

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«РОЗРОБКА СКЛАДУ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ
ВІДНОВЛЕННЯ ШКІРНОГО БАР'ЄРУ НА ОСНОВІ ЦЕНТЕЛЛИ
АЗІАТСЬКОЇ ТА ПРЕБІОТИКІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТПКЗм20(4,10)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми «Технології парфумерно-косметичних
засобів»

Єва ІВУШКІНА

Керівник: асистент кафедри промислової технології ліків та
косметичних засобів, к.фарм.н.

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н. доцент

Світлана ОЛІЙНИК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 60 сторінок, 8 таблиць, 10 рисунків, список літератури з 41 найменування.

З метою розробки ефективного засобу для відновлення шкірного бар'єру було створено косметичний крем на основі CO₂-екстракту центели азійської та пребіотичних комплексів. До складу крему також увійшли речовини, які сприяють зволоженню, заспокоєнню, захисту та регенерації шкіри (комплекс церамідів, гідролат ромашки, трегалоза, D-пантенол та інші). На підставі проведених технологічних досліджень та характеристик готового продукту запропоновано оптимальний склад крему та технологію його виготовлення.

Ключові слова: шкірний бар'єр, мікробіом, центела азійська, пребіотики, косметичний крем.

ANNOTATION

The qualification work contains 60 pages, 8 tables, 10 figures, a list of literature with 41 titles.

In order to develop an effective product for restoring the skin barrier, a cosmetic cream was formulated based on CO₂ extract of *Centella asiatica* and prebiotic complexes. The composition of the cream also includes ingredients that promote hydration, soothing, protection and skin regeneration (ceramide complex, chamomile hydrosol, trehalose, D-panthenol, etc.). Based on the conducted technological studies and the characteristics of the final product, the optimal formulation and manufacturing technology of the cream have been proposed.

Key words: skin barrier, microbiome, *centella asiatica*, prebiotics, cosmetic cream.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ЦЕНТЕЛЛИ АЗІАТСЬКОЇ ТА ПРЕБІОТИКІВ У ВІДНОВЛЕННІ ШКІРНОГО БАР'ЄРУ.....	8
1.1. Фізіологічні аспекти відновлення шкірного бар'єру.....	8
1.2. Вплив центелли азійської на процеси регенерації та захисту шкіри..	13
1.3. Роль пребіотиків у підтримці здорового мікробіому шкіри.....	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	21
РОЗДІЛ 2 ВИБІР ІНГРЕДІЄНТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1. Огляд наукових досліджень щодо використання центелли та пребіотиків у косметології.....	23
2.2. Переваги обраних біологічно активних речовин у відновленні шкірного бар'єру.....	27
2.3. Види пребіотиків, їх властивості та застосування у косметичних засобах.....	29
2.4. Дослідження ринку косметичних засобів для відновлення шкіри.....	31
2.5. Характеристика об'єктів дослідження.....	34
2.6. Методи дослідження.....	43
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	46
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ.....	47
3.1. Розробка складу модельних зразків.....	47
3.2. Опрацювання технології емульсійної основи.....	52
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	58
ВИСНОВКИ.....	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	61
ДОДАТКИ.....	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

РШ – роговий шар

UV, УФ – ультрафіолетове

АД – атопічний дерматит

АКД – алергічний контактний дерматит

ДФУ – Державна фармакопея України

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасних умовах зростає інтерес до збереження здоров'я шкіри як важливого індикатора загального стану організму. Однією з ключових функцій шкіри є бар'єрна, яка захищає організм від втрати вологи, проникнення патогенних мікроорганізмів і шкідливих речовин, дії ультрафіолетового випромінювання, вільних радикалів і механічного ушкодження. Проте під впливом несприятливих чинників – стресу, агресивного догляду, UV-випромінювання, забруднення навколишнього середовища – бар'єр порушується, що проявляється підвищеною чутливістю, сухістю, дискомфортом, подразненням, запаленням та сприяє розвитку дерматологічних захворювань, зокрема атопічного дерматиту, акне та розацеа.

Відтак, особливої актуальності набуває пошук ефективних засобів, які б сприяли відновленню структури та функціональної цілісності шкірного бар'єру. Одним з перспективних підходів є використання косметичних засобів, збагачених біоактивними компонентами природного походження, зокрема рослинними екстрактами та пребіотиками. Центела азіатська (*Centella asiatica*) широко застосовується в дерматокосметології завдяки своїй здатності стимулювати синтез колагену, зменшувати запалення, активізувати процеси регенерації та зміцнювати бар'єрні властивості шкіри. Пребіотики, у свою чергу, сприяють підтриманню балансу мікробіому, що є критично важливим для підтримки здоров'я та цілісності шкірного бар'єру.

Розробка косметичного засобу з відновлювальною дією на шкірний бар'єр на основі центели азіатської та пребіотиків відповідає сучасним тенденціям безпечної, науково обґрунтованої та екологічно орієнтованої косметології, що зумовлює як практичну значущість, так і наукову новизну теми дослідження.

Мета та завдання дослідження. Метою кваліфікаційної роботи є розробка складу та технології одержання косметичного крему для відновлення шкірного бар'єру із застосуванням біоактивних компонентів природного

походження. Для досягнення поставленої мети передбачено вирішення наступних завдань:

- опрацювати наукові джерела щодо фізіологічних механізмів функціонування та відновлення шкірного бар'єру;
- проаналізувати властивості центели азійської та пребіотиків як активних компонентів у складі косметичних засобів;
- дослідити сучасні тенденції ринку засобів для догляду за шкірою із порушеним бар'єром;
- обґрунтувати вибір інгредієнтів та розробити склад модельних зразків крему відповідно до фізіолого-косметологічних потреб шкіри;
- розробити рецептуру косметичного крему з відновлювальною дією та опрацювати технологію виготовлення емульсійної основи;
- провести дослідження фізико-хімічних і реологічних властивостей розробленого засобу.

Об'єкт дослідження – модельний зразок косметичного крему з відновлювальною дією на шкірний бар'єр; діючі речовини: центела азійська, пребіотики, гідролат ромашки, трегалоза, алантоїн, D-пантенол, сквалан, цераміди; допоміжні речовини: олія кукурудзяна, олія жожоба, бджолиний віск, емульгатор, вітамін Е, консервант, молочна кислота, віддушка, вода очищена.

Предмет дослідження. Наукове обґрунтування вибору діючих і допоміжних компонентів крему для відновлення шкірного бар'єру та підтримки мікробіому шкіри; розробка технології виготовлення засобу та дослідження його фізико-хімічних і реологічних властивостей.

