

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему:
«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО
ГЕЛЮ НА ОСНОВІ АЦЕТИЛТЕТРАПЕПТИДУ-5»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20 (4.10 д)-03
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Ксенія МОРОЗ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к. фарм. н., доцент Тетяна КОВАЛЬОВА

Рецензент: професор закладу вищої освіти промислової
технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.,
професор Галина СЛІПЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 70 сторінок, 7 таблиць, 22 рисунки, список джерел літератури з 32 найменувань.

Метою роботи є обґрунтування складу лікарського засобу у вигляді гелю з протинабряковою та антипігментаційною дією. Розглянувши етіологію і патогенез утворення темних кіл навколоочної зони, як АФІ обрано ацетилтетрапептид-5. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень досліджено властивості гелю для усунення гіперпігментації периорбітальної зони.

Ключові слова: склад, технологія, гель, пептид, ацетилтетрапептид-5.

ANNOTATION

The qualification work contains 70 pages, 7 tables, 22 figures, a list of references of 32 titles.

The purpose of the work is to substantiate the composition of a medicinal product in the form of a gel with anti-edematous and anti-pigmentation effect. Having considered the etiology and pathogenesis of the formation of dark circles in the periorbital zone, acetyl-tetrapeptide-5 was chosen as an API. On the basis of a set of physicochemical and technological studies, the properties of the gel for the elimination of hyperpigmentation of the periorbital zone were investigated.

Keywords: composition, technology, gel, peptide, acetyltetrapeptide-5.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ТА СТВОРЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРОТИ НАБРЯКІВ ТА ПІГМЕНТАЦІЇ ЗОНИ НАВКОЛО ОЧЕЙ	8
1.1. Етіологія та патогенез пігментації та набряків периорбітальної зони	8
1.2. Аналітичний огляд інформаційних джерел щодо терапії та профілактики набряків та гіперпігментації периорбітальної зони	11
1.3. Активні фармацевтичні інгредієнти в засобах догляду за шкірою периорбітальної зони: властивості, механізм дії, фармакологічна дія	16
1.4. Біологічні властивості, особливості застосування в зовнішніх засобах догляду за шкірою Ацетилтетрапептиду-5	23
1.5. Біологічні властивості, особливості застосування в зовнішніх засобах догляду за шкірою кофеїну	24
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	26
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	27
2.1. Об'єкти дослідження	27
2.2. Методи дослідження	31
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ II	36
РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ УСУНЕННЯ НАБРЯКУ ТА ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЇ ПЕРИОРБІТАЛЬНОЇ ЗОНИ	37
3.1. Маркетингові дослідження номенклатури засобів догляду за периорбітальною зоною	37
3.2. Обґрунтування вибору гелевої форми	47

3.3. Обґрунтування складу гелю для усунення набряку та гіперпігментації периорбітальної зони	49
3.4. Дослідження фізико-хімічних властивостей гелю	52
3.5. Екстемпоральна технологія гелю в умовах виробничої аптеки	57
3.6. Дослідження фізичної стабільності гелю та встановлення умов зберігання	59
3.7. Розробка методик стандартизації опрацьованого складу гелю	62
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ III	65
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	67
ДОДАТКИ	70

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент

АФІ – активна фармацевтична інгредієнт

ВМС – високомолекулярні сполуки

ГЕЦ – Гідроксиетилцелюлоза

ГК – гіалуронова кислота

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

ІЧ-спектрометрія – інфрачервона-спектрометрія

ММП – матриксні металопротеази

ПАР – поверхнево активна речовина

ТХК – трихлороцтова кислота

УФ-випромінення – ультрафіолетове випромінення

ФСЗ – Фармакопейні стандартні зразки

IPL – Інтенсивне імпульсне світло

RSD – відносне стандартне відхилення

SNAP-25 – білок SNARE-комплексу (Synaptosomal-associated protein of 25 kDa)

SNARE – білковий комплекс (Soluble NSF Attachment Protein Receptor)

TYMC – загальна кількість дріжджів і пліснявих грибів
(Total Yeast and Mold Count)

TAMC – загальна кількість аеробних мезофільних мікроорганізмів
(Total Aerobic Microbial Count)

ВСТУП

Актуальність теми. Догляд за периорбітальною зоною обличчя є актуальним у наш час, оскільки, шкірний покрив на нижніх повіках приблизно у шість разів тонший, ніж на щоках, і дуже вразливий до впливу зовнішніх та внутрішніх факторів. Темні кола викликають косметичне занепокоєння багатьох людей, і хоча вони не мають впливу на загальний стан здоров'я, але є значною проблемою для пацієнта, як у зовнішньому так і в психоемоційному аспекті. За результатами поточних досліджень застосування ацетилтетрапептиду-5 є ефективним у профілактиці та зменшенні ступеню прояву темних кіл під очима. Зона навколо очей потребує делікатного підходу та більшого зволоження, з цією метою рекомендовано застосовувати косметичну форму гелю. З огляду на те, що більшість вітчизняного ринку представлено закордонними виробниками, розробка ефективних косметичних форм з метою зменшення гіперпігментації периорбітальної зони є актуальною.

Мета дослідження. Метою роботи є обґрунтування вибору гелеутворювача та допоміжних речовин при розробці м'якої косметичної форми з ацетилтетрапептидом-5; дослідження фізико-хімічних властивостей готового зразка.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз літературних джерел щодо етіології та патогенезу утворення темних кіл під очима, а також сучасних інвазивних та неінвазивних методів їх усунення.

2. Проаналізувати активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що застосовуються в косметичних засобах для корекції гіперпігментації периорбітальної зони; дослідити властивості пептидів зокрема ацетилтетрапептиду-5, та обґрунтувати доцільність його використання у складі косметичного гелю для зменшення темних кіл під очима.

3. Провести аналіз ринку України щодо наявності косметичних засобів на основі пептидів, зокрема ацетилтетрапептиду-5.

4. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей ацетилтетрапептиду-5, визначити допоміжні речовини для одержання гелю з обраною активною речовиною.

5. Обґрунтувати вибір гелевої форми як оптимальної для нанесення на периорбітальну зону; оцінити властивості різних гелеутворювачів з метою вибору найбільш придатного для створення стабільного косметичного засобу.

6. Дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості гелю з ацетилтетрапептидом-5.

Об'єкт дослідження – ацетилтетрапептид-5, зразки гелю на основі різних гелеутворювачів.

Предмет дослідження – вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу гелю для усунення гіперпігментації периорбітальної зони з ацетилтетрапептидом-5; технологічні особливості створення косметичного гелю з ацетилтетрапептидом-5 та його вплив на шкіру навколо очей.

Методи дослідження. У процесі роботи проведено: аналіз джерел літератури, фізико-хімічні випробування зразків гелю, статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 56 сторінок, бібліографія включає 32 джерела літератури.

РОЗДІЛ І. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ТА СТВОРЕННЯ ЛІКУВАЛЬНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ПРОТИ НАБРЯКІВ ТА ПІГМЕНТАЦІЇ ЗОНИ НАВКОЛО ОЧЕЙ

1.1. Етіологія та патогенез пігментації та набряків периорбітальної зони

Ефективність лікування та профілактики пігментації периорбітальної зони залежить від встановлення причини їх утворення. Для точної діагностики етіології темних кіл під очима важливо детально розуміти анатомію обличчя. Різноманітні чинники можуть сприяти формуванню навколоочних темних кіл. Серед них — будова лицьових зв'язок, структура кісткової тканини, стан м'яких тканин середньої частини обличчя, включаючи виступ кругового м'яза ока, особливості кровоносної системи, а також тонка шкіра повік із мінімальним шаром або повною відсутністю підшкірної жирової клітковини (рис.1.1.) [6].

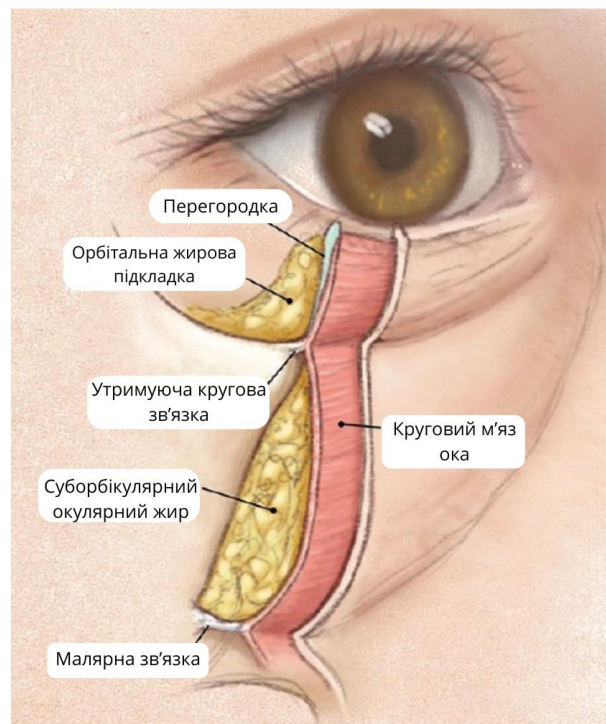


Рис. 1.1. Анатомія кісткових, зв'язкових і м'яких тканин повіки [23]

Кістки та зв'язки обличчя підтримують м'які тканини, формують основні зони кріплення для жирових відкладень на обличчі, будують його структуру та впливають на зовнішній вигляд. Вікові зміни в середній частині обличчя призводять до відносної рецесії орбітального краю та втрати об'єму середньої та скулової кісток, що призводить до звуження орбітальної та лицьової опори зв'язки. Коли жирові відкладення обличчя зміщуються вниз і їхній об'єм зменшується, міцні зв'язки фіксують тканини у певних місцях. Це призводить до появи помітних западин навколо очей і обличчя, зокрема в області нососльозової борозни в нижній внутрішній частині очниці [23].

Тонка та частково прозора шкіра повік майже не приховує густу підшкірну судинну сітку та круговий м'яз ока (*orbicularis oculi*), що надає шкірі темного відтінку (рис. 1.2.) [30].

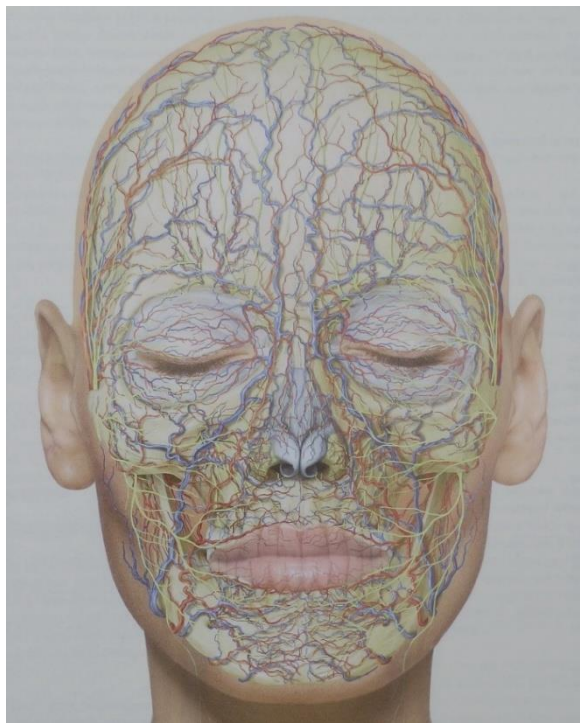


Рис. 1.2. Загальний вигляд кровоносної системи обличчя

Накопичення рідини в області нижньої повіки ще більше підкреслює цей ефект, створюючи вигляд темних та старіючих зон. Екстравазація продуктів розпаду гемоглобіну, таких як гемосидерин і білівердин, викликає зміни в пігментації шкіри та підшкірних шарів. З віком патологічні процеси та вікові зміни призводять до підвищеної проникності місцевих судин, що поглиблює

пігментні зміни. Тканини нижньої повіки часто мають схильність до накопичення рідини через місцеві причини, такі як атопія, або системні стани, що супроводжуються затримкою рідини. Орбітальний край (кісткове утворення) обмежує поширення набряку вниз. Набряк повік, як прояв скупчення рідини, часто помітніший вранці або після вживання солоної їжі [13].

Товщина шкіри під очима може впливати на появу темних кіл у цій зоні. Шкіра нижньої повіки є однією з найтонших у людському тілі, що дозволяє підшкірним структурам ставати більш помітними. Через мінімальний вміст підшкірної клітковини або її відсутність шкіра нижньої повіки тісно прилягає до кругового м'яза ока, що сприяє швидшому старінню цієї зони у порівнянні з іншими ділянками обличчя [23]. З віком та під впливом зовнішніх факторів шкіра обличчя втрачає еластичність і тургор через зниження рівня колагену та еластину. До інших ознак старіння належать витончення шкіри, дисхромія, телеангіоектазія, себорейні зміни та пошкодження, викликані сонячним випромінюванням. Темні кола під очима можуть з'являтися з різних причин, як вродженого, так і набутого характеру. До них належать порушення пігментації шкіри (мелазма), утворення пігментних плям (невуси), збільшення кількості меланоцитів у дермальному шарі (дермальний меланоцитоз), надмірна дія ультрафіолетового випромінювання, накопичення гемосидерину — пігменту, що утворюється при розпаді гемоглобіну, а також гормональні зміни. Крім того, запальні процеси, викликані такими захворюваннями, як атопічний чи контактний дерматит, можуть провокувати розвиток гіперпігментації. Деякі лікарські препарати, наприклад, оральні контрацептиви або офтальмологічні засоби, що містять простагландин F2 α , можуть посилювати пігментацію[13]. Шкіра може містити пігмент, але зовнішній вигляд темних кіл часто залежить від підшкірних структур. У дослідженні Ватанабе, проведеному на біопсіях 12 японських пацієнтів із периорбітальною гіперпігментацією, було виявлено, що, попри наявність дермального меланозу, зовнішній вигляд темних кіл змінювався щодня.

Автори припустили, що набряк і потовщення дерми змінюють розсіяння світла, що посилює темний вигляд шкіри [23].

1.2. Аналітичний огляд інформаційних джерел щодо терапії та профілактики набряків та гіперпигментації периорбітальної зони.

У терапії набряків та гіперпигментації зони навколо очей можуть бути використанні різноманітні методи, включаючи застосування лікувальної косметики та хірургічні втручання, наприклад блефаропластика чи введення імплантів.

До профілактичних методів, залежно від етіології, відносять нормалізацію сну та догляд за обличчям, який включає масаж для покращення кровообігу.

Першим кроком у боротьбі з темними колами під очима є визначення конкретної причини їх появи, щоб розробити персоналізоване лікування. Наразі доступний широкий спектр методів, серед яких є:

- неінвазивні підходи
- малоінвазивні
- інвазивні методи

Неінвазивні методи.

Інтенсивне імпульсне світло (Intense pulsed light – IPL) – це вид світлотерапії, що сприяє вирівнюванню тону шкіри, поліпшенню текстури шкіри, за рахунок впливу світла на хромофори дермальних та епідермальних пігментів, таких як гемоглобін і меланін. Цей механізм забезпечує селективний фототермоліз пігментованих або гіперваскулярних ділянок шкіри [5].

Мікроголковий радіочастотний метод. У цій процедурі використовуються радіочастотні пристрої, які генерують енергію за допомогою електричного струму, що створює тепловий ефект, це стимулює скорочення колагенових волокон і процес запуску неколагенезу, при чому

мінімізується ризик виникнення супутніх пошкоджень. Радіочастотна енергія проникає в тканини без значного ослаблення за рахунок поглинання або розсіювання, що дозволяє працювати з глибокими шарами шкіри, такими як дерма та підшкірно-жирова клітковина, без ризику термічних опіків. Завдяки тому, що технологія не залежить від світлової енергії, радіочастотні пристрої підходять для лікування всіх типів шкіри. Вони використовуються, зокрема, для підтяжки шкіри навколо очей. Ефекти, які забезпечують ці пристрої, включають помірне або невелике зниження колагену, яке менш виражене порівняно з результатами, що досягаються за допомогою абляційних або фракційних лазерів. Низький рівень побічних ефектів та ризиків робить радіочастотні процедури популярним вибором для тих, хто шукає делікатних змін з мінімальними ускладненнями. [31].

