу, SF; Чен, XQ; Gong, LL; Ge, WS Протизапальна активність ресвератролу запобігає запаленню шляхом пригнічення NF- κ B у тваринних моделях гострого фарингіту. *мол. Мед. Rep.* 2018, 17, 1269–1274.
- 12.Біасутто, Л.; Маттарей, А.; Аззоліні, М.; Ла Спіна, М.; Сассі, Н.; Роміо, М.; Paradisi, С.; Зоратті, М. Похідні ресвератролу як фармакологічний засіб. *Енн Н. Й акад. Sci.* 2017, 1403, 27–37. [[Google Scholar](#)].
- 13.Вільні радикали та старіння шкіри [Електронний ресурс]: веб-сайт Solo. Режим доступу: <https://solo.ua/about/blog/> (дата звернення: 10.09.2024).
- 14.Hibbott H. W. Handbook of cosmetic science: an introduction to principles and applications / H. W. Hibbott. New York, USA: Oxford. 2016. P. 56.
- 15.Антиоксиданти в косметиці: частина 2 [Електронний ресурс]: веб-сайт Cosmo-LaraBar. Режим доступу: <https://cosmo-larabar.com/blog/anatomyia-kosmetiki/antioksidanty-i-v-kosmetike-chast-2.html> (дата звернення: 18.10.2024).
- 16.Парк, С.-Ж.; Ахмад, Ф.; Філп, А.; Баар, К.; Вільямс, Т.; Луо Х.; Ке, Х.; Реман, Х.; Тауссіг, Р.; Браун, А.Л.; та ін. Ресвератрол покращує пов'язані зі старінням метаболічні фенотипи шляхом інгібування цАМФ фосфодіестерази. *Cell* 2012, 148, 421–433.
- 17.Leveque, J., Agache, P.G., Eds., *Aging Skin. Marcel Dekker*. New York. 1993.
- 18.Нотт, А.; Ахтерберг, В.; Смуда, К.; Мільке, Х.; Сперлінг, Г.; Дункельман, К.; Фогельзанг, А.; Крюгер, А.; Швенглер, Х.; Бехташ, М.; та ін. Місцеве лікування формулами, що містять коензим Q10, покращує рівень Q10 у шкірі та забезпечує антиоксидантну дію. *Біофактори*. 2015, 41, 383–390.

- 19.Омолоджувальна з ефектом ботоксу Alesso [Електронний ресурс]: веб-сайт BEURRE. Режим доступу: <https://beurre.ua/ua/alesso-z-efektom-botoksu> (дата звернення: 15.08.2024).
- 20.Cosmetic Dermatology. Products and Procedures / ed. by Z. Draelos. Oxford : Wiley-Blackwell, 2010. 550 p.
- 21.Goddard, E.D., Gruber, J.V., Eds., Principles of Polymer Science and Technology in Cosmetics and Personal Care, Cosmetic Science and Technology Series. Vol. 22. Marcel Dekker. New York. 1999.
- 22.Ferreira, Marta & Magalhães, Catarina & Lobo, José & Almeida, Isabel. (2020). Trending Anti-Aging Peptides. Cosmetics. 7. 91. 10.3390/cosmetics7040091.
- 23.Ресвератрол у косметиці. Режим доступу: <https://www.mdpi.com/2079-9284/10/2/62> (дата звернення: 07.10.2024).
24. Офіційний сайт Європейської комісії. Ваша Єврокомісія. Доступ в Інтернеті: https://commission.europa.eu/index_en (дата доступу: 3 лютого 2023 р.).
- 25.Косметичний бізнес. Черга до ЄС. Доступно в Інтернеті: https://commission.europa.eu/index_en
- 26.Morganti P., Morganti G., Chen H., Gagliardini A. Beauty Mask: Market and Environment. J. Clin. Cosmet. Dermatol. 2019;3:1–10. doi: 10.16966/2576-2826.141.
- 27.Л. В. Пешук, Л. І. Бавіка, І. М. Демідов / Технологія парфумерно-косметичних продуктів. — К.: Центр учбової літератури, 2007. — 376 с.
- 28.Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін. ; за ред. Перцева І. М. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад. Х. : Золоті сторінки. 2010. С. 600.
- 29.Beerling J., Gough T. Clean and green: A review of modern day sur- factants and emulsifiers. *Cosmet. Toil.* 2013. Vol. 128. P. 566–573.