Методи дослідження. У даній кваліфікаційній роботі досліджено такі показники:

- маркетингові: – аналіз ринку косметичних засобів для відновлення шкірного бар'єру;

- органолептичні:
 - зовнішній вигляд;
 - консистенція;
 - колір;
 - запах;
- фізико-хімічні:
 - однорідність;
 - потенціометричне визначення рН;
 - визначення колоїдної стабільності;
 - визначення термостабільності;
- структурно-механічні
 - мікроскопічне визначення ступеня дисперсності;
- реологічні
 - визначення структурної в'язкості.

Апробація результатів дослідження та публікації. Результати проведених досліджень було представлено на V Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» у м.Харків, 28 березня 2025 року.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається основних п'яти частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 60 сторінках основного тексту, що включає 8 таблиць, 10 рисунків та 1 технологічну схему.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ЦЕНТЕЛЛИ АЗІАТСЬКОЇ ТА ПРЕБІОТИКІВ У ВІДНОВЛЕННІ ШКІРНОГО БАР'ЄРУ

1.1. Фізіологічні аспекти відновлення шкірного бар'єру

Шкіра є ключовим органом, який служить хімічним, фізичним та імунним бар'єром між внутрішнім і зовнішнім середовищами [1,2].

Захисні функції шкіри включають УФ-захист, антиоксидантну та протимікробну дію. На додаток до цих засобів захисту, шкіра також діє як орган чуття та основний регулятор температури тіла. Серед цих важливих функцій епідермальний бар'єр проникності, який контролює трансепідермальний рух води та інших електролітів, є, ймовірно, найважливішим [2].

Цей бар'єр проникності знаходиться в роговому шарі (РШ), який складається з двох різних структурних компонентів: сплосчених без'ядерних корнеоцитів та міжкорнеоцитарного пластинчастого біліпідного шару, що складається з керамідів, вільних жирних кислот і холестерину, які відіграють важливу роль у шкірному бар'єрі (Рис. 1.1) [3].

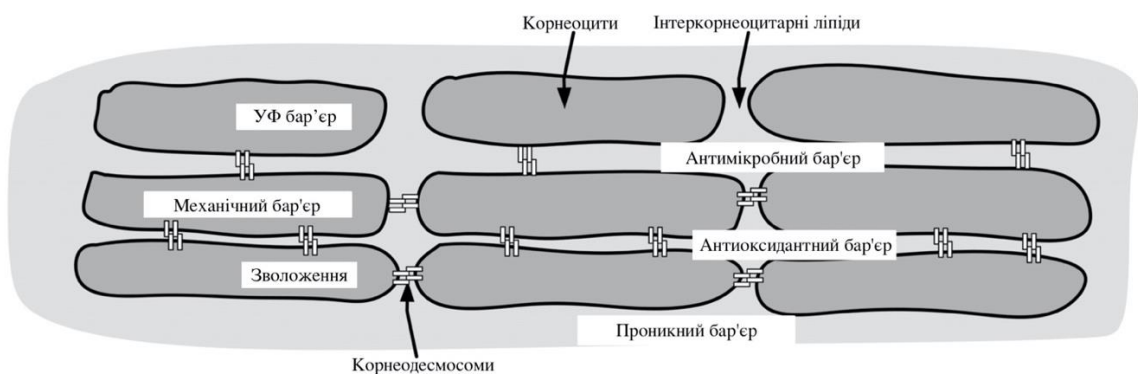


Рис. 1.1. Локалізація різних захисних функцій в роговому шарі.

Зображені бар'єрні функції, які в сукупності складають епідермальний бар'єр. Якщо розглядати детальніше, завдяки структурній гетерогенності захисні функції рогового шару забезпечуються як корнеоцитами, так і міжклітинними ліпідами РШ: корнеоцити сприяють механічній цілісності, забезпечують захист від ультрафіолету та допомагають регулювати

гідратацію, тоді як позаклітинні ліпіди утворюють проникний бар'єр, протидіють вільнорадикальному окисленню, виконують функцію антимікробного захисту [4].

Створений таким чином бар'єр можна порівняти з цегляною кладкою, де плоскі зроговілі клітини формують «цеглинки», а оточуючий їх ліпідний матрикс - «розчин», який скріплює ці «цеглинки» разом. Ефективне заповнення проміжків РШ має важливе значення для запобігання надмірній втраті вологи та проникненню забруднень/агресорів навколишнього середовища [5].

Епідерміс є багатошаровим епітелієм, який зберігає здатність до самовідновлення як у нормальних умовах, так і за наявності ушкоджень, підтримуючи популяцію мітотично активних клітин у волосяних фолікулах та у внутрішньому базальному шарі (Рис. 1.2.) [4].