Використання короткоімпульсного неодимового лазера Q-switch. Q-switched лазер - лазер із модульованою добротністю, що створює короткі високопотужні імпульси. Метод даної технології полягає в тому, що лазер працює на довжині хвилі 694 нм, забезпечуючи руйнування меланосом у меланоцитах, меланофагах і кератиноцитах. Ця довжина хвилі підходить для пацієнтів із фототипами шкіри за Фіцпатріком I та II, але через інтенсивний рівень руйнування меланосом вона менш підходить для тих, у кого більш темна шкіра. Дослідження показали, що використання рубінового лазера з модуляцією добротності може на 40% покращити гіперпигментовані темні кола [28,26] .

Імпульсні лазери на барвниках. Ефективно використовуються для лікування темних кіл під очима судинної етіології. Механізм дії заснований на принципі селективного термолізу, в якому гемоглобін виступає в ролі хромофора. Ці апарати виробляють видиме світло з довжиною хвилі 585-595 нм і тривалістю імпульсу 0,45-40 мс. Цей тип лазера найбільш ефективний для пацієнтів з фототипом шкіри I-III за класифікацією Фіцпатріка. Процедури зазвичай проводяться з інтервалом від чотирьох до шести тижнів, а для

досягнення оптимальних результатів часто потрібно щонайменше три сеанси [17].

Малоінвазивні методи.

Хімічний пілінг. Хімічні пілінги можна використовувати як окремо, так і в поєднанні з іншими методами лікування темних кіл під очима. Цей підхід ефективний для темних кіл, викликаних порушенням пігментації шкіри або наявністю тонких зморшок. Стимуляція синтезу колагену шкіри після пілінгу допомагає замаскувати круговий м'яз ока та кровоносні судини, які можуть сприяти утворенню темних кіл. Пілінг трихлороцтовою кислотою (ТХК) доступний у різних концентраціях, що дозволяє проводити як поверхневу, так і більш глибоку процедуру. Пілінг видаляє меланін з рогового шару шкіри та епідермісу, а при глибокому застосуванні модулює рівень меланіну в дермі. Даний вид процедури ефективний для пацієнтів із типами шкіри за Фіцпатріком I–III. Пацієнтам зі смаглявою шкірою слід ставитися з обережністю через ризик ускладнень пігментації. Наприклад, у дослідженні Вавулі та його колег використання 3,75% ТХК та 15% молочної кислоти показало покращення у більш ніж 90% пацієнтів із типами шкіри II, III та IV за Фіцпатріком [19].

Медичне татуювання або блефаропігментація. Вперше про медичний татуаж (пігментацію повік) повідомив Ангрес у 1984 році. У цій методиці пігмент вводиться в поверхневі шари дерми за допомогою голки з круглим кінчиком. Пігмент спочатку відкладається в епідермісі й дермі у вигляді гранул, а потім мігрує в сполучну тканину кругового м'яза ока. Гранули пігменту поглинаються фібробластами і залишаються на місці назавжди. Цей метод, як правило, використовується для підкреслення краю нижньої повіки, але також може застосовуватися для згладжування пігментних змін периорбітальної зони. Блефаропігментація вважається добре переносимою процедурою, хоча в літературі описані деякі ускладнення [22].

Абляційне лазерне шліфування. Абляційне шліфування шкіри є ефективним способом усунення темних кіл під очима, оскільки воно дозволяє

усунути пігментацію, покращити пружність шкіри та стимулювати вироблення колагену. Механізм дії абляційного лазера базується на контрольованому пошкодженні тканин, яке запускає процеси регенерації. У результаті утворюються нові шари шкіри з підвищеним рівнем колагену,



меншою пігментацією та зменшенням зморшок. CO_2 -лазери та ербієві лазери на основі ітрієво-алюмінієвого гранату (Er:YAG) є найпоширенішими технологіями для абляційного шліфування. CO_2 -лазери використовують воду як хромофор, мають глибину проникнення 20–30 мкм і спричиняють теплове пошкодження на глибину 100–150 мкм. Er:YAG-лазери також працюють із водою, але забезпечують більш точний вплив із меншою глибиною проникнення (1–3 мкм/Дж/см²) і мінімальним термічним ушкодженням (10–40 мкм) (рис. 1.3.) [11].

Рис. 1.3. Приклади до та після пацієнтів із підочнямковими темними колами, які пройшли лікування за допомогою: збільшення об'єму за допомогою ін'єкції гіалуронового гелю (а). Збільшення об'єму за допомогою аутологічного перенесення жиру (b). Лазерне шліфування шкіри (c). Блефаропластика нижньої повіки з транспозицією жиру в нижню орбіту (d) [13].

Гелеві філери на основі гіалуронової кислоти. Філери з гіалуроновою кислотою є одним із найпопулярніших методів корекції контурних нерівностей під очима, що можуть викликати ефект темних кіл. Їх популярність пояснюється простотою застосування, широкою доступністю та можливістю швидкого усунення результату за допомогою гіалуронідази. Цей підхід дозволяє ефективно компенсувати нестачу об'єму в периорбітальній зоні, яка часто стає причиною затемнення в ділянці під очима. Голдберг виділяє три основні периорбітальні зони, які виграють від застосування філерів для відновлення об'єму: зона орбітального краю, вилична та септальна западини. Ці анатомічні області відповідають щільним прикріпленням шкіри до глибоких тканин та кісток, що утворюються орбітомаларною зв'язкою (orbitomalar ligament), орбітовичливою зв'язкою (orbitozygomatic ligament) та конгломератом нижніх ретракторів повіки (eyelid retractors), орбітальної перегородки (orbital septum) та тарзальної пластинки (tarsal plate). Введення філерів у глибокі зв'язкові структури або у передпериостальний шар сприяє розширенню цих областей, згладжуючи контури в інфраорбітальній зоні. Використання лише філерів на основі гіалуронової кислоти може забезпечити значне покращення вигляду темних тіней під очима, створюючи ефект омолодження та гармонізації контурів обличчя [23,29].

Інвазивні методи.

Ліпофілінг, пересадка жирової тканини пацієнта. Перенесення жиру є ефективним методом омолодження обличчя та усунення заглиблень у периорбітальній зоні. Ін'єкції у зв'язкові структури кругового м'яза ока забезпечують глибоке збільшення об'єму, яке мінімізує поверхневі нерівності. Це дозволяє розгладити контури нижньої повіки та середньої частини обличчя. На основі принципів, подібних до використання філерів із гіалуроновою кислотою, та з урахуванням анатомії жирових відділів обличчя, перенесення жиру є ефективним способом пом'якшити перехід між повікою та щокою, що допомагає мінімізувати прояв темних кіл [23]. Цей метод демонструє високу задоволеність пацієнтів завдяки довготривалим і природнім результатам.

Хірургічне втручання, блефаропластика. Блефаропластика нижніх повік може бути застосована для усунення темних кіл, при малярних мішках. Існує кілька технік блефаропластики нижніх повік. Транскон'юнктивальна ексцизія жиру: цей підхід дозволяє видалити надлишок жиру над орбітомаларною зв'язкою, який, у поєднанні зі зменшенням об'єму щок, сприяє появі темних кіл. Блефаропластика з транспозицією жиру: якщо щільні зв'язкові прикріплення ускладнюють згладжування контурів, жир переміщують у зону орбітального краю, що допомагає вирівняти перехід між нижньою повікою і щогою. Також ефективним є звільнення навколоочних зв'язкових структур та трансплантація жиру, що дозволяє підняти м'які тканини середньої частини обличчя і додати об'єму в області інфраорбітального краю. У пацієнтів із вираженим провисанням м'яких тканин (фестонами), підняття поверхневої м'язово-апоневротичної системи допомагає підтягнути тканини та розгладити нижньоорбітальну зону [32].

Хірургічні імпланти. Імпланти для нососльозної борозни або виличної області ефективно компенсують вікові зміни кісткової та м'якої тканини в лікуванні темних кіл. Вибір імплантів індивідуальний, але в цілому вони найкраще підходять пацієнтам із недостатньо вираженим кістковим рельєфом у зонах під вилицями або нососльозною борозною. Пацієнти з анатомією "негативного вектора" (де орбіта виступає над щогою) особливо виграють від об'єму та покращення проекції, які забезпечують такі імпланти [23,27].

Окрім усіх вищезазначених методів лікування темних кіл та набряків периорбітальної зони, косметичні засоби залишаються ефективними способами боротьби зі змінами.

1.3. Активні фармацевтичні інгредієнти в засобах догляду за шкірою периорбітальної зони: властивості, механізм дії, фармакологічна дія.

Найбільш доступним методом неінвазивного позбавлення темних кіл навколо очей є застосування косметичних засобів, які містять активні інгредієнти для усунення та попередження гіперпігментації:

- консилери, для зовнішнього перекриття недоліку;
- креми;
- гелі;
- сироватки;
- маски;
- патчі.

Провівши аналіз складів косметичних засобів, які спрямовані на усунення навколо очних темних кіл, було встановлено, що в косметологічній індустрії широко використовуються наступні активні фармацевтичні інгредієнти: ретиноїди для місцевого застосування, алкалоїди, пептиди. Основною метою їх застосування є: зменшення антивікових змін, освітлення ділянок шкіри, усунення набряків, покращення місцевої мікроциркуляції.

Ретиноїди — це група речовин, до складу яких входить вітамін А та його природні та синтетичні похідні. Ретиноїди вперше були використані в дерматології в 1943 році для лікування звичайних вугрів. Місцеві ретиноїди є важливим і ефективним інструментом у дерматології для боротьби з фотопошкодженнями шкіри. З часу їх впровадження понад два десятиліття тому, ці речовини зарекомендували себе як ефективні та безпечні засоби для лікування шкіри, пошкодженої сонячним випромінюванням, а також для уповільнення процесів старіння [25]. Механізм дії зменшення появи темних кіл полягає в синтезі колагену та реорганізації колагенових пучків для покращення тургору та якості шкіри. Вони також зменшують вміст меланіну та зменшують розмір меланоцитарного комплексу Гольджі та ендоплазматичного ретикулуму. У сумі ці ефекти підвищують гладкість шкіри та зменшують зміну кольору.

Алкалоїди - велика група вторинних рослинних речовин, які містять один чи більше атомів азоту. Покращують зовнішній вигляд шкіри незалежно від її типу та віку, зменшують набряклість (включно з областю під очима), завдяки антиоксидантним властивостям забезпечують захист від фотостаріння та перешкоджають утворенню зморшок, чинять тонізуючу дію. В косметичних

засобах найбільш поширені речовини з цієї групи – теобромін, теофілін, кофеїн що містяться в листі чаю китайського (*Thea sinensis* L), насінні гуарани (*Paullinia cupana* Kunth), траві центели азійської (*Centella asiatica* (L) Urban) [7].

Пептиди - фрагменти білкових молекул, що виконують важливі біологічні функції. Зазвичай вони утворені коротким ланцюгами, від 3 до 30, амінокислот. Пептиди можуть виступати сигнальними молекулами, які ініціюють каскадні реакції, або слугувати субстратами, що беруть участь у різних біологічно активних процесах [21]. Наприклад, зморшки виникають через гіперкінезію м'язів шкіри. Оскільки певні пептиди здатні блокувати сигнали нейромедіаторів, це може мати косметичний ефект і призвести до більш розслабленої та гладенької шкіри. Зморшки також з'являються через дегенерацію білків позаклітинного матриксу, таких як колаген [8]. На що вказують дослідження, проведені у минулому столітті, за цими даними - пептиди можуть регулювати роботу фібробластів і частково контролювати вироблення компонентів позаклітинного матриксу [15].

За механізмом дії виділяють наступні класи косметичних пептидів:

- сигнальні пептиди;
- транспортні пептиди;
- пептиди інгібітори нейромедіаторів;
- пептиди інгібітори ензимів.

Сигнальні пептиди. Сигнальні пептиди активують синтез колагену фібробластами. Підвищення секреції фібрилярного білку призводить до того, що шкіра виглядає більш пружною та зволоженою. Завдяки дослідженням загоєння ран і вироблення колагену фібробластами, вчені відкрили групу пептидів, які відіграють активну роль в активації клітинних сигналів цих процесів. Методи молекулярної та клітинної біології дозволили ідентифікувати ланцюжок амінокислот, які конфігурують сигнальні пептиди, і в даний час спостерігається прогрес у їх терапевтичному використанні [8].

Транспортні пептиди. Транспортні пептиди здатні переносити важливі мікроелементи, такі як купрум або манган, що беруть основну участь в загоєнні ран, ангіогенезі та ферментативних реакціях. З точки зору косметичного впливу на шкіру мідь є важливим кофактором для лізілоксидази при утворенні колагену або еластину. Зниження активності ММП (матриксних металопротеаз) і колагенази запобігає передчасному старінню шкіри.

Інгібітори нейромедіаторів. Пептиди-інгібітори нейромедіаторів пригнічують вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язовому з'єднанні і мають курареподібний ефект. Сім типів (A-G) ботулотоксину впливають на периферичні холінергічні нейрони, де вони селективно протеолізують синаптосомно-асоційований білок 25 000 Да (SNAP-25), синтаксин 1 і синаптобrevін, розчинний рецептор білка прикріплення N-етилмалеїмід-чутливого фактора (SNARE), відповідальний за вивільнення трансмітера, викликаючи нервово-м'язові паралічі, але різної тривалості. Токсин типу А протеолітично руйнує білок SNAP-25, який є різновидом білка SNARE. Білок SNAP-25 необхідний для вивільнення нейромедіаторів з закінчень аксонів. Ботулотоксин специфічно розщеплює ці SNARE і таким чином запобігає з'єднанню нейросекреторних везикул з плазматичною мембраною нервового синапсу та вивільненню нейромедіаторів. Параліч, спричинений ботулотоксином типу А, триває найдовше (4-6 місяців) серед підтипів ботулотоксину, що робить його вдалим вибором для використання проти зморшок. Дослідниками було знайдено менш інвазивні відповідники цих токсинів на місцевому рівні [24].

Інгібітори ензимів. До цього класу відносять пептиди, що уповільнюють процес розпаду колагену, за рахунок специфічного зв'язування з білком-мішенню утворюючи постійний комплекс з ферментом [18].

Перелік найбільш поширених пептидів з механізмом їхньої дії наведено в табл. 1.1.