30. Букреєва Н. П. Використання імпортової сировини в парфумерно-косметичній промисловості: обліково-контрольні аспекти : автореф. дис. канд. екон. наук: 08.00.09. Київ, 2011. 22 с.
31. Емульгатор PLANTASENS HE20 [Електронний ресурс]: веб-сайт BEURRE. Режим доступу: <https://beurre.ua/ehmulgator-plantasens-he20-30-g> (дата звернення: 07.10.2024).
32. Skibska A, Perlikowska R. Signal Peptides - Promising Ingredients in Cosmetics. Curr Protein Pept Sci. 2021;22(10):716-728. doi: 10.2174/1389203722666210812121129. PMID: 34382523.
33. Resende DISP, Ferreira MS, Sousa-Lobo JM, Sousa E, Almeida IF. Usage of Synthetic Peptides in Cosmetics for Sensitive Skin. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jul 21;14(8):702. doi: 10.3390/ph14080702. PMID: 34451799; PMCID: PMC8400021.
34. Морель, С.; Сапіно, С.; Пейра, Е.; Чіріо, Д.; Gallarate, М. Регуляторні вимоги для експорту косметичної продукції до країн поза ЄС. *Косметика* 2023, 10,62. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10020062>.
35. Положення 1112/1999. Визначте обмеження, які відповідають використанню певної сировини, яку можна використовувати в засобах особистої гігієни, косметичні та парфумерії, як вітчизняного, так і імпортованого виробництва. Доступно в Інтернеті: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/Cosmeticos/Disposicion_1999_1112.pdf (дата перегляду 22 листопада 2023 р.).
36. Управління регуляторними процесами – Загальне управління регулюванням і належною регуляторною практикою – Бібліотека косметики.: Режим доступу: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos> (переглянуто 22 листопада 2024 р.).

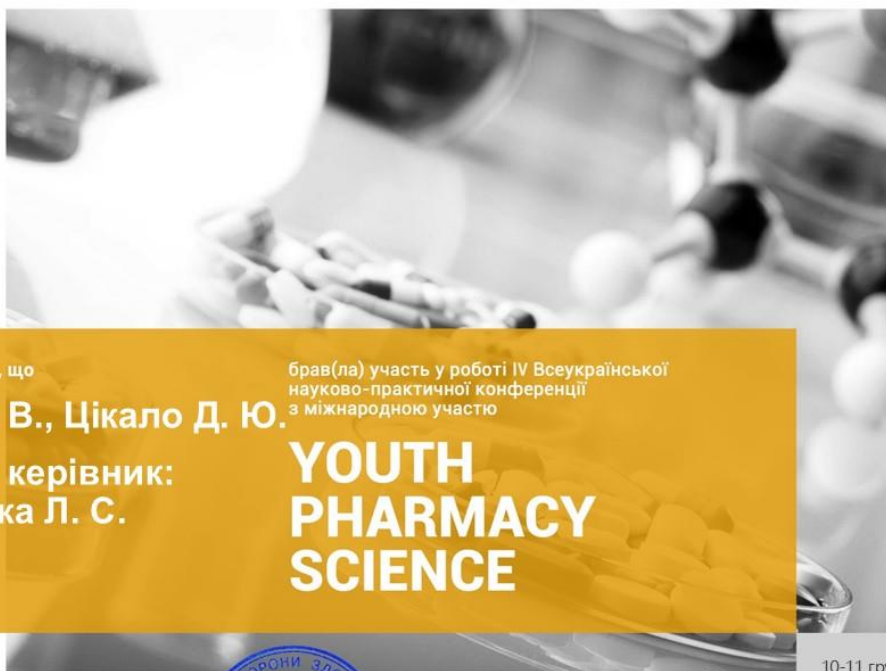
ДОДАТКИ

Додаток А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



СЕРТИФІКАТ

Цим засвідчується, що

Красна В. В., Цікало Д. Ю.

**Науковий керівник:
Петровська Л. С.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

10-11 грудня 2024 р.
м. Харків,
Україна

Продовження дод. А



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна

Продовження дод. А

Для профілактики і терапії ефективним є застосування лосьйону, який містить цей інгредієнт. Курс застосування, як правило, два місяці.

Даний інгредієнт, як і саліцилова кислота не викликає чутливість до УФ-випромінювання, потребує обережності при використанні ретиноїдів.

Висновки. Дані кислоти в складі косметичної продукції є ефективними для профілактики фолікулярного кератозу, адже проявляють кератолітичний ефект. Рациональним є поєднання досліджуваних кислот в сумісній терапії і це пов'язано також із тим, що подібний тандем забезпечує додаткові косметичні ефекти, які позитивно впливають на стан шкірних покривів.

РЕСВЕРАТРОЛ В КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ

Красна В. В., Цікало Д. Ю.