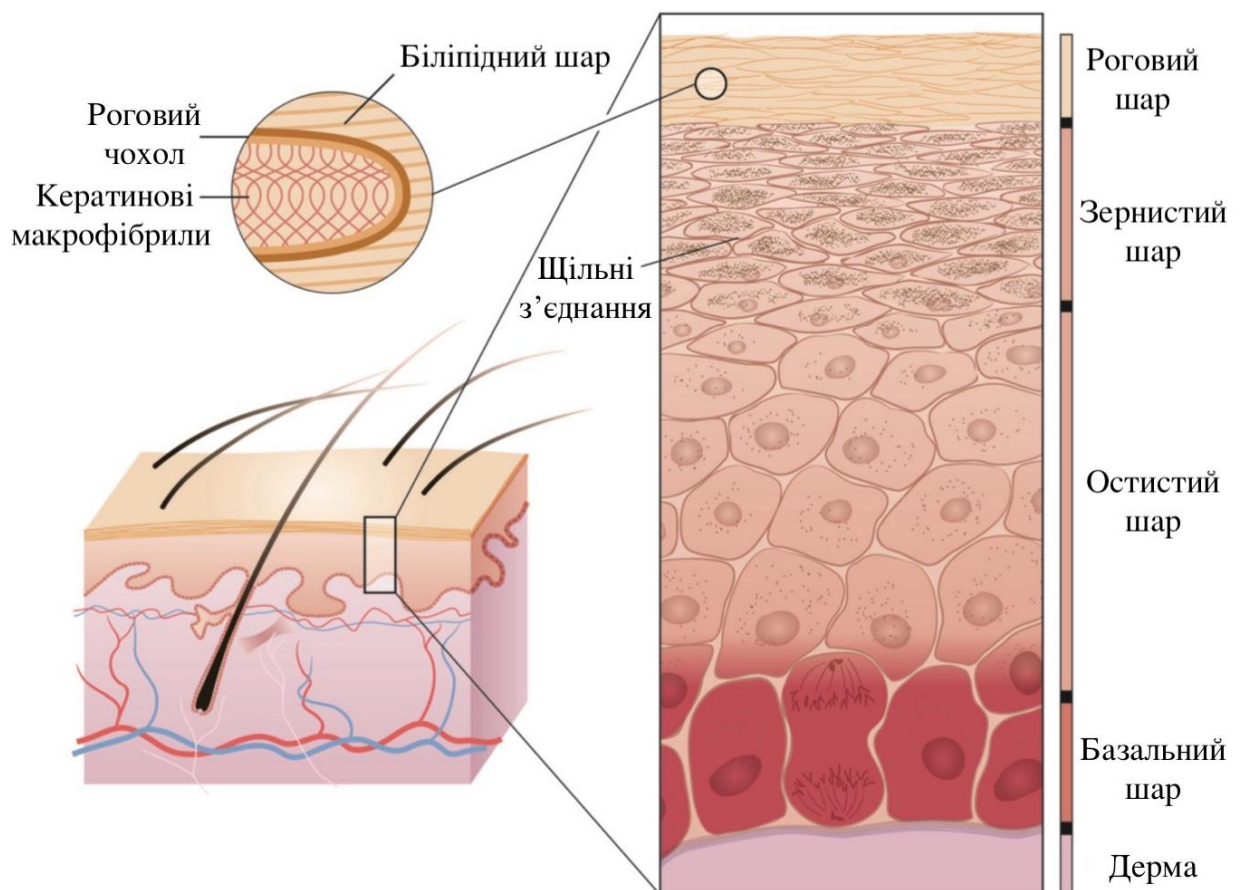


Рис. 1.2. Схематичне зображення етапів диференціації епідермісу, призводять до формування бар'єра проникності.

Епідермальні кератиноцити проходять лінійний шлях диференціації: від мітотично активних базальних клітин до транскрипційно активних клітин шипуватого шару, а потім до гранулярних клітин без ядра, що врешті-решт призводить до утворення диференційованих рогових лусочок. Як показано на вставці, рогові лусочки, які забезпечують основний бар'єр, складаються з макрофібрил кератину та зшитих рогових оболонок, оточених ліпідними бішарами. Щільні контакти, розташовані у гранулярному шарі, також відіграють ключову роль у збереженні водного балансу організму. Отже, епідермальний проникний бар'єр виконує 2 різні функції: утримує воду в організмі та запобігає проникненню небезпечних речовин [6].

Епідерміс підтримує свій гомеостаз і виконує найважливіші функції завдяки динамічному процесу самовідновлення. Базальні кератиноцити діляться і мігрують через остистий і зернистий шар, поступово диференціюючись (Рис. 1.3.).

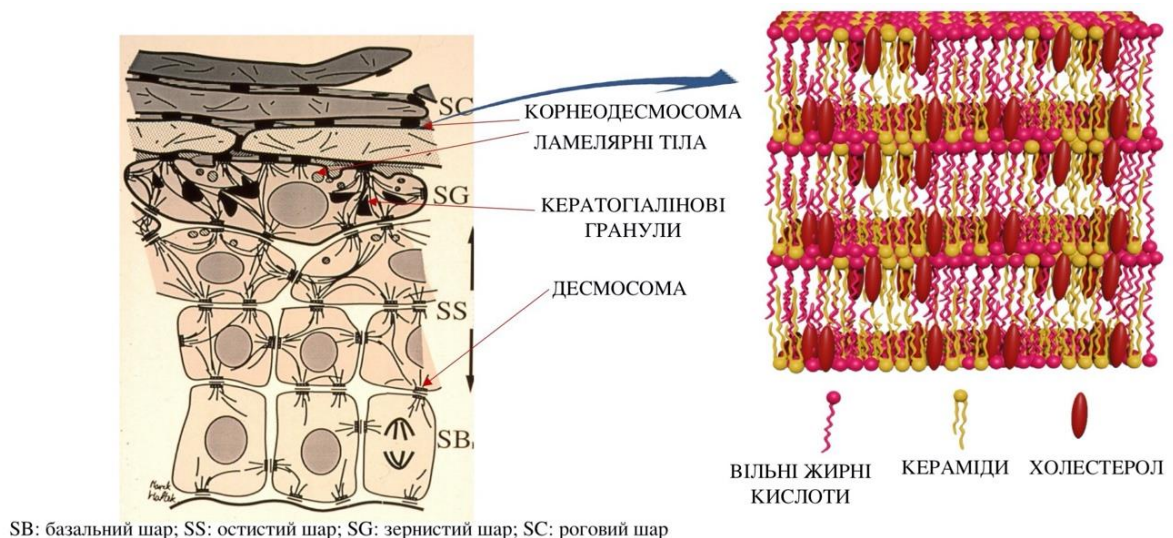


Рис. 1.3. Схематична будова епідермісу та рогового шару. Зліва показано шари епідермісу, справа – модель ліпідного матриксу рогового шару, утвореного церамідами, вільними жирними кислотами та холестеринем, що разом забезпечують бар'єрну функцію шкіри.

Коли кератиноцити досягають верхньої частини зернистого шару, відбувається процес кінцевої диференціації, під час якого кератиноцити

зазнають запрограмованої клітинної смерті та вирівнюються, утворюючи роговий шар [5].

Під час цього процесу пластинчасті (ламелярні) тіла кератиноцитів зернистого шару зливаються з плазматичними мембранами та вивільняють свій переважно ліпідний вміст у міжклітинні простори новонародженого рогового шару. Взаємодія гідролітичних ферментів та їх інгібіторів, які також виділяються через пластинчасті тільця, беруть участь у розробці міжклітинної шарової ліпідної структури та, зрештою, беруть участь у десквамації клітин у верхній частині шкіри [5].

Одночасно з позаклітинним накопиченням ліпідів важливі зміни відбуваються всередині кератиноцитів при утворенні РШ. Перехресне зшивання цитоплазматичних білків на периферії клітини, яке здійснюється трансглютаміназою-1, призводить до формування високо нерозчинних ороговілих оболонок клітин рогового шару, які називаються корнеоцитами. Після цього відбувається ковалентне зв'язування з роговими оболонками моношару керамідів, що замінює фосфоліпідні плазматичні мембрани живих клітин. Ці новоутворені зроговілі ліпідні оболонки формують каркас для подальшого нашарування та організації міжклітинних ліпідів [5].

Добре відомо, що рН поверхні шкіри, який коливається від рН 4,5 до рН 5,5 у людей та є злегка кислим порівняно з нормальним фізіологічним рН [6]. Цей кислий рН шкіри впливає на антимікробний захист, бар'єрний гомеостаз, цілісність РШ і функцію кількох ферментів, які беруть участь у синтезі та підтримці здорового шкірного бар'єру [3]. Підтримка рН поверхні шкіри в нормальному кислому діапазоні має вирішальне значення не тільки для антимікробного бар'єру, але й для функції епідермального бар'єру проникності [6]. Волога сприяє швидкому підвищенню рН рогового шару, що стимулює активність калікреїнів — ключових серинових протеаз, залучених у процес десквамації. Це може спричинити її порушення та призвести до лущення шкіри [5].