Пептиди та механізм їхньої дії

<i>Назва пептиду</i>	<i>Механізм дії</i>
Сигнальні пептиди	
Валін-гліцин-валін-аланін-пролін-гліцин (Valine-glycine-valine-alanine-proline-glycine)	Стимулює синтез колагену, зменшує синтез еластину. За даними досліджень, встановлено, що пептид значно стимулює ріст штамів фібробластів шкіри людини, за рахунок зв'язуванням з плазмолемальним рецептором.
Лізин-треонін-треонін-лізин-серин (Lysine-threonine-threonine-lysine-serine)	Міститься в проколагені типу 1 і має позитивний зворотний вплив на синтез колагену (типу 1 і типу 2), а також фібронектину, які є важливими компонентами позаклітинного матриксу дерми. У поєднанні з пальмітиноювою кислотою є більш стабільним та легше долає шкірний бар'єр, значно зменшує мімічні зморшки та тонкі лінії.
Гліцил-гістидил-лізин (Glycyl-histidyl-lysine-, GHK-Cu)	Стимулює ріст фібробластів, за рахунок підвищення синтезу колагену. Кон'югація з пальмітиноювою кислотою призводить до зменшення глибини і довжини зморшок, а також робить шкіру більш гладенькою.
Тирозин-тирозин-аргінін-аланін-аспарагін-аспарагін-аланін (Tyrosine-tyrosine-arginine-alanine-aspartame-aspartame-alanine)	Інгібує проколаген С-протеїназу, що бере участь у переробці проколагену шляхом видалення карбоксильних пропептидів. За рахунок його застосування зменшується розпад колагену. 1) активує латентний TGF-бета (трансформуючий фактор росту) через його пептидний домен,

	2) інгібує колагеназу через ліпофільний фрагмент, елаїдинову кислоту.
Транспортні пептиди	
Купрум трипептид-1 (Glycyl-L-histidyl-L-lysine)	Стимулює утворення колагену, дерматансульфату, хондроїтинсульфату та малого протеоглікану – декорину. У косметичних засобах підтягує в'ялу шкіру, покращує еластичність, щільність і пружність шкіри, зменшує дрібні і глибокі зморшки, зменшує фотопшкодження і гіперпігментацію, а також збільшує проліферацію кератиноцитів.
Купрум трипептид-1 (Glycyl-L-histidyl-L-lysine)	Знижує гіперпігментацію фотопшкоджень, показав ефективне відновлення шкіри після дового перебування на сонці. Нейтралізує вільні радикали, спричинені УФ-випромінюванням, і відповідає за деградацію шкіри та її передчасне старіння, що, як наслідок, сприяє антиоксидантну та захисну дію на шкіру.
Інгібітори – нейромедіаторів	
Ацетилгексапептид-3 (N-Acetyl-L-alpha-glutamyl-L-alpha-glutamyl-L-methionyl-L-glutaminyl-L-arginyl-L-argininamide, Argireline®)	Синтетичний пептид, побудований на основі N-кінцевої частини білка SNAP-25, інгібує утворення комплексу SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor) та вивільнення катехоламінів. Пригнічує вивільнення катехоламінів. Пригнічує вивільнення норадреналіну та адреналіну, інгібує утворен-

	ня комплексу SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor) та вивільнення катехоламінів. Пригнічує вивільнення норадреналіну та адреналіну, інгібує стикування везикул, запобігаючи утворенню потрійного комплексу SNARE, який бере участь в екзоцитозі синаптичних везикул. За рахунок чого розгладжує периорбітальні зморшки.
Пентапептид-18 (L-tyrosyl-D-alanylglycyl-L-phenylalanyl-L-leucine, acetate, Leuphasyl®)	Нейропептид асоційований з білком-рецептором SNAP-25 (Synaptosome-Associated Protein, 25 кДа), бере участь у вивільненні ацетилхоліну і формуванні комплексу SNARE. Впливає на рецептори нервово-м'язових синапсів, діючи подібно до енкефалінів. Зв'язуючись з рецепторами енкефалінів, він закриває кальцієві канали і зменшує вивільнення ацетилхоліну. Розгладжує мімічні та глибокі зморшки, розслабляючи м'язи обличчя та зменшуючи їх скорочення.
<i>Інгібітори ензимів</i>	
Ацетил тетрапептид – 5 (N-Acetyl-beta-alanyl-L-histidyl-L-seryl-L-histidine)	Зменшує навколоочні набряки та гіперпігментацію периорбітальної зони, змінюючи мікроциркуляцію регіональної шкіри та осмотичний тиск рідини.

1.4. Біологічні властивості, особливості застосування в зовнішніх засобах догляду за шкірою Ацетилтетрапептиду-5.

Ацетил тетрапептид – 5 (N-Acetyl-beta-alanyl-L-histidyl-L-seryl-L-histidine) – синтетичний пептид, зменшує навколоочні набряки та гіперпігментацію периорбітальної зони, змінюючи мікроциркуляцію регіональної шкіри та осмотичний тиск рідини.

Молекулярна маса ацетилтетрапептиду-5 становить 492,5. Амінокислотна послідовність - N-acetyl-β-alanyl-L-histidyl-L-seryl-L-histidine. Молекулярна формула - C₂₀H₂₈N₈O₇ (рис. 1.4.).

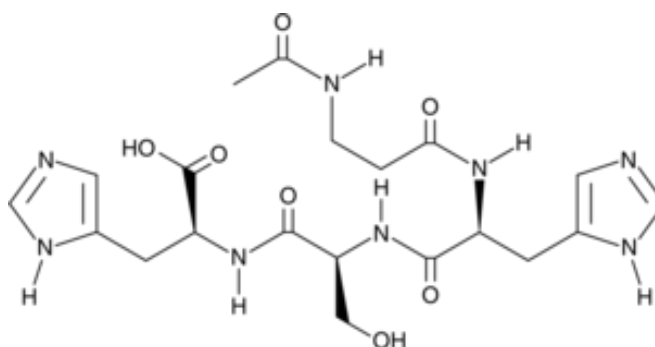


Рис. 1.4. Структурна формула Ацетилтетрапептиду-5

Результати досліджень показують, що ацетилтетрапептид-5 може зменшити набряки, змінюючи мікроциркуляцію регіональної шкіри та осмотичний тиск рідини, завдяки чому ефективно усуваються, мішки під очима і темні кола. Пептид Ас-βАНSH-ОН має досить високий косметичний потенціал завдяки своїм малим розмірам (молярна маса 492,5 г/моль, що відповідає критерію "Правило 500 Дальтон для проникнення в шкіру хімічних сполук і лікарських засобів"), завдяки чому він зміг подолати епідермальний бар'єр і досягти місця свого призначення.

Як відомо, дефіцит сну підвищує рівень катехоламінів, викликаючи звуження судин і підвищення кров'яного тиску. Це призводить до погіршення кровообігу навколо очей, сприяючи набрякам і перевантаженню тканин. У відповідь організм виробляє ренін та ангіотензин, що посилює проблему. Ацетилтетрапептид-5 діє як інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ) і зменшує вироблення ангіотензину II, за рахунок чого його відносять

пептидів інгібіторів ензимів. Як наслідок, цей пептид знижує внутрішньоочний тиск, зменшує проникність капілярів, запобігає потраплянню рідини в навколоочні тканини та ефективно усуває набряк [18].

Компанія Lipotec, оригінальний виробник ацетилтетрапептиду-5, довела, що він може ефективно зменшувати просочування води в кровоносні судини мішечків. Експерименти на ендотеліальних клітинах, розподілених на 24-лункових планшетах для культури тканин, показали, що під впливом ацетилтетрапептиду-5 судинна проникність інгібується у дозозалежний спосіб. Конкретно, за дії концентрації 1 мг/мл (0,1%) ацетилтетрапептиду-5 судинна проникність зменшилась на 50%.

За даними виробника, випробування на 20 жінках-добровольцях у віці від 18 до 65 років вказали на позитивний вплив ацетилтетрапептиду-5 на набряки під очима. Результати показали, що застосування крему з ацетилтетрапептидом-5 протягом 60 днів призвело до значного покращення стану очних мішків у більшості добровольців. Також експерименти на 17 осіб віком 34-54 роки показали зменшення мішків під очима внаслідок використання крему з ацетил-4-пептидом-5 протягом 28 днів [16].

1.5. Біологічні властивості, особливості застосування в зовнішніх засобах догляду за шкірою кофеїну

Кофеїн — 1,3,7-триметил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон, похідне пурину, алкалоїд, що міститься в насінні кави (1–2%), листях чаю (2%), горіхах кола [7]. Виявляє потужні антиоксиданти та протинабрякові властивості; захищає клітини від канцерогенезу, спричиненого УФ-випроміненням [9], та фотостаріння, запобігає надмірному накопиченню жиру в клітинах. Цей алкалоїд стимулює розщеплення жирів під час ліполізу шляхом пригнічення активності фосфодієстерази. Крім того, кофеїн, що міститься в косметичних засобах, посилює мікроциркуляцію крові в шкірі, а також стимулює ріст волосся через пригнічення активності 5- α -редуктази [10].

Для застосування кофеїну у косметичній продукції, одним з важливих факторів є здатність проникати через шкіру. Встановлено, що максимальна швидкість поглинання кофеїну через шкіру людини становить $2,24 \pm 1,43$ мікрограм/см²/год, а пік поглинання досягається через 100 хвилин після місцевого застосування *in vivo* [20].

Протинабрякові властивості. За результатами наукових досліджень, з використанням комп'ютерної томографії, було виявлено, що кофеїн здатен змінювати мікроциркуляцію кровоносних судин. Пероральний прийом алкалоїду в дозі 250 міліграмів призводить до збільшення кровотоку в мозку на 30%. Також, було встановлено, що менша доза кофеїну (100 міліграмів) позитивно впливає на мікроциркуляцію крові в судинах очного дна людини. Вивчення ефективності антицелюлітного препарату, що складався переважно з 7% розчину кофеїну показало, що застосування даного засобу призвело до зменшення ліподистрофії та покращило мікроциркуляцію стегон у всіх жінок, які брали участь у науковому дослідженні [12]. Крім того, клінічні випробовування таких косметичних форм, як патчі та гелі, що містили активний інгредієнт кофеїн, показали його здатність до зменшення набряків, завдяки судинозвужувальній дії, та освітлення темного кольору шкіри обличчя під очима.

Безпечність використання кофеїну в косметичних засобах. Дослідження впливу кофеїну та гіалуронової кислоти на біосинтез колагену в фібробластах шкіри людини продемонструвало, що кофеїн здатен пригнічувати цей процес через блокування рецепторів $\beta 1$ -інтегрину та інсуліноподібного фактора росту [12]. Однак, дослідження 2015 року, показують, що застосування у кофеїну в концентрації до 3% вважається безпечним, нетоксичним і легко поглинається в шкіру людини, і не пошкоджує клітини печінки [14].

Фізичні властивості. Кофеїн помірно розчинний у воді (1:60), легко розчинний у киплячій воді (1:2), малорозчинний в етанолі та етері

(1:100). Введення цього активного інгредієнту у склад гелю, підвищує його проникність крізь епідермальний бар'єр.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ I

1. За даними аналізу літератури, встановлено, що проблема набряків та гіперпігментації навколоочної зони є актуальною медико-соціальною проблемою, яка потребує розробки нових ефективних косметичних засобів.

2. Встановлено, що одним з найперспективніших засобів у цій галузі є ацетилтетрапептид-5, який привертає велику увагу завдяки своїм унікальним хімічним та фармакологічним властивостям.

3. Наведено хімічні та фармакологічні властивості кофеїну, його вплив на організм людини та механізм дії.

РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розробка косметологічної форми гелю для усунення темних кіл під очима потребує проведення фізико-хімічних та технологічних досліджень. Шкіра навколо очей у 6 разів тонша у порівнянні із щокми, чутлива та схильна до пересихання, тому усі компоненти мають бути фармакологічно безпечними та хімічно сумісними. Дотримання цих параметрів дозволяє обґрунтувати вибір допоміжних речовин, забезпечити оптимальні умови зберігання та спрогнозувати стабільність засобу під час застосування.

2.1. Об'єкти дослідження

Ацетилтетрапептид-5. Acetyltetrapeptide-5.

Опис: Білий кристалічний порошок, без запаху, утворює прозорий розчин. Молекулярна маса – 492,5 г/моль. Активний фармацевтичний інгредієнт з протинабряковим та антиглікаційним ефектами, покращує мікроциркуляцію регіональної шкіри та осмотичний тиск рідини. Оптимальний рівень рН 3.0-6.0. Рекомендована концентрація розчину “Eyeseryl”, що містить 0,1% ацетилтетрапептиду-5 – 1-10%. Концентрований розчин розчинний у воді, готовій фазі, теплій емульсії до 40°C.

Умови зберігання: прохолодне темне місце, при температурі від 2 °C до 8 °C

Кофеїн. Caffeine.

Опис: Білий кристалічний порошок, без запаху, утворює прозорий розчин. Молекулярна маса – 194,19 г/моль. Оптимальний рівень рН – 3.0-6.0. Володіє антиоксидантним ефектом, сприяє утворенню колагену, за рахунок зниження рівню матричних металопротеїназ запобігає фотостарінню, яке спричинено ультрафіолетовим випромінюванням. Рекомендована концентрація у засобах для догляду за шкірою навколо очей 0.5-1.0%. Погано розчинний у холодній воді (1:60), легко - в гарячій (1:2), важкорозчинний в 96% етанолі (1:50).

Умови зберігання: у щільно закупореній тарі в сухому прохолодному місці.

Олійний розчин вітаміну Е. Tocopheroli acetat.

Опис: Світло-жовта прозора в'язка масляниста рідина зі слабким запахом. На світлі окислюється та темнішає. Практично не розчинний у воді, розчинний у етанолі (96%), дуже легко розчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні та рослинних оліях. Володіє антиоксидантним ефектом, сприяє пом'якшенню та зволоженню шкіри, захищає її від ультрафіолетового випромінювання. Оптимальний рівень рН до 7.0, лужне середовище може призвести до швидкого окиснення.

Умови зберігання: У герметично закритому, максимально заповненому контейнері з темного скла у прохолодному та захищеному від світла місці.

Гліцерин. Glycerolum.

Опис: В'язка, масляниста на дотик, прозора рідина без кольору або майже безбарвна. Молекулярна маса – 92,09 г/моль. Добре змішується з водою та 96% спиртом, слабо розчиняється в ацетоні, майже не розчиняється у жирних та ефірних оліях. Оптимальний рН – 5,0–7,0. Рекомендована концентрація для зволоження шкіри без липкості – 5%. У невеликих концентраціях, до 5% зволожує та пом'якшує шкіру без ефекту липкості, у великих (понад 30%) навпаки висушує.

Умови зберігання: Щільно закритий контейнер, температура 5–25 °С.

Твін-80. Polysorbatum-80.

Опис: Суміш часткових ефірів жирних кислот (переважно олеїнової), сорбіту та ангідриду. Молекулярна маса – 1310 г/моль. Емульгуючий компонент, дозволяє рівномірно розподілити та стабілізувати гідрофобні компоненти в продуктах на водній основі. Розчинний у воді, безводному етанолі та метанолі, майже не розчинний у жирних оліях і рідкому парафіні. Оптимальний рН – 5,0–6,0. Рекомендована концентрація для ефективного емульгування гідрофобних компонентів, таких як олійний розчин вітаміну Е, у водних середовищах – 1–5%.

Умови зберігання: Щільно закритий контейнер, захищене від світла місце, температура до 30 °С.

Еуксил (Ethylhexylglycerin, Phenoxyethanol).

Опис: Розчин від слабо жовтого до насичено жовтого кольору. Розчинний у воді та олії, термостабільний, сумісний з аніонними неіоногенними ПАР. Комплексний консервант із широким спектром дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів та плісняви. Не містить парабенів і формальдегіду. Робочий рН – 3.0 - 6.0, але зберігає ефективність до 12.0 рН. Оптимальна концентрація 0.5-1.0%.

Умови зберігання: У темному сухому місці за кімнатної температури в щільно закритій упаковці.

Ксантанова камедь. Xanthan Gum.

Опис: природний високомолекулярний полісахарид, до складу якого входять гексозні компоненти – D-глюкоза і D-маноза, а також D-глюкуронова кислота. Має вигляд сипучого порошку світло-кремового або білого кольору, без характерного запаху. Значення рН у межах 6,0–8,0; у спиртах і органічних розчинниках (зокрема етері) практично не розчиняється, проте легко розчиняється у воді незалежно від її температури. Рекомендована концентрація гелеутворювача 0,1 – 1%. Забезпечує формування стабільних гелів з високим рівнем в'язкості, що демонструють стійкість до впливу температурних коливань, зміни кислотності та ферментативного розщеплення. Умови зберігання: в щільно закритих контейнерах, у сухому та прохолодному місці до 25 °С.

Сополімер акрилатів натрію (і) лецитину. Sodium Acrylates Copolymer, Lecithin. "Lecigel"

Сополімер акрилатів натрію є синтетичним полімером на основі акрилової кислоти, модифікованим натрієвою сіллю. Виконує функції плівкоутворювача, стабілізатора текстури та загущувача у косметичних композиціях. Лецитин, у свою чергу, є природним фосфоліпідним комплексом, що містить фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин і фосфатидилінозитол, а також домішки у вигляді тригліцеридів, жирних кислот і вуглеводів. Виділяється з нерафінованої

рослинної олії та характеризується високою біосумісністю. Поєднання цих двох компонентів дало змогу створити інноваційний гелеутворювач з додатковими емульгуючими властивостями. “Lecigel” формує легкі, стабільні гелеві структури, які не залишають жирної плівки або липкості на шкірі, а також забезпечують приємні сенсорні відчуття при нанесенні.

Опис: сипкий порошок молочно-білого кольору, без запаху. Готові гелеві форми стабільні в діапазоні pH 4,0–8,0, демонструють сумісність з етанолом до 50% і здатні емульгувати до 20% маси олійної фази. Рекомендована концентрація у косметичних рецептурах як основного гелеутворювача — від 0,5 до 2,0%.

Умови зберігання: в герметично закритих контейнерах у сухому, захищеному від вологи приміщенні при температурі не вище 25 °C.