Науковий керівник: Петровська Л. С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vitaminka5160@gmail.com

Вступ. Ресвератрол не є відкриттям останніх років. Його називають «королем антиоксидантів» і «молекулою молодості». За своєю активністю ресвератрол у 50 разів перевершує вітамін Е, у 4-5 разів — бета-каротин (провітамін А) і у 20 разів — вітамін С. При цьому в косметичці його можна зустріти не так часто. Нами було проведено маркетингові дослідження, які виявили, що здебільшого ресвератрол можна зустріти у складах корейської натуральної косметики для шкіри та волосся. І це не дивно, саме корейська косметика відома своїм новаторством. Ресвератрол — це один із найпотужніших рослинних антиоксидантів. За своєю суттю він є природним фітоалексином — низькомолекулярною антибіотичною речовиною вищих рослин, яку вони виділяють під час стресу (зокрема за контакту з інфекціями, токсинами, ультрафіолетом, різких перепадів температури повітря). Найчастіше її отримують із темного винограду, але також і з чорниці, ожини, брусниці, какао-бобів, трав'янистої рослини гірчака, грейпфрута, шкірок яблука, арахісу тощо.

Мета дослідження. Дослідження сучасних наукових даних щодо ефективності, раціональної концентрації для введення ресвератролу до складу косметичних засобів з метою розробки складу і технології косметичного продукту антиоксидантної дії.

Матеріали та методи. В якості інформаційних матеріалів були використані вітчизняні і закордонні фахові наукові публікації за обраною тематикою. З метою розробки косметичного препарату були використані такі методи дослідження як маркетинговий аналіз, порівняльний, аналітичний та метод узагальнення інформації.

Результати дослідження. За результатами досліджень було виявлено, що при зовнішньому використанні ресвератрол допомагає захистити поверхню шкіри від негативного впливу навколишнього середовища (зокрема UV) і активності вільних радикалів. Однак це лише головна функція ресвератролу в косметичці. Речовина має й інші властивості. Доведено, ресвератрол: стимулює регенерацію клітин (навіть в умовах зрілої шкіри); помітно вирівнює колір шкіри на гіперпігментованих ділянках; запобігає розвитку фотостаріння; уповільнює процеси хронологічного старіння, перешкоджаючи передчасному руйнуванню клітинних структур; заспокоює подразнення шкіри (зокрема мінімізує почервоніння); зміцнює стінки капілярів, чим покращує колір обличчя; зменшує запальні процеси (зокрема за наявності акне);

стимулює вироблення колагену та еластину, чим покращує пружність шкіри, підтягує овал обличчя та запобігає появі зморшок; блокує вироблення меланіну; має потужний омолоджувальний ефект — тобто не просто запобігає старінню, а й згладжує наявні прояви старіння шкіри (особливо в комплексі з феруловою кислотою) тощо.

Дія та ефективність косметики з ресвератролом залежать від концентрації речовини в косметичному препараті (рекомендовано вводити від 0,1% до 5,0%). В наших дослідженнях ми готували експериментальні зразки із вмістом ресвератролу 0,1 – 1,0%, (кремово-білий порошок, без смаку та запаху, розчинний у воді очищеній).

Висновки. Ресвератрол є ефективним компонентом у косметичних засобах антиоксидантної дії. Його регулярне використання покращує стан шкіри, зменшує зморшок, пігментацію та підвищує еластичність. Завдяки потужним антиоксидантним властивостям ресвератрол захищає розвиток шкідливого впливу навколишнього середовища (anti -pollution косметика), що підтверджує його доцільність у косметологічній практиці. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення тривалого ефекту ресвератролу при використанні для різних типів шкіри.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ПРОПИСИ ЗАСПОКІЙНИВИХ МІКСТУР

Кузьміна Є. С.

Науковий керівник: Буряк М. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Elizavetakuzminova81@gmail.com

Вступ. В умовах війни, економічної нестабільності та інших соціальних проблем значна частина населення України стикається зі зростаючим рівнем стресу, невротів, тривожності та порушень сну. Проблеми психічного здоров'я набули серйозної уваги з боку медичних установ та суспільства загалом. Статистика свідчить про збільшення кількості бажаючих звернутися до психологів та психіатрів, тому засоби для підтримки психічного здоров'я, як заспокійливі мікстури екстемпорального виробництва, можуть сприяти стабілізації стану пацієнтів на ранніх стадіях стресу чи тривоги.

Мета дослідження. Визначити популярні екстемпоральні прописи мікстур, які впливають на нервову систему та аналізувати компоненти, що входять до їх складу, визначити їх основну дію.

Матеріали та методи. Під час написання використано аналізуючий, теоретичний і узагальнюючий методи, проведено опитування.

Результати дослідження. Під час проведення опитування було встановлено, що дійсно значна частина респондентів, а саме 87,5%, почала відчувати більше стресу, тривожності та порушення сну під час війни. Тому заспокійливі мікстури є одними з багатьох допоміжних засобів при таких станах.

Працюючи в аптеці, яка готує за екстемпоральними прописами, я можу сказати, що популярними є заспокійливі мікстури з використанням цитралю. До складу зазвичай входить 2% розчин цитралю, натрію бромід або калію бромід, магнію сульфат, екстракти валеріани та кропиви собачої, розчин глюкози. Прописи відрізняються за складом та кількістю речовин. Це залежить від віку людини та її стану.