Іншою важливою функцією кислотної мантиї шкіри є участь у позаклітинній обробці ліпідних попередників, що походять із ламелярних тіл і утворюють міжклітинний ліпідний простір РШ. Серед ключових ферментів рогового шару можна виділити β -глюкоцереброзидазу, кислотну сфінгомієліназу та секреторну фосфоліпазу А2 (sPLA2). Кожен із цих ферментів оптимально функціонує в кислому середовищі, сприяючи утворенню молекул керамідів і вільних жирних кислот, необхідних для підтримки гомеостазу бар'єра проникності епідермісу. Гостре порушення бар'єрної функції шкіри призводить до невеликого, але суттєвого підвищення рівня рН на її поверхні. У міру відновлення бар'єра кислотна мантия також повертається [3].

Порушення бар'єру ініціює гіперпроліферацію кератиноцитів і вивільнення цитокінів, це свідчить про те, що може існувати цикл зворотного зв'язку, за яким порушення бар'єру сприяє активації імунних клітин [5]. Медіатори запалення, такі як простагландини, ейкозаноїди, лейкотрієни, гістаміни та цитокіни, синтезуються та виділяються з кератиноцитів і регулюють імунні відповіді шкіри [6].

Щоб виконувати свої захисні функції, епідерміс повинен постійно адаптуватися до змін навколишнього середовища. Вони охоплюють фактори, пов'язані з кліматом/порою року, такі як відносна вологість, температура повітря та вплив сонця, а також агресивний вплив навколишнього середовища через широке використання хімічних речовин, наявність атмосферних забруднювачів і зміни в складі та важливості мікробіоти шкірної поверхні, що значною мірою залежать від вищезгаданих факторів [5].

Без ефективного відновлення бар'єру шкіра стає вразливою до тривалих і повторюваних запальних загострень. У разі хронічних захворювань з порушеним шкірним бар'єром, таких як атопічний дерматит і псоріаз, щоденне використання засобів, які відновлюють, зміцнюють і підтримують його в періоди між загостреннями, може зменшити прояви симптомів і покращити загальну якість життя [7,8].

Зволожуючі засоби, креми та лосьйони, зокрема косметичні продукти, є безпечними, доступними та недорогими засобами, які протягом багатьох років залишаються основою догляду за шкірою. Зволожуючі засоби, як самостійно, так і в комбінації з іншими протизапальними або імуномодуючими агентами, демонструють клінічну ефективність у зменшенні появи, симптомів і прогресування захворювань, пов'язаних із порушенням бар'єрної функції шкіри [7,8].

Список інгредієнтів, склад і загальне розуміння зволожуючих засобів розвивалися з метою забезпечення покриття рогового шару, зменшення втрати води та зволоження шкіри. Стандартні інгредієнти багатьох комерційно доступних зволожуючих засобів включають емоменти для пом'якшення шкіри, гігроскопічні агенти для залучення і зв'язування води (наприклад, гліцерин) та/або оклюзійні агенти (наприклад, диметикон), які фізично запобігають втраті рідини з шкіри, створюючи непомітну плівку на шкірі [9].

1.2 Вплив центелли азійської на процеси регенерації та захисту шкіри

Центелла азійська, також відома як Готу Кола, тигрова трава є повзучою трав'янистою рослиною з ниркоподібним листям з родини *Ariaceae* (Зонтичні) [10]. Тропічні регіони Південно-Східної Азії, частини Китаю, Індії, Цейлону, Японії, Шрі-Ланці, Південної Африки, Південної Америки, Східної Європи та на Мадагаскарі є популярними місцями для її пошуку [11].

Центелла азійська використовувалася з доісторичних часів у народній медицині Індії, Китаю, Малайського півострова та Шрі-Ланки [12]. Індійська фармакопея рекомендувала *Centella asiatica* для лікування різних захворювань шкіри, таких як екзема, псоріаз, склеродермія, проказа, вовчак, захворювання вен, шлунково-кишкові виразки, а також при ранах, келоїдах, опіках [13,14].

Centella asiatica містить пентациклічні тритерпенові сапоніни урсанового та олеананового типу (можуть складати до 8%), які є вторинними метаболітами рослин, що складаються з гідрофобної тритерпеноїдної

структури (аглікон) та гідрофільного цукрового ланцюга (глікон), який визначає біологічну активність сапонінів [15]. Серед них найважливішими хімічними речовинами через їхню дерматологічну та фармакологічну дію є азіатикозид, мадекасозид, азіатикова кислота та мадекасова кислота (Рис 1.3.) [16].

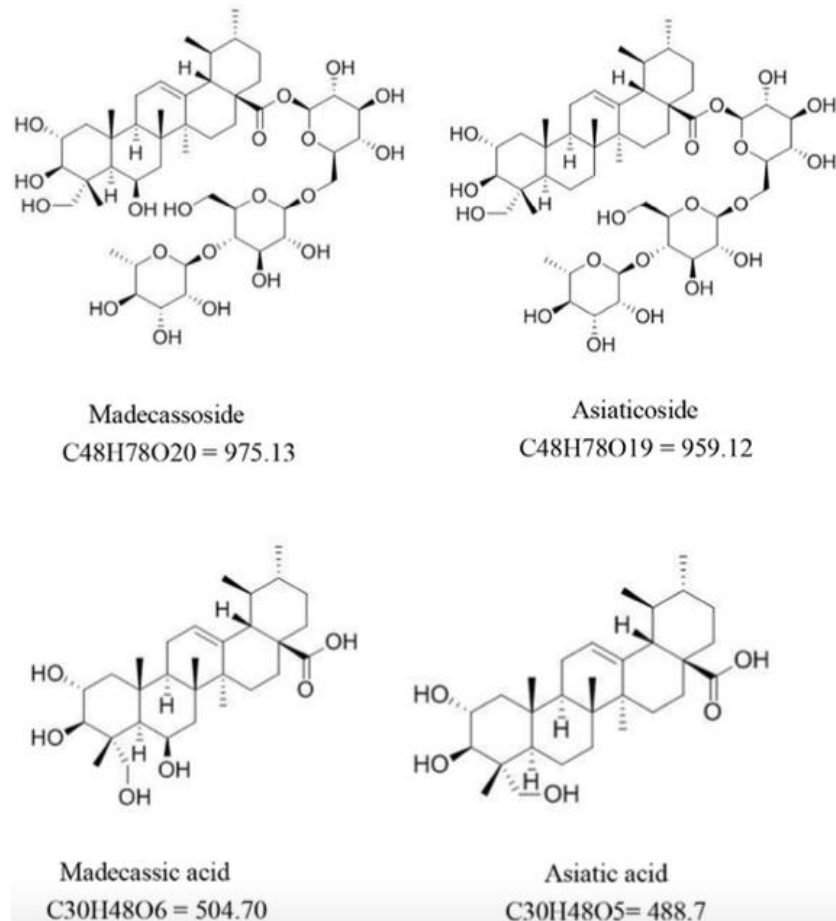


Рис. 1.3. Хімічна будова основних діючих речовин [15].