Камедь акації сенегальської та ксантанова камедь. Acacia Senegal Gum, Xanthan Gum. “Solagum AX”

Опис: полімер природного походження який поєднує у своєму складі дві камеді: ксантанову та акації. Сипкий порошок білого або злегка жовтуватого відтінку, без вираженого запаху. Добре диспергується як у холодній, так і в гарячій воді, а також у масляному середовищі, швидше за чисту ксантанову камедь. Не потребує попередньої нейтралізації. Сумісний з широким спектром косметичних компонентів: електролітами, ПАРами, мінеральними УФ-фільтрами та гідрофільними пігментами. Здатен формувати різні консистенції — від рідких емульсій до гелеподібних систем середньої в'язкості. Стабільний у широкому діапазоні кислотності — від pH 3,0 до 12,0. Рекомендована концентрація складає 0,3 – 3 %.

Умови зберігання: в герметично закритих контейнерах у сухому, захищеному від вологи приміщенні при температурі до 30 °C.

Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ). Hydroxyethylcellulose

Опис: напівсинтетичним полімер, білого кольору, без запаху та смаку. Добре розчиненняється у холодній або теплій воді з утворенням стабільного однорідного гелю. Також розчиняється в ефірі, тоді як в ацетоні, спиртах,

толуолі та інших типових органічних розчинниках практично не розчиняється. У полярних органічних рідинах здатен набрякати або частково розчинятись. Оптимальна концентрація 1,0 % - 2,5 %. Найкраща стабільність полімерного гідрозолу спостерігається в межах рН 2,0–12,0. При перевищенні цього діапазону можливе окислення речовини.

Умови зберігання: в герметично закритій тарі, у сухому та темному місці при температурі до 30 °С.

2.2. Методи дослідження

Біофармацевтичні дослідження. З метою вибору оптимальної основи косметичного засобу було проведено біофармацевтичні дослідження з вивільнення АФІ. Для дослідження «in-vitro» методом агарових пластин використовували 2 % агаровий гель, приготований на стандартному розчиннику (натрію хлориду – 8,9; калію хлориду – 0,3; кальцію хлориду – 0,33; води очищеної – до 1000 мл). Теплий розчин агару поділяли на дві частини: в першу додавали Біуретовий реактив (отриманий шляхом змішування 0,75 г $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ і 3,0 г калій-натрій виннокислого $\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ з 250 мл H_2O , потім 150 мл 10 % NaOH і 1,0 г KI . Загальний об'єм доведений дистильованою водою до 1 л), що реагує з ацетилтетрапептидом-5 з утворенням хелатного комплексу фіолетового забарвлення. В другу частину вводили розчин калій йодиду йодований у присутності кислоти хлористоводневої розведеної, який вступає у взаємодію з кофеїном, утворюючи коричневий осад ($\text{кофеїн} \cdot \text{I}_4 \cdot \text{HI}$), який розчиняється при нейтралізації розчином натрій гідроксиду розведеним.

Після застигання агару розміщували металічні циліндри ($d = 8 \text{ мм}$) та заливали другий шар агарового гелю. Циліндри виймали після застигання агару, а в утворені лунки вносили наважки зразків гелю та крему по 1,0 г. Готову систему витримували в термостаті при 37 °С протягом 12 годин і за допомогою штангенциркулю вимірювали середнє значення діаметра

забарвлених зон навколо кожної лунки. За їхнім радіусом оцінювали ступінь вивільнення досліджуваних сполук.

Для вибору гелеутворювачів та АФІ використовували сучасні методи: пошук інформації, аналіз наукової літератури, експериментальні дослідження. Концентрацію діючої речовини встановлювали на основі узагальнених даних літератури та рекомендацій виробників.

Контроль якості експериментальних зразків гелів проводили відповідно до методик, наведених у ДФУ І вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», додатково використовували деякі методики, наведені у СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні» [2].

Сенсорні характеристики гелевих зразків досліджували шляхом опитування добровольців які оцінювали їх за шкалою від 1 до 10 за наступними показниками: зовнішній вигляд, однорідність, швидкість розподілу по шкірі, запах та комфортне відчуття на шкірі.

Для визначення фізичної стабільності гелі з ацетилтетрапептидом-5 та кофеїном були асептично відібрані та поміщені у стерильні полімерні контейнери, призначені для лабораторного збору біологічних рідин, при температурах (8-15)°C та (15-25)°C. Дослідження проводили на трьох серіях зразка. Оцінка стабільності однієї з серій гелів проводилася безпосередньо після їх виготовлення, а також з інтервалом у 7 днів протягом 28 днів, відповідно до наступних параметрів: зовнішній вигляд, колір, запах, колоїдна та термостабільність, рівень рН, маса вмісту контейнерів.

Значення рН зразків визначали потенціометричним методом на універсальному іонімірі ЕВ-74 (Україна). Вимірювання ґрунтується на методі іонометрії із застосуванням скляного мембранного електрода, чутливого до концентрації йонів гідрогену. Порівняно з індикаторними методами, потенціометричне визначення рН має низку переваг, зокрема високу точність (до $\pm 0,01$ – $0,04$ одиниць рН), незалежність від кольору розчину або наявності окисників і відновників.

Перед вимірюванням скляний електрод витримували у дистильованій воді 24 години, а хлоросрібний — заповнили насиченим розчином калію хлориду. Для калібрування приладу використовували стандартні буферні розчини з рН 1,68; 9,18; 4,01. У потенціометричну комірку по чергово вводили буферні розчини та калібрували шкалу приладу до тих пір, поки показники не відрізнялись від еталонного значення на величину $\pm 0,04$ одиниці. Після цього перевіряють шкалу приладу за буферним розчином з рН = 4,01.

Після завершення калібрування переходили до вимірювання рН досліджуваного зразка гелю. Для цього робили 1% розчин гелю у дистильованій воді, вводили у потенціометричну комірку, прилад переводили у режим вимірювання рН/рХ, після чого фіксували значення рН, відображене на шкалі.

Оцінку реологічних властивостей гелів проводили на віскозиметрі Rheomat-30, обладнаному ротаційним адаптером з коаксіальними циліндрами відповідно до стандарту ISO 3219. Дослідження проводили в діапазоні швидкостей зсуву від 8,35 до 97,3 с^{-1} при температурних значеннях від 18 до 50 °С.

Для проведення вимірювань була задіяна система MS-14, що включала шпindel' діаметром 14 мм та камеру з діаметром 20 мм і загальним робочим об'ємом 8 см^3 . Контроль необхідної температури здійснювався за допомогою ультратермостата MLW типу UN-8, оснащеного спеціальною пластиковою циркуляційною коміркою. У якості теплоносія використовувалася демінералізована вода, що забезпечувала рівномірний розподіл температури в системі.

Перед початком проведення експерименту прилад проходив попереднє нагрівання протягом щонайменше 20 хвилин. Після цього певний об'єм гелю, відміряний дозатором, поміщали у зовнішній циліндр і фіксували в робочому положенні. Під час запуску внутрішній циліндр починав обертатися, а процес вимірювань тривав до досягнення стабільності показників вторинного приладу, що фіксував кут α відносного зсуву внутрішнього і зовнішнього

циліндрів. Послідовне збільшення швидкості зсуву давало змогу отримати відповідні дані щодо реологічних властивостей гелю.

Характеристики в'язкості гелю η (Па·с) визначали шляхом відношення напруження зсуву до відповідної швидкості зсуву:

$$\eta = \frac{\tau}{D_r};$$

де D_r – швидкість зсуву (с^{-1}), а τ – напруження зсуву (Па), що обчислювали за формулою:

$$\tau = \tau_r \cdot \alpha,$$

де τ_r – константа пристрою, Па ($\tau_r = 6,378$ Па), а α – показ шкали приладу [2].

Для якісного та кількісного визначення АФІ у готових гелевих композиціях були проведені хімічні реакції, затверджені Державною Фармакопеею України [3].

Пептидні зв'язки ацетилтетрапептиду-5 визначали за допомогою свіжеперегнаного біуретового реактиву, утворювався синьо-фіолетовий хелатний комплекс. Для ідентифікації α -NH₂-групи використовували реакцію з нінгідрином, в результаті спостерігали забарвлення розчину у рожево-фіолетовий колір. Кількісне визначення пептиду проводили за допомогою біуретового реактиву, калібрувальним методом. Для цього готували калібрувальні проби, кожне вимірювання проводили тричі. Контрольний зразок замість розчину пептиду містив дистильовану воду. До 1,0 мл кожного калібрувального розчину додавали 4,0 мл біуретового реагенту, перемішували. Залишали проби на 30 хв при кімнатній температурі. Далі вимірювали оптичну щільність при 540 нм в 5-мм кюветах проти контрольного зразка і будували графік калібрувальної кривої.

Кофеїн, як алкалоїд, ідентифікували реакцією з розчином калію йодиду йодованим в присутності кислоти хлористоводневої розведеної – утворювався коричневий осад, який розчинявся при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним. Додатково проводили кольорову реакцію з п-диметиламінобензальдегідом в кислоті сульфатній концентрованій, в результаті якої спостерігали утворення інтенсивне синього забарвлення.

Кількісне визначення проводили за допомогою інфрачервоного спектрофотометра, результати звіряли з ІЧ-спектром фармакопейного стандартного зразка кофеїну.

З метою підтвердження мікробіологічної чистоти гелю та ефективності обраного консерванта нами були проведені дослідження згідно з ДФУ 2.0 п. 5.1.4, в асептичних умовах [3]. Відповідно до цієї нормативної статті, для нестерильних лікарських форм місцевого застосування встановлено наступні граничні значення: загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 100 КУО на г/мл, дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – не більше 10 КУО/г або мл. Також не допускається наявність *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Кількісне визначення мікроорганізмів проводили відповідно до 2.6.12, 2.6.13 пунктів ДФУ 2.0 [3], для цього використовували наступні поживні середовища: соєво – казеїновий бульйон (підготовка тест штамів бактерій, визначення ТАМС), Сабуро-декстрозний бульйон (підготовка тест штамів грибів, визначення ТУМС), манітно-сольовий агар (виявлення мікроорганізмів роду *Staphylococcus aureus*), цетримідний агар (виявлення *Pseudomonas aeruginosa*).

На отриманих результатах визначали загальне число життєздатних клітин та порівнювали з результатами на контрольних висіваннях. З розрахованих даних визначали *відносне стандартне відхилення (RSD)*:

$$RSD = \frac{\sqrt{\sum (N_i - N_{\text{середнє}})^2}}{N_{\text{середнє}}^2 \cdot (n - 1)}$$

де N_i – досліджувана чашка Петрі;

$N_{\text{середнє}} = \sum N_i / n$, середнє значення числа КУО на двох паралельних чашках Петрі;

N – кількість паралельних чашок Петрі.

Відносне стандартне відхилення (RSD) має відповідати заданим межам.

Щоб підтвердити присутність або відсутність конкретного мікроорганізму в об'ємі зразка розраховували *коефіцієнт придатності*, $K \geq 50\%$, за формулою:

$$K = \frac{\text{КУО, одержане з дослідним зразком}}{\text{КУО, одержане з позитивним зразком}} \cdot 100\%$$

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ II

1. Охарактеризовано методи дослідження, які використовуються при розробці складу гелів.
2. Обрано і обґрунтовано склад гелю з ацетилтетрапептидом-5 для усунення гіперпігментації під очима.

РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ГЕЛЮ ДЛЯ УСУНЕННЯ НАБРЯКУ ТА ГІПЕРПІГМЕНТАЦІЇ ПЕРИОРБІТАЛЬНОЇ ЗОНИ

3.1. Маркетингові дослідження номенклатури засобів догляду за периорбітальною зоною

Для регулювання проблеми гіперпігментації периорбітальної зони застосовують засоби таких активних інгредієнтів, як: ретиноїди (ретинальдегід, ретинол) пептиди (синтетичного та рослинного походження), алкалоїди (кофеїн, теофілін, теобромін), флаваноїди (троксерутин, кверцетин), антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферол, коензим Q10), рослинні олії (мигдальна, персикова олії, олія зародків пшениці), світлофільтри (оксид цинку, діоксид титану, авобензон, октокрилен) та їхні комбінації.

Для аналізу фармацевтичного ринку засобів для догляду за шкірою на основі пептидів були використані інформаційні джерела, доступні в мережі Інтернет, зокрема сайти виробників, пошукові системи (Моріон, Tabletki.ua), сайти аптечних мереж (Аптека 911, Аптека Доброго Дня), що дозволило отримати актуальну та всебічну інформацію для дослідження.

Проведений аналіз дозволив встановити, що найбільш поширеними формами випуску косметичних засобів на основі пептидів є: креми, гелі, сироватки, патчі, маски (рис.3.1.).

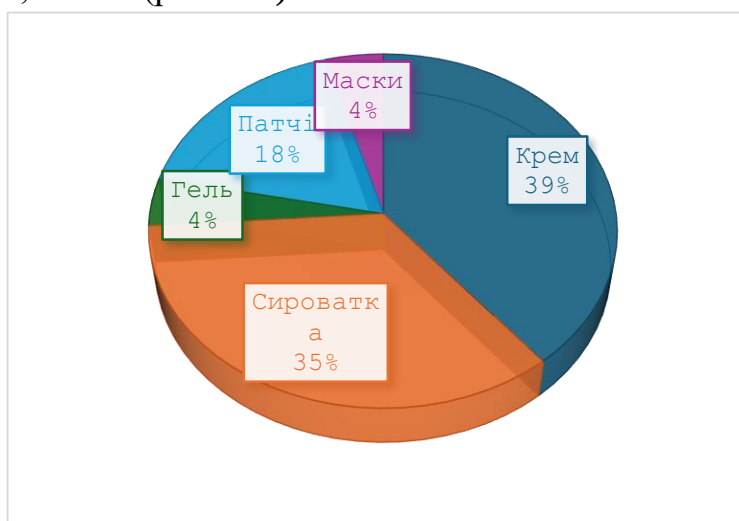


Рис. 3.1. Аналіз ринку засобів на основі пептидів за формою випуску.

За даними діаграми див. рис. 3.1. визначили, що найбільша частка засобів належить до кремів (39%), та сироваток (35%), у той час як інші форми такі, як патчі (18%), гель (4%), та маски (4%) займають значно меншу частку.

Подальшим етапом наших досліджень було формування списку косметичних засобів для догляду за периорбітальною зоною на основі асортименту аптек та спеціалізованих косметичних магазинів. Було досліджено 32 косметичних засоби, що представлені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

**Засоби на основі пептидів
для догляду за периорбітальною зоною обличчя**

Назва	Активні діючі речовини	Торгова марка, країна виробник; Форма випуску	Задекларований ефект
Eye cream Collistar Pure Actives Eye Contour Hyaluronic Acid + Peptides	Acetyl tetrapeptide-5, Acetyl hexapeptide-8	Collistar, Італія; Крем	Розгладження зморшок, зволоження, усунення набряку та пігментації
Uplift Eye Gel	Acetyl Tetrapeptide-5, Myristoyl Tripeptide-31	HydroPeptide, США; Гель	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Healing Renew Eye Patches	Acetyl tetrapeptide-5, palmitoyl tripeptide-1,7	Rejuran, Південна Корея; Патчі	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації

Продовження таблиці 3.1.

Ilumina-Eye Brightening Eye Cream	Acetyl Tetrapeptide-5	Babaria, Іспанія; Крем	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Multi-Peptide Eye Serum	Palmitoyl Tripeptide-38, Acetyl Tetrapeptide-5, Myristoyl Nonapeptide-3, Caffeine	The Ordinary, Канада; Сироватка	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Крем Numee (Нуми) 1UP для шкіри навколо очей з пептидами гінкго білоба	Acetyl Tetrapeptide-5, Palmitoyl Tripeptide-38	Numee, Іспанія; Крем	Розгладження зморшок, зволоження, усунення набряку та пігментації
Eye Cream Eyeseryl, 30 мл	Eyeseryl Peptide, Vitamin A	Bipolab, Франція; Крем	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Eyeseryl Solution B	Acetyl Tetrapeptide-5	Lipotec, Іспанія; Крем	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Pro-SQUALANE eye serum New EYESERYL	Acetyl Tetrapeptide-5	HOLLYSKIN, Україна; Сироватка	Розгладження зморшок, усунення

Продовження таблиці 3.1.

			набряку та пігментації
Platinum Wrinkle Peptide Serum	Acetyl Hexapeptide-8	Metacos, Південна Корея; Сироватка	Розгладження зморшок, зволоження
Ten Revolution Real Eye Cream For Face	Колагенові пептиди Рослинні пептиди Модифіковані пептиди Поліпептиди та олігопептиди Мінеральні комплекси Інші пептиди	АНС, Південна Корея; Крем	Розгладження зморшок, зволоження
Active Peptide Rejuvenating & Brightening Eye Cream	Acetyl tetrapeptide-5, Tripeptide-10.	QBEKA, Китай; Крем	Зволоження, усунення набряку та пігментації
Vital Eyes	Caffeine, Pentapeptide-18, Acetyl Hexapeptide-8	Hydropeptide, США; Сироватка	Зволоження, усунення набряків та пігментації
Eyelift Peptides Age-Defying Firming Gel	Palmitoyl Tetrapeptide-7,	Medik 8, Англія; Гель	Зволоження, усунення набряку та пігментації

	Palmitoyl Tripeptide-1		
Bio Intensive K Cream	Acetyl Hexapeptide-8,1,38, Acetyl Tetrapeptide-2,3,5,9,11, Acetyl Octapeptide-3, Tetrapeptide-21,30 Palmitoyl Pentapeptide-4, Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Tripeptide-1,5, Hexapeptide-2,9,10,11, Tripeptide-1,29, Pentapeptide-3, Dipetide-2 Biotinoyl Tripeptide-1 Copper Tripeptide-1	USOLAB, Південна Корея; Крем	Ранозагоювальна, зменшення гіперемії та гематом
Vegan Collagen Eye Serum	Tripeptide-1, Palmitoyl Pentapeptide-4, Hexapeptide-9, Copper Tripeptide-1, Acetyl Hexapeptide-8	Axis-Y, Південна Корея; Сироватка	Розгладження зморшок, зволоження, усунення набряку та пігментації

Продовження таблиці 3.1.

Revive Eye Serum - Ginseng + Retinal	Palmitoyl tripeptide-5	Beauty of Joseon, Південна Корея; Сироватка	Розгладження зморшок, зволоження, усунення пігментації
Resveratrol-Lift Гель-крем для контура навколо точей з пептидами	Acetyl dipeptide-1 cetyl ester, hexapeptide-40 sh-polypeptide-47	Caudalie, Франція; Гель-крем	Розгладження зморшок, зволоження, усунення набряків
Complex Eye Serum	Palmitoyl Tetrapeptide	APIS Professional, Польща; Сироватка	Розгладження зморшок, усунення набряку та пігментації
Peptide 9 Hyaluronic Volumy Eye Cream	Palmitoyl tripeptide-5,1, palmitoyl tetrapeptide-7, acetyl hexapeptide-8, copper tripeptide-1, palmitoyl	Medi Peel, Південна Корея; Крем	Розгладження зморшок, ліфтинг-ефект, зволоження, усунення набряку та
Wonder Releaf Centella Eye Cream	Palmitoyl Dipeptide-10, Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Tripeptide-1, Palmitoyl Hexapeptide-12	Purito SEOUL, Південна Корея; Крем	Ліфтинг-ефект, зволоження, регенерація

Black Tea Time Reverse Eye Cream	Water, Glycerin, Copper Tripeptide-1, Acetyl Hexapeptide-8, Carbomer	Puunkang Yul, Південна Корея; Крем	Розгладження зморшок, зволоження, регенерація
Capsule Tone-Up Eye Cream	Copper Tripeptide-1, SH-oligopeptide-1	CUSKIN DR. SOLUTION, Південна Корея; Крем	Розгладження зморшок, зволоження, усунення пігментації, регенерація
Vitamin U Eye Cream	Hexapeptide-9,11 Palmitoyl Pentapeptide-4,1 Tripeptide-1, Copper Tripeptide-1	CUSKIN, Південна Корея; Крем	Ліфтинг-ефект, розгладження зморшок, зволоження, усунення пігментації
Owel Multi-Peptide Eye Cream	Coffee, Acetyl Hexapeptide-8, Dipeptide	HoliFrog, США; Крем	Розгладження зморшок, зволоження
Seaweed Peptide Eye Gel	Tripeptide-29	Q+A, Англія; Гель	Зволоження, заспокоєння, усунення набряків
MGF Peptide Eye Cream	Hexapeptide-44, sh-Oligopeptide-1; sh-Polypeptide-1,16, 4, Copper Tripeptide-1	Bueno, Південна Корея; Крем	Регенерація, зволоження, усунення

Продовження таблиці 3.1.

			набряків та пігментації
Крем навколо очей "З пептидами"	пептидний комплекс Idealift	Dushka, Україна; Крем	Ліфтинг-ефект, зволоження
Peptide Bor-Tox Eye Cream	Acetyl Hexapeptide-8, Copper Tripeptide-1, Palmitoyl Pentapeptide-4, Tripeptide-1, Palmitoyl Tripeptide-1,5, Hexa Peptide-9, Nonapeptide-1, Palmitoyl Tetrapeptide-7	Medi-Peel, Південна Корея; Крем	Поживна, Розгладження зморшок, усунення набряків та пігментації,
Advanced Snail Peptide Eye Cream	Copper Tripeptide-1, Acetyl Hexapeptide-8, Palmitoyl Pentapeptide-4, Palmitoyl Tripeptide-1, Palmitoyl Tetrapeptide-7	Cosrx, Південна Корея; Крем	Ліфтинг-ефект, поживна, усунення набряків та пігментації.

Advanced Treatment	Eye	SH-Oligopeptide-1,2 SH-Polypeptide-1,9,11 Retinol	Theramid, Іспанія; Крем	Розгладження зморшок, зволоження
Melanon Cream	X	Acetyl Hexapeptide-8, Caprboyl Tripeptide-1, Hexapeptide-9, Acetyl Octapeptide-3, Palmitoyl Hexapeptide-12	Medi-Peel, Південна Корея; Крем	Розгладження зморшок, поживна, усунення пігментації

Проведене дослідження свідчить про те, що косметичні засоби на основі пептидів для догляду за периорбітальною зоною представлені різними формами: креми, гелі, крем-гелі, сироватки, патчі (рис.3.2.).

За даними діаграми див. рис. 3.2 встановлено, що косметична форма крем (65%) домінує над іншими, у той час як інші форми, такі як сироватка (19%), гель (10%), крем-гель (3%) та патчі (3%), займають значно меншу частку, що свідчить про перевагу універсальності крему в догляді за периорбітальною зоною.

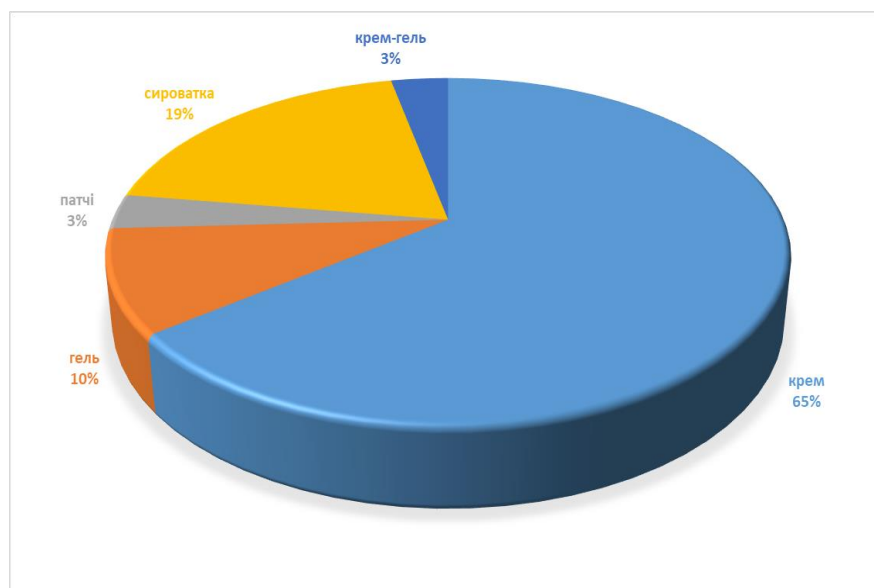


Рис. 3.2. Аналіз форм випуску косметичних засобів для догляду за периорбітальною зоною

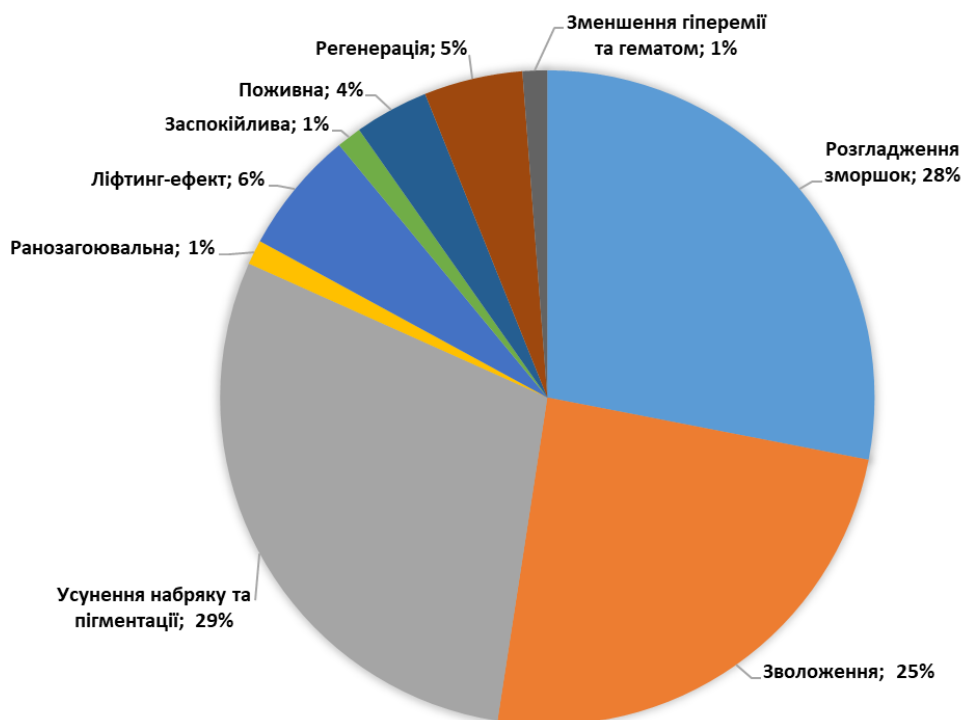


Рис. 3.3. Задекларована дія лікувально-косметичних засобів

Таким чином, встановлено, що основною метою створення косметичних засобів даного напрямку є вирішення проблем із пігментацією, зморшками та зволоженням шкіри, решта ефектів мають більш вузьке застосування.

На основі проведеного аналізу частоти використання пептидів у косметичних продуктах було виділено п'ять пептидів, які зустрічаються найчастіше: Acetyl tetrapeptide – 5, Acetyl Hexapeptide – 8, Copper Tripeptide-1, Tripeptide-1, Palmitoyl Pentapeptide-4. Усі вони спрямовані на антивіковий догляд, регенерацію тканин і боротьбу з наслідками стресу та зовнішніх впливів.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що лідером з виробництва досліджувальних засобів є Південна Корея (44%). Інші країни виробники – Іспанія (13%), США (10%), Франція (7%), Україна (7%), Англія (7%), Китай (3%), Польща (3%), Канада (3%), Італія (3%) займають відносно малу частку ринку. Частка української продукції складає 7% від усієї долі. Тобто, усього два вітчизняних виробника пропонують косметичну форму на основі пептидів для догляду за периорбітальною зоною обличчя.

Досліджений асортимент сформовано на ринку України десятима країнами-виробниками (рис. 3.4.).

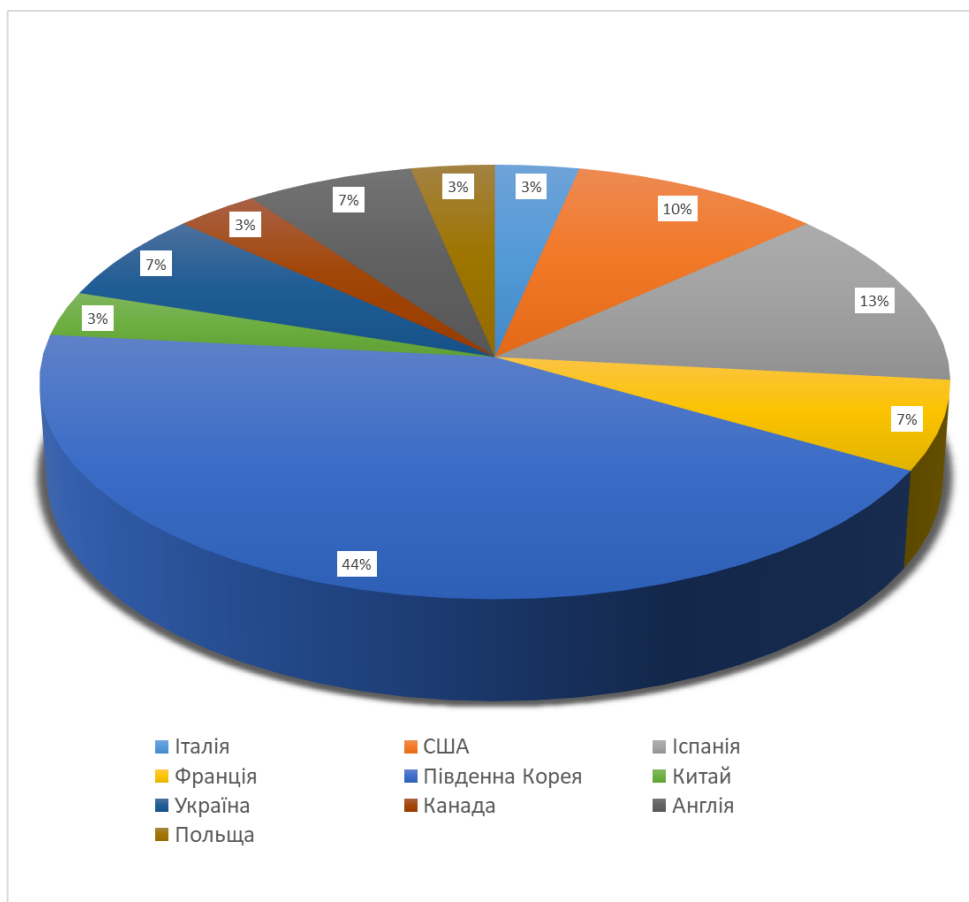


Рис. 3.4. Географічний розподіл виробників косметичних засобів

3.2. Обґрунтування вибору гелевої форми

Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), обрані для догляду за периорбітальною зоною шкіри обличчя, мають переважно гідрофільну природу, що обумовило вибір м'якої форми випуску серед тих дисперсних систем, які мають водну фазу – емульсії або розчину високомолекулярних сполук (ВМС) – гелю. Відомо, що основи м'яких лікарських форм мають багато спільних якостей, які вигідно вирізняють їх на фоні інших лікарських форм: зручність нанесення, рівномірність розподілу, пролонгація ефекту, здатність долати епідермальний бар'єр. Емульсія типу олія у воді та гель є оптимальними формами, які найкраще вивільняють речовини гідрофільної природи в тканини шкіри. Тому важливим кроком у нашому дослідженні було обрання оптимальної основи для вивільнення пептиду Eyeseryl та кофеїну.

Для вибору оптимальної основи косметичного засобу було проведено біофармацевтичні дослідження з вивільнення АФІ з експериментальних зразків у формі гелю на основі 2 % сополімеру акрилату натрію та лецитину «Lecigel», а також у формі емульсії типу олія/вода з масовою часткою олійної фази 10 % методом «дифузії в агар».

Для дослідження «in-vitro» методом агарових пластин використовували 2 % агаровий гель, технологія та склад якого описані в розділі 2. Після застигання агару в утворені лунки вносили по 1,0 г наважки зразків гелю та крему. Готову систему витримували в термостаті при 37 °C протягом 12 годин і далі вимірювали середнє значення діаметра забарвлених зон навколо кожної лунки, що дозволило оцінити ступінь вивільнення досліджуваних сполук.

Результати вивільнення АФІ з гелю та крему відображають діаграми, наведені на рис. 3.5., рис. 3.6.