Крім того, рослина містить інші сполуки, такі як флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їх глікозиди), жирні олії (гліцериди пальмітинової, стеаринової, лігноцеринової, олеїнової та лінолевої кислот), дубильні речовини, фітостероли, вітаміни, амінокислоти, мінерали та цукри [17].

Відомо, що сполуки *Centella asiatica* демонструють широкий спектр терапевтичної активності, зокрема антиоксидантну, протизапальну, антимікробну та антиканцерогенну. У дерматології *Centella asiatica* застосовується для лікування невеликих ран, гіпертрофічних рубців, опіків,

псоріазу та склеродермії. Тож екстракт *Centella asiatica*, багатий на тритерпени, є цінною сировиною з широким спектром косметичної дії [16].

Було виявлено статистично значуще збільшення відсотка колагену та фібронектину клітинного шару в культурах фібробластів шкіри людини після застосування екстракту *C. asiatica* [11]. Екстракт центелли азійської завдяки наявності тритерпенів і поліфенолів має потужні антиоксидантні та протирадикальні властивості. Він захищає клітини шкіри від окислювальних пошкоджень, викликаних дією вільних радикалів і УФ-випромінювання, ефективно сповільнюючи процес фотостаріння шкіри [12]. Окрім пошкодження клітинних органел, мембранних ліпідів, ДНК і білків, окислювальний стрес також спричиняє передчасне старіння та рак. Саме фенольні сполуки *Centella asiatica*, зокрема флавоноїди, демонструють високу антиоксидантну активність завдяки своїм окисно-відновним властивостям. Вони відіграють ключову роль у нейтралізації вільних радикалів і забезпеченні біологічного захисту [11].

Азіатикозид діє у фазі запалення, знижуючи синтез прозапальних цитокінів і факторів росту. Крім того, азіатикозид значно посилює міграцію клітин, що свідчить про його потенційний терапевтичний вплив на реепітелізацію рогового епітелію під час загоєння ран. Антиоксидантна активність *Centella asiatica* може бути класифікована за кількома функціональними властивостями, включаючи знешкодження активних форм кисню, інгібування утворення вільних радикалів, переривання окисних ланцюгових реакцій та хелатування металів [11]. Азіатикозид впливає на проліферацію дермальних фібробластів шкіри людини, а також збільшує швидкість міграції та прискорює прикріплення клітин шкіри [18]. Азіатикозид також стимулює ангіогенез, завдяки чому спостерігається підвищення напруги та еластичності кровоносних судин. Азіатикозид сприяє збільшенню рівня гідроксипроліну, підвищенню міцності новоутвореної шкіри на розрив, зростанню вмісту колагену та покращенню епітелізації ран [19].

Ранозагоювальний вплив мадекасозиду включає кілька механізмів, зокрема синтез колагену, антиоксидантну активність і прискорений ангиогенез [18].

Дослідженню вплив тритерпенів *Centella asiatica* на підвищення метаболізму лізину та проліну — амінокислот, які входять до складу молекули колагену. Крім того, ці сполуки збільшували синтез тропоколагену та мукополісахаридів у сполучних тканинах. Отримані результати свідчать про вплив *C. asiatica* на покращення живлення тканин і стимуляцію судин у сполучній тканині. Крім того, тритерпеноїдні компоненти здатні стимулювати синтез глікозаміногліканів, особливо гіалуронової кислоти [19].

Centella asiatica часто використовується для вирішення різноманітних проблем шкіри, включаючи акне, екзему, псоріаз і рубці, системна та осередкова склеродермія, завдяки своїм заспокійливим і відновлювальним властивостям. Креми з екстрактами *C. asiatica* призначені для підтримки та прискорення природного загоєння незначних поверхневих ушкоджень, таких як порізи, подряпини та садна. Їх можна застосовувати на будь-якій стадії загоєння для лікування поверхневих відкритих ран і пошкодженої шкіри. Такі засоби утворюють плівку, яка захищає рану від зовнішніх впливів і запобігає її висиханню. Клінічно доведено, що вони сприяють швидшому загоєнню ран і знижують ризик утворення рубців. Отже *Centella asiatica* широко використовується у косметичних засобах, таких як креми, сироватки та гідрогелі при дерматозах. За допомогою досліджень вивчили вплив *C. asiatica* на зволоження шкіри та бар'єрну функцію рогового шару епідермісу [11].

1.3 Роль пребіотиків у підтримці здорового мікробіому шкіри

Шкіра є найбільшим органом людського тіла, основною функцією якого є бар'єрний захист від зовнішніх факторів, включаючи фізичні, хімічні та мікробні загрози. У цьому контексті на шкірі існує симбіотичний зв'язок між мікроорганізмами, який формує її мікробіоту. Ця природна мікрофлора підтримує імунну систему різними способами, зокрема шляхом вироблення

природних антимікробних сполук (наприклад, молочної кислоти), активації різних сигнальних шляхів та модуляції запальної відповіді [20].

Здорова людська шкіра містить безліч різноманітних і складних спільнот бактерій, грибів, вірусів, архей та кліщів, які разом називаються шкірним мікробіомом [21]. Більшість бактерій шкіри належать до одного з чотирьох основних типів: Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes і Proteobacteria. Також такі мікроорганізми як *Malassezia* spp. (грибкові види, поширені в себореїних зонах) і кліщі роду *Demodex* (мікроскопічні членистоногі). *Staphylococcus epidermidis* і *Cutibacterium acnes* вважаються коменсальними мікроорганізмами, які допомагають боротися з патогенами та регулюють гомеостаз мікробіому. Області з високою щільністю сальних залоз, такі як обличчя, грудна клітина або спина, сприяють росту ліпофільних мікроорганізмів, таких як *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, грибів *Malassezia* [22].

Шкірний мікробіом повинен підтримувати постійний контакт і здорову взаємодію з імунною системою шкіри для свого виживання. *Staphylococcus epidermidis*, один з домінуючих шкірно асоційованих бактерій, виробляє кілька антимікробних сполук і протеаз, які можуть обмежити формування біоплівки патогенними видами. Колонізація шкіри *Staphylococcus epidermidis* перебудовує імунітет шкіри, індукуючи певні клітини, які мігрують до епідермісу, підвищують імунітет і обмежують вторгнення патогенів [21,23]. Важливо підтримувати баланс між представниками захисної мікрофлори шкіри. Одним із способів досягнення цього балансу є застосування концепції пребіотиків. Концепцію пребіотиків вперше запропонували Гібсон і Роберфройд у 1995 році, визначивши пребіотичні активні речовини як «недигестовані харчові інгредієнти, які сприятливо впливають на організм господаря, вибірково стимулюючи ріст і/або активність однієї або обмеженої кількості бактерій у товстій кишці». У 2004 році ця концепція була адаптована для косметичних продуктів шляхом введення поняття пребіотичного коефіцієнта [24].

Пробіотики – це «добрива» або «їжа» з компонентами, які вибірково сприяють росту здорової мікрофлори, шляхом створення насиченого поживними речовинами середовища, в якому можуть процвітати «хороші бактерії», тим самим потенційно покращуючи здоров'я господаря [25, 26]. Пробіотики — це «живі мікроорганізми», такі як бактерії, які є такими ж або схожими на мікробні спільноти, які природно зустрічаються в організмі здорової людини [27]. Вони викликають користь для здоров'я при введенні в адекватних кількостях [28] .

Про- та пребіотики широко використовуються в дослідженнях щодо профілактики та/або лікування низки захворювань людини, зокрема шкірних, таких як АД та загоєння ран, що є одними з основних напрямків їх застосування (Рис 1.4.) [20].

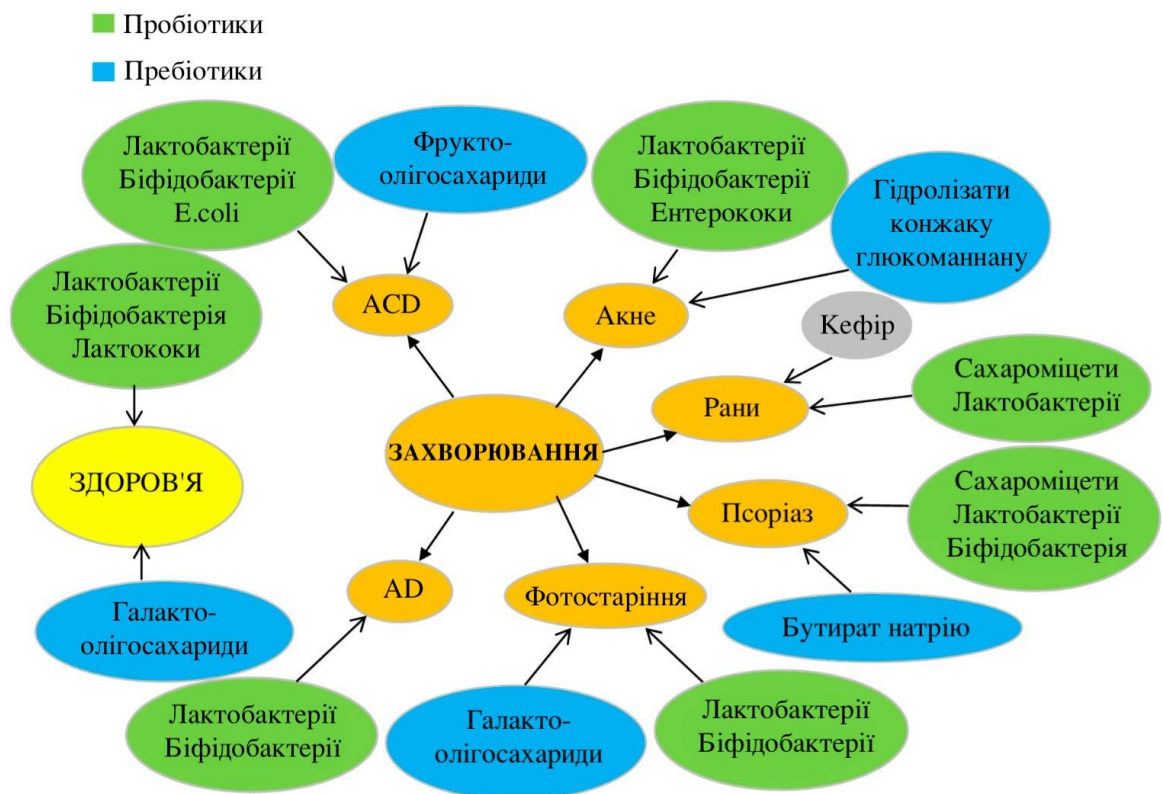


Рис. 1.4. Роль пробіотиків і пребіотиків на здоров'я шкіри та захворювання, включаючи алергічний контактний дерматит (ACD), акне, рани, псоріаз, фотостаріння та atopічний дерматит (AD).

Найвідомішими і найбільш часто досліджуваними пребіотиками є фруктани типу інуліну, включаючи природний інулін, олігофруктозу та синтетичні фруктоолігосахариди (FOS). Іншими прикладами є галактоолігосахариди (GOS), арабіноза, рафіноза, лактулоза, піродекстрини, соєві олігосахариди та ксилоолігосахариди [22].

Пребіотики, такі як галактоолігосахариди (GOS), покращують здоров'я господаря, вибірково стимулюючи ріст корисних видів бактерій, таких як біфідобактерії та лактобактерії. Крім того, різні молочнокислі бактерії, включаючи *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc* і *Carnobacterium*, використовують пребіотики для виробництва бактеріоцинів [29]. Пребіотики, нанесені безпосередньо на шкіру, можуть вибірково збільшити активність і ріст корисної мікробіоти шкіри [30]. Було показано, що пребіотики сприяють покращенню стану шкіри та полегшують симптоми atopічного дерматиту [31].

Застосування косметичних засобів, що містять пребіотики з деяких рослинних екстрактів, ефективно пригнічує ріст бактерій, що викликають запалення [29].

З використанням пробіотиків і пребіотиків покращується рівень гідратації шкіри та катепсин-L-подібних рівнів активності (індикатор диференціювання кератиноцитів і маркер функції шкірного бар'єру) [32]. Незважаючи на брак літератури щодо впливу пребіотиків на захворювання шкіри, було показано, що гідролізати глюкоманнану з конжака (GMH) інгібують *A. vulgaris* та *P. acnes* шляхом стимуляції росту пробіотичних мікроорганізмів, включаючи лактобактерії. Варто зазначити, що молочнокислі бактерії демонструють селективність до маннози, глюкозного субстрату (який міститься в GMH), через природу та доступність цих цукрів як джерела вуглецю (Табл. 1.1).