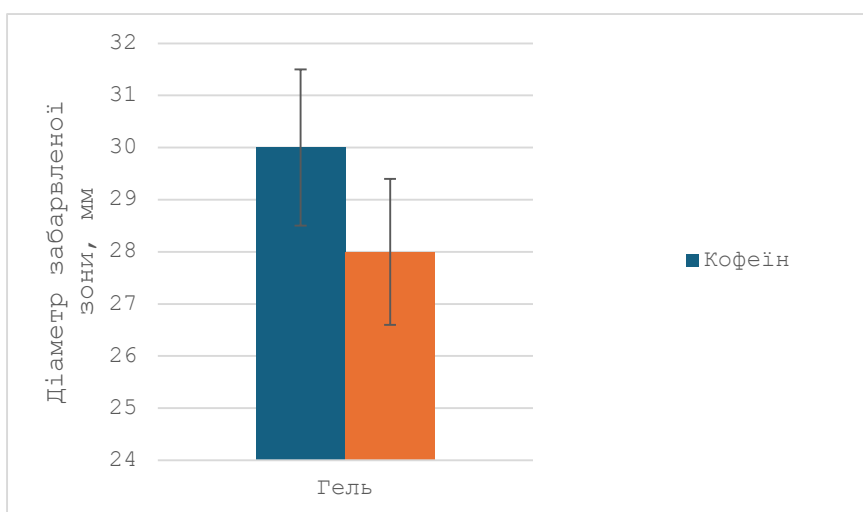


Рис. 3.5. Дослідження вивільнення АФІ з гелевої форми

Отримані дані дозволили встановити, що процес вивільнення пептиду Eyeseryl та кофеїну спостерігається для обох зразків вивчених складів, про що свідчили забарвлені зони навколо кожної лунки. Проте слід визнати, що метод дослідження «in-vitro» на агарових пластинах дозволив встановити максимальний ступінь вивільнення кофеїну та ацетилтетрапептиду-5 із гелевої форми на основі гелеутворювача «Lecigel», тоді для емульсійної основи

встановили нижчі значення АФІ. Проведені дослідження дають підстави вважати гелеву форму оптимальною для розробки косметичного засобу.

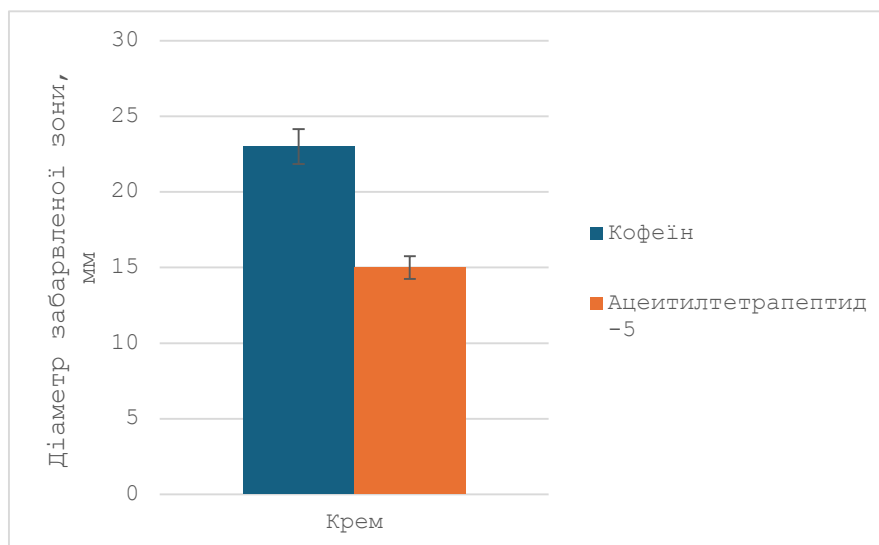


Рис. 3.6. Дослідження вивільнення АФІ з форми крем

3.3. Обґрунтування складу гелю для усунення набряку та гіперпїгментації периорбітальної зони

У ході виконання роботи було обрано та досліджено фізико-хімічні властивості компонентів складу: ацетилтетрапептиду-5 “Eyeseryl” (Lipotec, Іспанія), кофеїну (Foodchem, Китай), гліцерину (Краса та здоров’я, Україна), полісорбатау-80 (Тому.М, Індія), консерванту еуксил “EUXYL” (Ashland, Німеччина), олійного розчину вітаміну Е (BASF, Німеччина), ксантанової камеді (BASF, Німеччина), сополімеру акрилатів натрію (і) лецитину, «Lecigel» (Lucas Meyer, Франція), камеді акації сенегальської та ксантанової камеді «Solagum AX» (Seppic, Франція), гідроксиетилцелюлози (HEC, Ashland, США).

Ацетилтетрапептид-5 використали як АФІ, що має протинабряковий та антиглікаційний ефекти, покращує мікроциркуляцію регіональної шкіри та осмотичний тиск рідини. Концентрацію Ацетилтетрапептиду-5 обирали, керуючись рекомендаціями виробника – 1-10 %.

Кофеїн обрали через наявність в літературних джерелах даних про його виражений антиоксидантний ефект, здатність сприяти утворенню колагену за

рахунок зниження рівня матриксних металопротеїназ, запобіганню фотостарінню, спричиненому дією ультрафіолетового випромінювання.

Олійний розчин вітаміну E окрім антиоксидантного ефекту, що створить синергію кофеїну, здатен також пом'якшувати та зволожувати шкіру, захищати її від ультрафіолетового випромінювання.

Гліцерин в рекомендованій концентрації 5 % сприяє зволоженню шкіри без липкості.

Полісорбат-80 використали як емульгатор, що дозволяє рівномірно розподілити та стабілізувати гідрофобні компоненти в продуктах на водній основі.

Еуксил використали як комплексний консервант із широким спектром дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів та плісняви.

Наступним етапом було обґрунтування вибору гелеутворювача. Для вибору гелеутворювачів, як і для АФІ, використовували методи інформаційного пошуку, аналізу літературних даних та технологічних досліджень. Концентрацію АФІ встановлювали відповідно до рекомендацій літератури та інформації виробника.

Ксантанова камедь була обрана через здатність утворювати стабільні гелі з високими значеннями структурної в'язкості при низьких концентраціях з високою пластичністю. Гелі на основі ксантанової камеді стабільні при замороженні та розмороженні; стійкі до зміни рівня рН, до ферментативного розпаду. Рекомендована концентрація гелеутворювача 0,1 – 1%. Гелі на основі ксантану легко наносяться на шкіру, утворюючи захисну плівку, яка забезпечує зволожувальну та вологоутримувальну дію. Ксантанова камедь є природним полімером, тому не викликає алергічних реакцій.

Сополімер акрилатів натрію (і) лецитину, "Lecigel" – гелеутворювач фосфоліпідної природи, який окрім гелеутворення, має емульгуючі властивості і створює стабільні легкі текстури без липкості та жирності. Основним його компонентом є фосфатидилхолін. Розчини *Lecigel* стабільні при широкому діапазоні рН 4,0 – 8,0 і здатні емульгувати до 20 % олійної фази.

Гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) є напівсинтетичним полімером, який тривалий час використовується у виробництві лікарських та косметичних засобів. ГЕЦ легко утворює гелі навіть без нагрівання водної фази шляхом інтенсивного перемішування. Розчини ГЕЦ стійкі до дії кислот, лугів, спирту. Рекомендована концентрація 1,0 % - 2,5 %.

Таким чином, склад експериментальних зразків гелів для усунення набряку та гіперпигментації периорбітальної зони мав наступний вигляд, наведений в табл. 3.2.

Таблиця 3.2.

Склад експериментальних зразків гелів

[illegible]

Полісорбат-80	1
Еуксил	0,5
Ефірна олія лаванди	0,1
Вода очищена	до 100

Експериментальні зразки гелів готували за температури 25 °С за загальноприйнятою технологією: до розрахованої кількості води додавали відважений гелеутворювач і перемішували за допомогою лабораторної магнітної мішалки зі швидкістю 60 об/хв до утворення гелю. Активні фармацевтичні інгредієнти поступово вводили до готового гелю: спочатку 1 % водний розчин ацетилтетрапептиду-5, після цього 1 % водний розчин кофеїну, далі вводили суміш олійного розчину вітаміну Е з гліцерином, емульговану полісорбатом-80, а наприкінці додавали ефірну олію лаванди.

3.4. Дослідження фізико-хімічних властивостей гелю

Для забезпечення стабільності та якості гелю в процесі зберігання та використання проводили дослідження на сумісність АФІ (1 % розчину ацетилтетрапептиду-5, 1 % розчину кофеїну, 1 % олійного розчину вітаміну Е) з гелеутворювачами: ксантановою камеддю, сополімером Lecigel, камеддю акації сенегальської та ксантановою камеддю, а також з гідроксиетилцелюлозою. Для цього на основі вказаних гелеутворювачів готували експериментальні зразки і вводили до них композицію з обраних АФІ, оцінювали якість зразків за показниками, регламентованими нормативними документами.

Контроль якості дослідних зразків гелів проводили згідно з методами, наведеними в Державній Фармацевтичній Фармакопеї України, І видання, розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», додатково використовували деякі методи, наведені в ДСТУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні», рН зразків визначали потенціометричним методом. Результати

дослідження показників якості експериментальних зразків гелів наведені в табл. 3.3.

Результати показали, що органолептичні властивості дослідних зразків є задовільними (див. табл. 3.3). рН знаходиться в межах допустимого діапазону. Нормальний рН шкіри людини становить 5,5, а для косметичних засобів він може коливатися від 5,5 до 7,0. Згідно з нормативами, максимальні допустимі значення рН: для кислотності — 5,0, для лужності — 9,0. Надто кисле або лужне середовище негативно впливає на шкіру, викликаючи її пересушування та ризик запалень. Дослідження також підтвердили стабільність зразків до температурних змін і центрифугування, що важливо для зберігання та тривалості використання засобу.

Таблиця 3.3.

Показники якості експериментальних зразків гелів

№	Органолептичні властивості			Фізико-хімічні властивості	
	Зовнішній вигляд	Колір	Запах	рН	Колоїдна та термостабільність
1-3	однорідна, слабков'язка, гелеподібна консистенція	безбарвний, прозорий	приємний, специфічний	$6,8 \pm 0,1$	стабільний
4-6	однорідна, слабков'язка, гелеподібна консистенція	молочно-білий	приємний, специфічний	$6,9 \pm 0,1$	стабільний
7-9	однорідна, слабков'язка, гелеподібна консистенція	білий	приємний, специфічний	$7,0 \pm 0,1$	стабільний

Важливою складовою фармацевтичної розробки будь-якого лікувально-косметичного засобу є його сенсорні характеристики: зовнішній вигляд, однорідність, швидкість розподілу по шкірі, запах та комфортне відчуття на шкірі. Дослідження та опитування проводили серед добровольців, результати відобразили на відповідних пелюсткових діаграмах (рис. 3.7.-3.15.).

Опис сенсорних властивостей гелевих зразків наведений в табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Сенсорні властивості гелевих зразків

<i>№ зр- зка</i>	<i>Сенсорні характеристики</i>
№ 1-2	Прозорий, слабов'язкий гелеподібний зразок, однорідний, приємний на дотик, швидко розподіляється на шкірі, час повного всмоктування до 3 хв, викликає приємні охолоджуючі відчуття, має приємний запах, залишає тонку плівку.
№ 3	Кристально-прозорий гелеподібний зразок, оптимальної консистенції, однорідний, швидко та легко всмоктується в шкіру до 3 хв, миттєво зволожує, приємний на дотик та запах, залишає тонку плівку.
№ 4	В'язкий зразок молочно-білого кольору, однорідної структури, час повного всмоктування 1-2 хв, зволожує шкіру та надає сяяння, має приємний запах
№ 5	Зразок щільної гелеподібної консистенції, слизький, молочно-білого кольору, час повного всмоктування 1-2 хв, зволожує шкіру та надає сяяння, має приємний запах
№ 6	Прозорий, слабов'язкий гелеподібний зразок білого кольору, однорідний, час повного всмоктування 4 хв, залишає тонку стягуючу плівку, має приємний запах
№ 7	В'язкий однорідний гелевий зразок білого кольору, слизький, повільно всмоктується протягом 4 хв, залишає тонку стягуючу плівку, має приємний запах

№ 8	Прозорий, слабов'язкий гелеподібний зразок, слизький, час повного всмоктування 1-2 хв, не залишає липкого шару, має приємний запах
№ 9	В'язкий прозорий однорідний гелевий зразок, час повного всмоктування 1-2 хв, не залишає липкого шару, має приємний запах

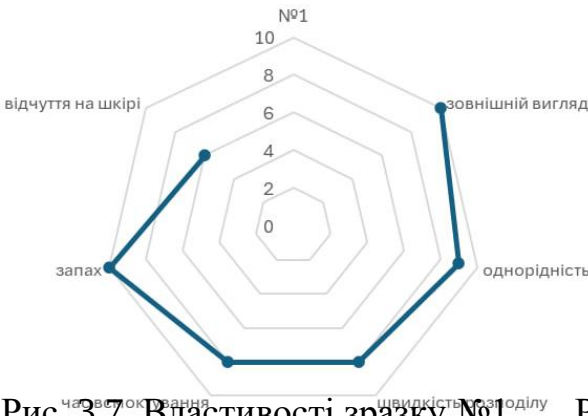


Рис. 3.7. Властивості зразку №1

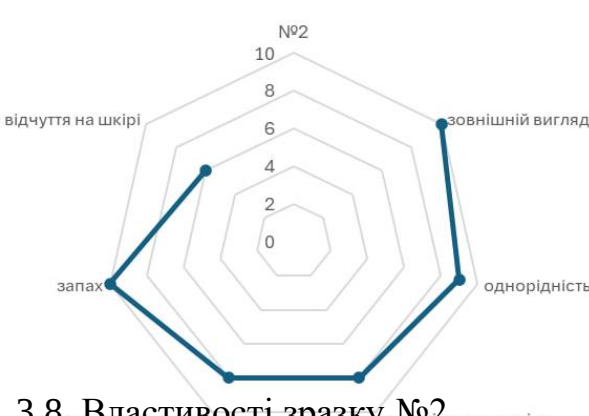


Рис. 3.8. Властивості зразку №2

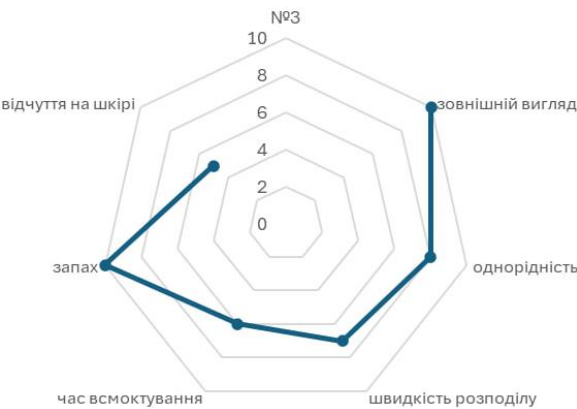


Рис. 3.9. Властивості зразку №3



Рис. 3.10. Властивості зразку №4



Рис. 3.11. Властивості зразку №5



Рис. 3.12. Властивості зразку №6

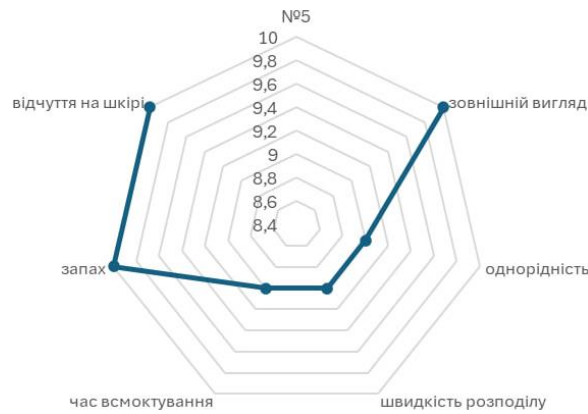


Рис. 3.13. Властивості зразку №7

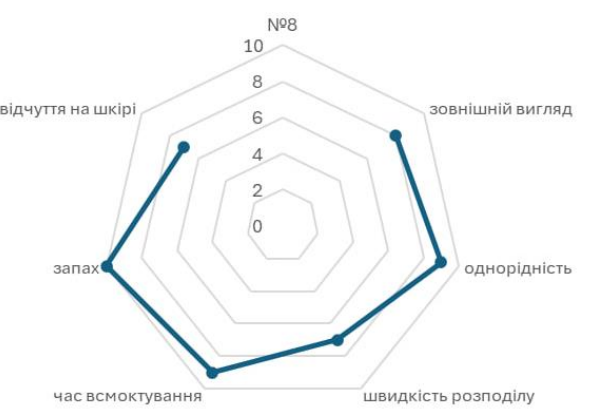


Рис. 3.14. Властивості зразку №8



Рис. 3.15. Властивості зразку №9

Результати дослідження показників якості та органолептичних властивостей дослідних зразків гелю дозволили обрати для подальших досліджень зразок №4, який пройшов випробування на якість та має найбільш оптимальні споживчі характеристики.

Отримані результати дозволили оптимізувати склад гелю, представлений у табл. 3.5., з урахуванням ефективності та стабільності препарату.

Таблиця 3.5.

Потенційний склад гелю для усунення гіперпигментації під очима

Інгредієнти	%	Функції
Ацетилтетрапептид-5	1.0	Активний інгредієнт
Кофеїн	1.0	Активний інгредієнт
Токоферолу ацетат	1.0	Пом'якшувальний засіб, антиоксидант

Твін-80	3.0	Емульгатор
Гліцерин	5.0	Пом'якшувальний засіб
Еуксил	0.5	Стабілізатор
Ефірна олія лаванди	0.1	Ароматизатор
Lecigel	1.0	Гелеутворювач
Вода очищена	Q.s. - 100	Розчинник

3.5. Екстемпоральна технологія гелю в умовах виробничої аптеки

Задля забезпечення якості гелю слід врахувати основні технологічні параметри виготовлення. Грунтуючись на даних попередніх досліджень, нами була опрацьована екстемпоральна технологія гелю умовах виробничої аптеки, блок-схема технологічного процесу якого наведена на рис. 3.16.

Експериментальні зразки гелів виготовляли з урахуванням правил виготовлення: у допоміжній ємності № 1 до розрахованої кількості води очищеної додавали відважений гелеутворювач Lecigel, давали 15 хвилин для набухання, після чого перемішували до загущення маси та утворення гелевої основи. Після цього в цю ж ємність поступово додавали при перемішуванні активні фармацевтичні інгредієнти: спочатку 1 % водний розчин ацетилтетрапептиду-5, після цього 1 % водний розчин кофеїну та гліцерин.

У допоміжну ємність № 2 відважували олійний розчин вітаміну Е, додавали полісорбат-80 і перемішували до однорідності, а наприкінці додавали ефірну олію лаванди.

Солюбілізат з допоміжної ємності № 2 додавали до гелю у допоміжну ємність № 1, вмикали лабораторну магнітну мішалку і перемішували гель зі швидкістю 60 об/хв впродовж 5-7 хвилин до однорідності. Одержаний гель фасували в контейнери для відпуску.

За зовнішнім виглядом отриманий гель є однорідною драглеподібною масою, без сторонніх домішок, з приємним запахом лаванди.

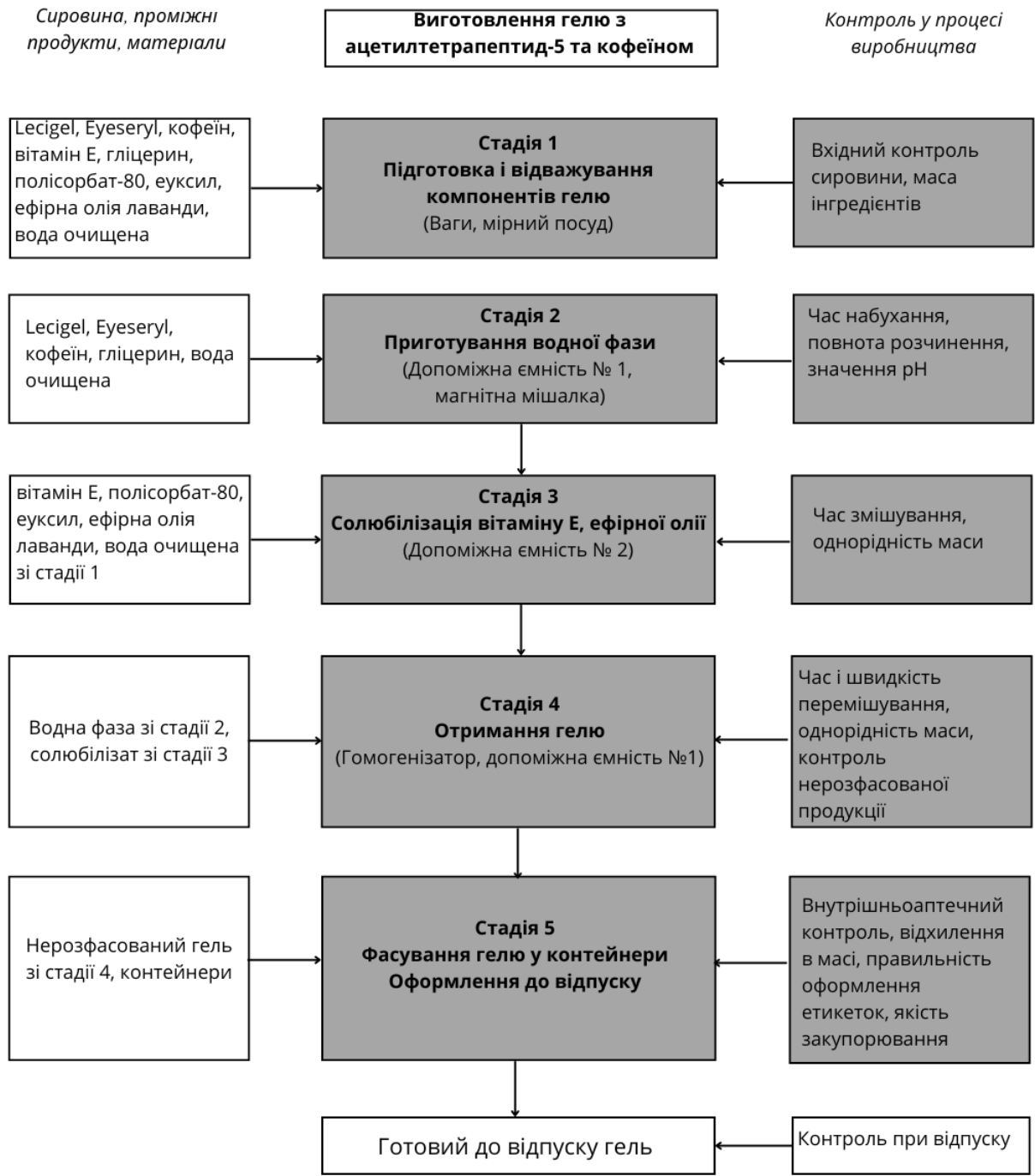


Рис. 3.16. Блок-схема виробництва гелю з ацетилтетрапептид-5 і кофеїном в умовах аптеки

3.6. Дослідження фізичної стабільності гелю та встановлення умов зберігання

З метою визначення фізичної стабільності гелі з ацетилтетрапептидом-5 та кофеїном були асептично відібрані та поміщені у стерильні полімерні контейнери, призначені для лабораторного збору біологічних рідин, при температурах (8-15) °C та (15-25) °C. Дослідження фізичної стабільності проводили на трьох серіях зразків.

Оцінка стабільності однієї з серій гелів проводилася безпосередньо після їх виготовлення, а також з інтервалом у 7 днів протягом 28 днів, відповідно до параметрів, наведених у таблиці 3.6. Під час зберігання при різних температурних умовах (у прохолодному місці та за кімнатної температури) досліджувані зразки зберігали свої фізико-хімічні властивості. Аналогічні результати отримано і для двох інших серій досліджуваних гелів, що підтверджує їхню стабільність.

У ході експериментів встановлено, що показник рН залишався постійним у всіх серіях зразків і коливався в межах 5.0–7.0 протягом усього періоду зберігання, що свідчить про його стабільність.

Результати досліджень підтвердили, що всі протестовані гелі характеризувалися високою стабільністю. Проведення центрифугування не спричинило розшарування продуктів, а зміна температури зберігання не вплинула на їхню однорідність та структуру впродовж 28 днів. Виявлено, що всі зразки зберігали свої фізико-хімічні характеристики, не втрачали вологу та залишалися однорідними.

На основі отриманих даних зробили висновок, що оптимальними умовами зберігання косметичних гелів є кімнатна температура.

Таблиця 3.6.

Оцінка фізичної стабільності створених гелів у різні часові інтервали

Параметри	Вимоги НД	Часовий інтервал, дні							
		День 1	День 7	День 14	День 21	День 1	День 7	День 14	День 21
Зразки зберігались при температурі 8-15°C					при температурі 15-25°C				
Зовнішній вигляд	Однорідна драглеподібна маса, без сторонніх домішок	Однорідна напівпрозора маса	-//-	-//-	-//-	Однорідна напівпрозора маса	-//-	-//-	-//-
Колір	Повинен відповідати кольору виробу	молочно-білий	-//-	-//-	-//-	молочно-білий	-//-	-//-	-//-
Запах	Повинен відповідати запаху виробу	приємний	-//-	-//-	-//-	приємний	-//-	-//-	-//-
Колоїдна стабільність	Стабільний	стабільний	-//-	-//-	-//-	стабільний	-//-	-//-	-//-

Термостабільність	Стабільний	стабільний	-//-	-//-	-//-	стабільний	-//-	-//-	-//-
показник рН	5.0-7.0	6.8±0.1	6.7±0.1	6.7±0.1	6.6±0.1	6.7±0.1	6.7±0.1	6.6±0.1	6.6±0.1
Маса вмісту контейнерів, г	Допустимі відхилення від номінальної маси 0.8 г включно	20.0±0.8	20.0±0.8	20.0±0.8	19.9±0.8	21.0±0.8	21.0±0.8	21.0±0.8	20.9±0.8

Додатково було досліджено реологічні властивості гелю у процесі зберігання. Вивчення даних зразків проводили одразу після приготування, а також на 7 та 14 день зберігання при кімнатній температурі, що дозволило отримати оптимальні результати. На основі одержаних даних були побудовані реограми (рис. 3.17.).

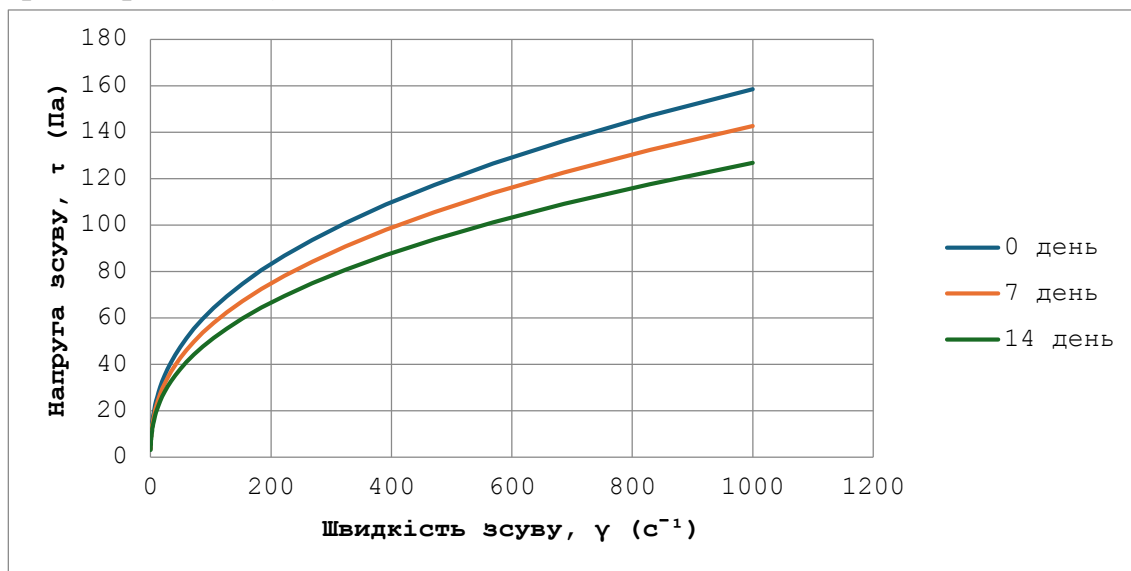


Рис. 3.17. Реологічний профіль косметичного гелю

У досліджуваному інтервалі зразки гелів суттєво не змінювали свої реологічні властивості, що свідчить про правильність обраної технології.

3.7. Розробка методик стандартизації опрацьованого складу гелю

Для ацетилтетрапептиду-5 та кофеїну як активних фармацевтичних інгредієнтів гелю були розроблені методики якісного та кількісного визначення. Для дослідження використовували зразки, що містили 1% пептиду та 1% кофеїну.

Для ідентифікації ацетилтетрапептиду-5 були використані наступні реакції:

а) з біуретовим реактивом; 2,0 г гелю (точна наважка) поміщали в пробірку та додавали 10 мл води очищеної і збовтували 10 хв до розчинення, вводили 4 мл біуретового реактиву (отриманого шляхом змішування 0,75 г $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ і 3 г калій-натрій виннокислого $\text{NaKC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ з 250 мл

H₂O, потім додавали 150 мл 10% NaOH і 1 г KI. Загальний об'єм доводили дистильованою водою до 1 л). Спостерігали забарвлення розчину у синьо-фіолетовий колір, за рахунок утворення хелатного комплексу.

б) з нінгідрином; 2,0 г гелю (точна наважка) розчиняли у 10 мл води очищеної, 3-4 краплі утвореного розчину переносили у пробірку, до якої потім додавали 1-2 краплі розчину нінгідрину та нагрівали. У результаті реакції спостерігали утворення рожево-фіолетового забарвлення.

Кількісне визначення ацетилтетрапептиду-5 також проводили за допомогою біуретового реактиву. Для цього готували калібрувальні проби, кожне вимірювання проводили тричі. Контрольний зразок замість розчину пептиду містив дистильовану воду. До 1,0 мл кожного калібрувального розчину додавали 4,0 мл біуретового реагенту, перемішували. Залишали проби на 30 хв при кімнатній температурі. Далі вимірювали оптичну щільність при 540 нм в 5-мм кюветах проти контрольного зразка і будували графік калібрувальної кривої (рис. 3.18.).

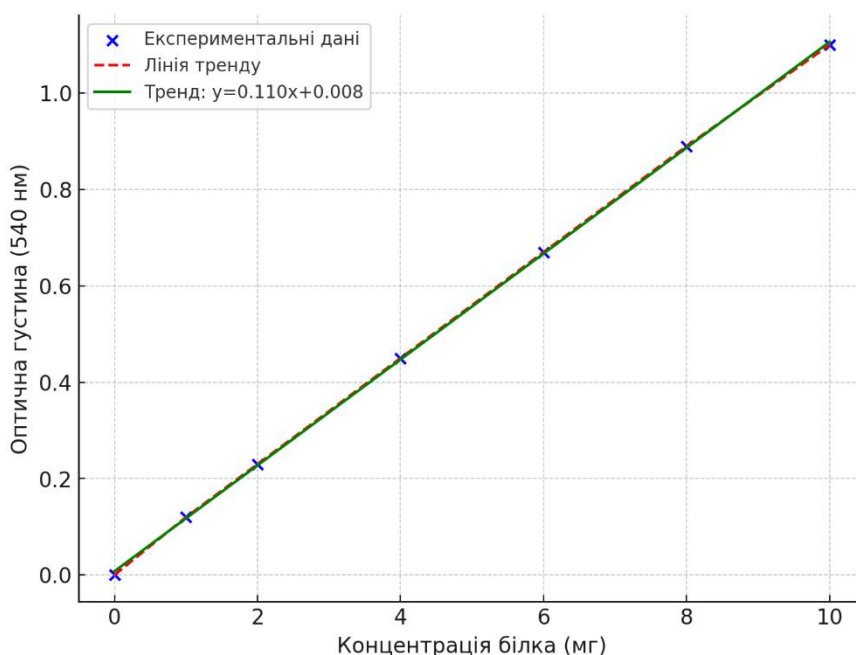


Рис. 3.18. Калібрувальна крива для визначення концентрації пептиду

Для якісного визначення кофеїну використовували наступні реакції:

а) 4,0 г наважки гелю розчиняли у дистильованій воді для утворення концентрованого розчину, до 2 мл насиченого розчину субстанції додавали

0,05 мл йодованого розчину калію йодиду, при цьому розчин залишався прозорим. Після цього в отриманий розчин вводили 0,1 мл розведеної хлористоводневої кислоти, що призводило до утворення коричневого осаду, який повністю розчинявся після нейтралізації розведеним розчином натрій гідроксиду.