Препіотики та їх вплив на захворювання шкіри

Препіотики	Захворювання	Функція
Фруктоолігосахариди	¹ ACD	Зменшення алергічної реакції
Гідролізати конжаку глюкоманнану (ГМН)	Акне	Пригнічення Acne Vulgaris і P. acnes, посилення росту молочнокислих бактерій
Галактоолігосахариди	Фотостаріння	Профілактика ² TEWL, зменшення еритеми шкіри, підвищення експресії mPNC CD44, ³ TIMP-1 і ⁴ Coll
Бутират натрію	Псоріаз	Збільшує ⁵ TGF-β
Олігосахариди	Фотостаріння	Модуляція експресії протеаз типу еластази через рецептори еластину
1. Алергічний контактний дерматит; 2. Трансепідермальна втрата вологи; 3. Тканинний інгібітор металопротеїназ 1; 4. Колаген 1; 5. Трансформуючий фактор росту β.		

Препіотики (фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди та гідролізати глюкоманнану конжака) можуть сприяти лікуванню таких захворювань, як АКД, акне та фотостаріння, головним чином завдяки стимулюванню росту пробіотиків [20].

Отже, лікування препіотиками може відновити баланс різноманітної мікробіоти шкіри, регулюючи ріст шкідливих і корисних мікроорганізмів [29].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Бар'єрна функція епідермальної проникності відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу шкіри. Порушення цього бар'єру не лише впливає на загальний стан шкіри, а є також критичним фактором розвитку шкірних захворювань. Глибоке розуміння молекулярних механізмів бар'єрної функції та гомеостатичних реакцій дозволяє розробляти більш раціональні терапевтичні підходи та підвищувати ефективність лікування станів із аномальною структурою та функцією рогового шару.

2. Центелла азійська - це екзотична рослина, яка стає все більш популярною завдяки різноспрямованій біологічній активності, підтвердженій дослідженнями. Екстракти центелли азійської демонструють потужну антиоксидантну, протизапальну та ранозагоювальну активність. Вони багаті на тритерпени та поліфеноли, які сприяють синтезу колагену, глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, покращуючи регенерацію шкіри, еластичність судин і структуру бар'єра. Це робить *Centella asiatica* джерелом активних інгредієнтів із широким спектром застосування, перспективним компонентом косметичних і дерматологічних засобів.

3. Стратегія пребіотичної косметики спрямована на відновлення балансу мікрофлори шкіри шляхом інгібування росту транзиторних або патогенних видів і стимуляції росту корисних бактерій — резидентних мікроорганізмів. Пребіотики відновлюють баланс мікрофлори шкіри, стимулюючи ріст корисних бактерій (*Staphylococcus epidermidis*) і регулюючи активність умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Cutibacterium acnes* і *Staphylococcus aureus*. Вони не пригнічують ці бактерії повністю, що дозволяє зберегти баланс мікробіому, але зменшують їхню активність у патогенних умовах. Це сприяє зменшенню запалень, підтримці бар'єрної функції та загальному покращенню стану шкіри.

4. Синергія біологічної активності *Centella asiatica* з пребіотиками у складі косметичних засобів створює комплексний підхід до відновлення шкірного бар'єра. Найголовніша перевага поєднання центелли азійської та

пребіотиків у косметичному засобі полягає в їхній здатності комплексно відновлювати шкірний бар'єр: центелла азіатська стимулює загоєння та регенерацію шкіри, а пребіотики підтримують баланс мікробіому, знижуючи активність умовно-патогенних мікроорганізмів, що дозволяє ефективно боротися з наслідками порушення бар'єра. Завдяки цьому покращується не лише структура шкіри, але й її захисні функції, також знижується ризик запалень та подразнень.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР ІНГРЕДІЄНТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Огляд наукових досліджень щодо використання центелли та пребіотиків у косметології

Високий антиоксидантний потенціал екстрактів з *Centella asiatica* був підтверджений як у дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo*. Доведено, що водний та етаноловий екстракти з *Centella asiatica* завдяки наявності поліфенолів можуть активно нейтралізувати та протидіяти утворенню реактивних форм кисню, а в умовах *in vitro* є ефективними нейтралізаторами оксидних і супероксидних радикалів. Центеллу азіатську можна порівняти з антиоксидантною активністю вітаміну С і екстракту виноградних кісточок [12]. Зокрема, кілька досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що екстракти *C. asiatica* та їхні тритерпени мають великий потенціал як природні засоби для лікування акне, опіків, atopічного дерматиту та ран [15].

Відповідно до вимог європейської фармакопеї, фармацевтична та косметична сировина (*Centellae asiaticae herba*) складається з висушеної та подрібненої надземної частини *Centella asiatica*, що містить не менше 6% похідних тритерпеноїдів у перерахунку на азіатикозид [12]. Із сировини отримують водно-спиртові екстракти центелли азіатської або окремі виділені сполуки, які використовують у косметичних і дерматологічних препаратах. Найпопулярніші екстракти, отримані з *Centella asiatica*, включають ТЕСА (титрований екстракт *Centella asiatica*), що містить азіатову кислоту (30%), мадекасинову кислоту (30%) і азіатикозид (40%) і ТТФСА (загальна тритерпеноїдна фракція *Centella asiatica*) - містить суміш азіатової та мадекасової кислот у кількості 60 % та азіатикозиду (40 %) (випускається під торговими назвами: Madecassol®, Centellase®, Blastoestimulina®) [11].

За даними Управління з харчових продуктів і ліків (FDA), зібраними в рамках Програми добровільної реєстрації косметичних засобів (VCRP), у косметичних препаратах використовуються порошкоподібні водні або

спиртові екстракти з *Centella asiatica*, а також розчинені у воді чи пропіленгліколі (INCI: *Centella asiatica* (Gotu Kola) Extract; *Centella Asiatica* Leaf Extract; *Centella Asiatica* Flower/Leaf/Stem Extract; *Centella Asiatica* Meristem Cell Culture) (які рекомендується використовувати в концентрації від 0,00002% до 0,5%). Також застосовуються окремі ізольовані сполуки, такі як азіатикова кислота (INCI: *Asiatic Acid*), азіатикозид (INCI: *Asiaticoside*), мадекасова кислота (INCI: *Madecassic Acid*), мадекасозид (INCI: *Madecassoside*) (що використовуються в концентрації до 0,5%). Шкірна біодоступність азіатикозиду, мадекасозиду, азіатикової кислоти та мадекасової кислоти, досліджена на щурах, становить 30-50%. Застосування азіатикозиду збільшує проліферацію фібробластів людини та прискорює процес регенерації шкіри [12].