б) 1,0 г гелю переносили у пробірку із притертою скляною пробкою, розчиняли у 0.25 мл суміші 0.5 мл ацетилацетону і 5 мл розчину натрію гідроксиду розведеного. Одержаний розчин нагрівали на водяній бані при температурі 80 °C протягом 7 хв, охолоджували і додавали 0.5 мл розчину диметиламінобензальдегіду. Ще раз нагрівали на водяній бані при температурі 80 °C протягом 7 хв, охолоджували і додавали 10 мл води, спостерігали утворення інтенсивне синього забарвлення.

Кількісне визначення кофеїну проводили за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області, результати експериментальних зразків відповідали спектру ФСЗ кофеїну. Широкі піки були зафіксовані в області 3200-3400 cm^{-1} (характерний для N-H зв'язку), 1700 cm^{-1} (зв'язок C=O), 1200-1300 cm^{-1} (C-N та C-H зв'язки відповідно), 1600 cm^{-1} (C=C зв'язок).

За мікробіологічною чистотою усі досліджувані зразки відповідали нормативним вимогам [1,2,4]. Для отримання даних вивчали порівняльну характеристику лабораторних та дослідно-промислових проб.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ III

1. Проведено біофармацевтичні випробування зразків м'яких лікарських форм з метою порівняння ступеня вивільнення активних компонентів та визначення оптимального складу досліджуваних зразків.
2. Обґрунтовано вибір активних складових гелю для догляду за периорбітальною зоною, вивчено їх фізико-хімічні та фармакологічні властивості, встановлені оптимальні значення концентрацій.
3. Фізико-хімічними, структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано вибір оптимального гелеутворювача сополімеру акрилатів натрію (і) лецитину «Lecigel».
4. Доведено, що експериментальні зразки гелів є стабільними.
5. Розроблено методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів гелю.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу літератури, встановлено, що проблема набряків та гіперпігментації навколоочної зони є актуальною медико-соціальною проблемою, яка потребує розробки нових ефективних косметичних засобів.
2. Встановлено, що одним з найперспективніших засобів у цій галузі є ацетилтетрапептид-5, який привертає велику увагу завдяки своїм унікальним хімічним та фармакологічним властивостям.
3. Наведено хімічні та фармакологічні властивості кофеїну, його вплив на організм людини та механізм дії.
4. Охарактеризовано методи дослідження, які використовуються при розробці складу гелів.
5. Обрано і обґрунтовано склад гелю з ацетилтетрапептидом-5 для усунення гіперпігментації під очима.
6. Проведено біофармацевтичні випробування зразків м'яких лікарських форм з метою порівняння ступеня вивільнення активних компонентів та визначення оптимального складу досліджуваних зразків.
7. Обґрунтовано вибір активних складових гелю для догляду за периорбітальною зоною, вивчено їх фізико-хімічні та фармакологічні властивості, встановлені оптимальні значення концентрацій.
8. Фізико-хімічними, структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано вибір оптимального гелеутворювача сополімеру акрилатів натрію (і) лецитину «Lecigel».
9. Доведено, що експериментальні зразки гелів є стабільними.
10. Розроблено методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів гелю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гелі косметичні. Загальні технічні умови : СОУ 24.5-37-103:2004. Київ : Мінагрополітики України, 2004. 6 с.
2. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Державні санітарні правила та норми: ДСанПіН 2.2.9.027–99. Київ : Держстандарт України, 1999. 116 с. (Національний стандарт України).
5. Дослідження використання лазерного випромінювання у дерматології та косметології / Є. Івашов та ін. *Grail of Science*. 2023. № 24. С. 688-696.
6. Небезпечні зони лицевого відділу голови : навч. посіб. для сам. роботи студентів / О. А. Григор'єва та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. 92 с.
7. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 586 с.
8. Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products / J. E. Aguilar-Toalá et al. *Peptides*. 2019. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170170
9. Ahmadraji F., Shatalebi M. A. Evaluation of the clinical efficacy and safety of an eye counter pad containing caffeine and vitamin K in emulsified Emu oil base. *Adv Biomed Res*. 2015. Vol. 4. P. 10. DOI: 10.4103/2277-9175.148292
10. Bray E. R., Kirsner R. S., Issa N. T. Coffee and skin—Considerations beyond the caffeine perspective. *Journal Am Acad Dermatology*. 2020. Vol. 82(2). P. 63.

11. Review of lasers and energy-based devices for skin rejuvenation and scar treatment with histologic correlations / X Chen S et al. *Dermatologic Surgery*. 2022. Vol. 48(4). P. 441-448.
12. Caffeine in skincare: Its Role in skin Cancer, sun protection, and cosmetics / M. L. Elias et al. *Indian Journal of Dermatology*. 2023. Vol. 68(5). P. 546-550.
13. Friedmann D. P., Goldman M. P. Dark circles: etiology and management options. *Clinics in plastic surgery*. 2015. Vol. 42(1). P. 33-50.
14. In vitro-to-in vivo correlation of the skin penetration, liver clearance and hepatotoxicity of caffeine. *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 75. P. 39-49.
15. El Hadmed H. H., Castillo R. F. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *J. Cosmet. Dermatolog.* 2016. Vol. 15(4). P. 514–519. DOI: 10.1111/jocd.12229.
16. Information material from Lipotec®. Leuphasyl. 2020. P. 1–15.
17. Postinflammatory hyperpigmentation associated with treatment of solar lentigines using a Q-Switched 532-nm Nd: YAG laser: a multicenter survey / H. J. Kand et al. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017. Vol. 28(5). P. 447-451.
18. Peptides and Peptidomimetics as Inhibitors of Enzymes Involved in Fibrillar Collagen Degradation / P. Ledwon et al. *Materials*. 2021. Vol. 14(12). P. 3217.
19. Basic chemical peeling: superficial and medium-depth peels / Lee Kachiu C. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. Vol. 81(2). P. 313-324.
20. Luo L., E Lane M. Topical and transdermal delivery of caffeine. *International journal of pharmaceutics*. 2015. Vol. 490(1-2). P. 155-164.
21. Martic I., Jansen-Dürr P., Cavinato M. Effects of air pollution on cellular senescence and skin aging. *Cells*. 2022. Vol. 11(14). P. 2220. DOI: 10.3390/cells11142220
22. Safety and efficacy of a growth factor and cytokine-containing topical product in wound healing and incision scar management after upper eyelid

blepharoplasty: A prospective split-face study / J. Murdoch et al. *Clinical Ophthalmology*. 2016. Vol. 10. P. 1223-1228.

23. Biplanar contour-oriented approach to lower eyelid and midface rejuvenation. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2015. Vol. 17(5). P. 374-381.

24. Ngoc L. T. N., Moon Ju-Y., Lee Yo-C. Insights into bioactive peptides in cosmetics. *Cosmetics*. 2023. Vol. 10(4). P. 111.

25. Riahi R. R., Bush A. E., Cohen P. R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016. Vol. 17(3). P. 265-276.

26. Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser: a prospective trial / N. Saedi et al. *Archives of dermatology*. 2012. Vol. 148(12). P. 1360-1363.

27. Taban M. R. Expanding role of orbital decompression in aesthetic surgery. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017. Vol. 37(4). P. 389-395.

28. Tawy G., Damzen M. J. Tunable, dual wavelength and self-Q-switched Alexandrite laser using crystal birefringence control. *Optics Express*. 2019. Vol. 27(13). P. 17507-17520.

29. van Loghem J. A. J., Humzah D., Kerscher M. Cannula versus sharp needle for placement of soft tissue fillers: an observational cadaver study *Aesthetic surgery journal*. 2017. Vol. 38(1). P.73-88.

30. Vrcek I., Ozgur O., Nakra T. Infraorbital dark circles: a review of the pathogenesis, evaluation and treatment. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2016. Vol. 9(2). P. 65-72.

31. Weiner S. F. Radiofrequency microneedling: overview of technology, advantages, differences in devices, studies, and indications. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2019. Vol. 27(3). P. 291-303.

32. Yin V. T. Chou E., Nakra T. The transeyelid midface lift. *Clin Plast Surg*. 2015. Vol. 42(1). P. 95-101.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

**Ксенія
Мороз**

секції теоретичної
Кафедра аптечної технології ліків

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

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



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. наук, проф.

Алла КОТВИЦЬКА

15.09.2024
SUNDAY/ 11:30-13:30

SESSION-2 HALL -7

MODERATOR: Prof. Dr. Migena ALIMEHMETI

Albania/Algeria/Azerbaijan /Bulgaria/Fas/Georgia/India/Indonesia/Iran/Kamerun/KKTC/Nigeria/Pakistan/Romania/
Serbia/Ukraine/West Africa

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Prof. Dr. Migena ALIMEHMETI Msc. Kleada AGASI	University of Tirana,Albenia	Integrating Digital Media In Foreign Language Teaching And Enabling Teachers To Use It Effectively
Nazli RAHBAR Dr. Mahta SAREMI	Iranian Association of Official Experts (IAOE)/ University of Tehran/Iran	Investigating The Tourism Potential Of The Natural Rock Formation Of Baba Davood Anbaran In Iran Compared To Similar Tourist Destinations
ABRU, John Obri	Havilla University/Nigeria	Eco-Critical Analysis Of Arnold Udoka's Long Walk To A Dream
Ksenia MOROZ Tetiana KOVALOVA Svitlana OLINYK	National University of Pharmacy, Ukraine	Development Of The Composition And Research Of The Gel For The Correction And Prevention Of Dark Circles Under The Eyes
Mah-ru-nisa ATIF Momina ALI, Talha BASHIR Muhamamd, Musa KHAN Anum LJLAL, Asma AJMAL	Hajvery University/pakistan	Clinical Study To Evaluate The Effects Of De Novo Therapies In The Treatment Of Alopecia
Kamal KOUHI	Tabriz University/Iran	Technology and Marriage: The Role of Artificial Intelligence in Choosing a Spouse for Young People
Assist. Prof. Tora MAMMADOVA	Sumqait State University/Azerbaijan	The Impact Of Postmodern Art On Cultural Values
Hamza. OUACHTOUK Amine, HARBI Chaimaa MOUKHFI Said. AZERBLOU El Mostafa. TACE	University Hassan II of Casablanca, Morocco	Analysis of Structural and Vibrational Properties in $\text{Ba}_{1-x}\text{Ca}_x\text{NiMoO}_6$ Double Perovskites for $x = 0.25, 0.5, 0.75, 1$
Aqsa REHMAN Mamoona MUSHTAQ		The Characterization of Mental Health in Transgenders across life Span
Msc. Ivana DALIPAJ Phd. Enkeleida SHYLE (PETANAJ)	University of Tirana,Albania	The Influence Of Albanian Customary Law On Albanian Legislation



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

МОРОЗ Ксенія

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
аптечної технології ліків

XXXI Міжнародна науково-практична конференція
молодих вчених та студентів

**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

23-25 квітня 2025 р.
м. Харків





ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КОФЕЇНУ У СКЛАДІ ГЕЛЮ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВІКОВИХ ЗМІН ПЕРИОРБІТАЛЬНОЇ ЗОНИ

Національний Фармацевтичний Університет
Кафедра Аптечної Технології ліків
Мороз К.Є., Ковальова Т.М.



Вступ

Гелеві форми косметичних засобів стають все популярнішими через легку текстуру, можливість поєднання різних активних інгредієнтів та високі споживчі якості. Літературні джерела та аналіз ринку підтверджують доцільність використання АФІ з протинабряковими, антиоксидантними, зволожувальними та міорелаксантами властивостями. У попередніх дослідженнях, проведені на кафедрі аптечної технології ліків, нами було обґрунтовано використання в гелі для догляду за периорбітальною зоною ацетилтетрапептиду-5. Проте прагнення створити засіб комплексного догляду спонукав подовжити дослідження щодо інших АФІ, які вважаємо за потрібне увести до складу гелю Кофеїн, завдяки своїй біологічній активності та здатності проникати через шкіру, широко застосовується в косметичних засобах для вирішення різних проблем.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести скринінг джерел літератури щодо впливу кофеїну на фізіологічні процеси шкіри та підтвердити його потенціал для розробки вітчизняного лікувально-косметичного гелю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи дослідження включали комплексний аналіз джерел наукової літератури, проведення емпіричних досліджень, теоретичне узагальнення отриманих даних та їх логічний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кофеїн — 1,3,7-триметил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон, похідне пурину, алкалоїд, що міститься в насінні кави (1–2 %), листях чаю (2 %), горіхах кола. Виявляє потужні антиоксиданти та протинабрякові властивості; захищає клітини від канцерогенезу, спричиненого УФ-випромінюванням та фотостаріння, запобігає надмірному накопиченню жиру в клітинах.

Механізм лімфодренажної дії кофеїну пояснюється його здатністю тонізувати судини, посилювати мікроциркуляцію крові в шкірі, завдяки чому відбувається виведення зайвої рідини і тим самим зменшується набряклість та рівень запалення. Кофеїн зміцнює структуру клітинних мембран, утримуючи вологу в верхніх шарах шкіри. Кофеїн є протектором шкіри від ультрафіолетового випромінювання, яке призводить до руйнації колагену та прискореного старіння з виникненням передчасних зморшок та в'ялості шкіри.

Встановлено, що максимальна швидкість поглинання кофеїну через шкіру людини становить $2,24 \pm 1,43$ мкг/см²/год, а пік поглинання досягається через 100 хвилин після місцевого застосування *in vivo*.

Кофеїн має антиканцерогенні властивості і може сприяти апоптозу в передракових ураженнях, викликаних УФ-випромінюванням. Досліди на мишах показали, що місцеве застосування кофеїну збільшувало апоптоз у зонах базальної гіперплазії, а пероральне введення зеленого чаю або кофеїну знижувало утворення мутантних ділянок на 40%. Також дослідження підтвердили, що кофеїн допомагає усувати пошкоджені ДНК кератиноцитів і зменшує фотопошкодження шкіри. Антиоксидантні властивості кофеїну разом із сонцезахисними фільтрами підвищували захист шкіри на 25%.

Кофеїн має протинабрякові властивості, змінюючи мікроциркуляцію крові. Прийом 250 мг кофеїну збільшує кровотік у мозку на 30%, а доза 100 мг покращує кровообіг у судинах очного дна.

Антицелюлітні засоби з 7% кофеїну зменшують ліподистрофію і покращують мікроциркуляцію в стегнах. Клінічні випробування патчів і гелів з кофеїном показали його здатність зменшувати набряки і освітлювати темні кола під очима завдяки судинозвужувальній дії.

Безпечність використання кофеїну в косметичних засобах. Дослідження впливу кофеїну та гіалуронової кислоти на біосинтез колагену в фібробластах шкіри людини продемонструвало, що кофеїн здатен притримувати цей процес через блокування рецепторів $\beta 1$ -інтегрину та інсуліноподібного фактора росту. Однак, результати дослідження показують, що застосування у кофеїну в концентрації до 3 % вважається безпечним, нетоксичним, засіб легко проникає в шкіру людини і не пошкоджує клітини печінки

Фізичні властивості. Кофеїн помірно розчинний у воді (1:60), легко розчинний у киплячій воді (1:2), малорозчинний в етанолі та етері (1:100). Введення цього активного інгредієнту у склад гелю, підвищує його проникність крізь епідермальний бар'єр.

ВИСНОВКИ

Проведено аналіз наукових літературних даних щодо впливу кофеїну на фізіологічні процеси шкіри. Встановлено, що введення кофеїну до складу гелю для периорбітальної зони сприятиме зменшенню набряків за рахунок посилення мікроциркуляції, захистить шкіру від фотостаріння завдяки антиоксидантним властивостям кофеїну та допоможе зменшити гіперпигментацію. Підтверджено високий потенціал кофеїну для розробки вітчизняного лікувально-косметичного гелю для комплексного догляду за шкірою.

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів
Кафедра аптечної технології ліків



Сертифікат

Даний сертифікат засвідчує, що
Мороз Ксенія Євгенівна

брав(ла) участь у IV Міжнародній науково-практичній конференції

**“ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ”**

25 жовтня 2024 р., м. Харків, Україна



Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.




Ірина ВЛАДИМИРОВА