Було доведено, що екстракти *Centella asiatica* мають антимікробні властивості проти бактерій *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Xanthomonas campestris* і грибів *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Rhizopus oryzae*, *Candida albicans*, *Fusarium solani* та *Collettrichum musae*. [11].

З метою оцінити косметичні властивості *Centella asiatica* було проведено дослідження, що включало вплив препаратів *Centella asiatica* на стан гідратації поверхні шкіри, бар'єрну функцію рогового шару та протизапальні властивості на основі метилнікотинатної моделі мікрозапалення шкіри людини. У цьому дослідженні використовували методи *in vivo* (корнеометр, теваметр і хромометр), щоб оцінити вплив косметичних складів, що містять різні концентрації екстракту центелли азійської (2,5 і 5%), на гідратацію шкіри, трансепідермальну втрату води (TEWL) і мікрозапалення в шкірі людини після чотиритижневого періоду застосування двічі на день [16]. У дослідженнях *in vivo* емульсія з 5% екстракту *Centella asiatica* показала найкращий ефект на зволоження шкіри та функцію епідермального бар'єра, що пояснюється присутністю вуглеводів та природних антиоксидантів, таких

як сапоніни, флавоноїди та фенольні сполуки. А також має захисний ефект для шкіри та може знижувати її чутливість до подразників [16].

Доведено, що екстракт центелли азійської та окремі сполуки, виділені з центелли азійської впливають на мікроциркуляцію шкіри. Вони захищають стінки кровоносних судин, покращуючи їх еластичність та зменшуючи проникність капілярів, а також полегшують вільний потік крові через капіляри завдяки запобіганню агрегації тромбоцитів. Ці властивості мають практичне застосування у запобіганні телеангіектазій та захисті стінок кровоносних судин [12]. На основі отриманих результатів зробили висновок, що косметичні засоби з екстрактом *Centella asiatica* мають зволожувальні та протизапальні властивості. Екстракт *Centella asiatica* є ефективним інгредієнтом для підвищення зволоженості рогового шару та покращення функції епідермального бар'єра. Таким чином, *Centella asiatica* може використовуватися у зволожувальних косметичних засобах, в антивіковій косметичній, а також як доповнення до лікування сухої та чутливої шкіри [16].

У 2005 році на ринок був випущений перший пребіотичний косметичний продукт. Ці засоби містили рослинні екстракти, такі як сосна/чорна смородина та женьшень, які здатні балансувати мікрофлору шкіри. Останніми роками спостерігається зростання кількості пребіотичних продуктів. Було проведено дослідження ефекту різних рослинних екстрактів на *P. acnes*, що бере участь у формуванні акне, а також на коменсальну бактерію *S. epidermidis*. У ході досліджень з дворазовим щоденним застосуванням косметичного засобу з 0,5% обраних рослинних екстрактів (сосна, чорна смородина та женьшень) протягом 3 тижнів було ідентифіковано рослинні екстракти, які демонструють інгібуючий ефект щодо *P. acnes* і стимулюючий вплив на *S. Epidermidis* [30]. Зокрема, суміш екстрактів сосни та чорної смородини виявилася дуже ефективною, тоді як окремий екстракт чорної смородини мав менш виражений ефект. Ці результати мають особливий інтерес, оскільки *P. acnes* вважається однією з основних причин розвитку запальних станів шкіри. Тому зменшення

кількості цього бактеріального виду може бути ефективним рішенням для шкіри, схильної до акне [30].

Лікування пребіотиками може спричинити специфічні зміни в мікробному різноманітті та колонізації, які можуть відновити баланс мікробіоти шкіри. У клінічному дослідженні було протестовано комбінацію засобів, що включала гель для вмивання, тонік і флюїд для шкіри, на добровольцях із легкою формою проблемної шкіри. Усі формули містили загалом 1% пребіотичних активних речовин. Було зафіксовано значне покращення стану шкіри, зокрема зменшення кількості папул, пустул, комедонів і вироблення шкірного себуму [29]. Гідролізати глюкоманану конжака (GMH) продемонстрували здатність пригнічувати *A. vulgaris* та *P. acnes*, стимулюючи ріст пробіотичних мікроорганізмів, зокрема лактобактерій. У цьому контексті варто відзначити, що молочнокислі бактерії виявляють вибірковість до манози – субстрату глюкози (який міститься в GMH), що пояснюється природою та доступністю цих цукрів як джерел вуглецю [20]. У дослідженнях *in vitro* показали, що гідролізат глюкоманану конжака та пробіотичні штами інгібували ріст *P. acnes*. Також було визначено, що спрей-формула, яка містить гідролізату глюкоманану конжака (5%), значно покращила стан шкіри у молодих жінок з акне вульгаріс після 20 і 40 днів лікування [28].

Крім того було описано використання фарнезолу та ксиліту для врівноваження мікрофлори шкіри у пацієнтів із АД. Вони змогли усунути та запобігти адгезії біоплівкоутворюючих видів *S. aureus* на шкірі. Встановлено, що коменсальні бактерії *S. epidermidis* були менш схильні до впливу цих речовин. Зроблено висновок, що креми, які містять фарнезол і ксиліт, є корисними засобами для догляду за шкірою з порушеним шкірним бар'єром, сухою шкірою, колонізованою *S. aureus*. Також описано сировину, яку можна використовувати в догляді за шкірою, що містить інулін, пребіотик, який сприяє росту *S. epidermidis* у порівнянні з *S. aureus* і *E. coli* [27].

Галактоолігосахариди (GOS) є неперетравлюваними харчовими компонентами, які можуть покращувати здоров'я організму шляхом вибіркового збільшення популяції корисних мікроорганізмів [24]. Крім того, як і пребіотики, використання косметичних формул, що містять цукри та бета-глюкан, пов'язане з покращенням стану шкіри людини, зокрема зменшенням зневоднення шкіри та утворення зморшок. Було проведено клінічне дослідження, в якому застосування косметичної сироватки з GOS, призвело до зростання молочнокислих бактерій серед мікроорганізмів шкіри, що може мати зволожувальний ефект. Лікування сироваткою, що містить GOS, виявилось ефективним у зниженні рівня *S. aureus* серед патогенних мікроорганізмів на шкірі. Це дослідження підтверджує основну концепцію, що застосування сироватки з галактоолігосахаридами, може використовуватися для регулювання складу та різноманіття мікробіоти шкіри людини. Лікування косметичною сироваткою з GOS є ефективним у покращенні різних параметрів шкіри та збільшенні популяції корисних мікроорганізмів шкіри [29].

Застосування пребіотиків набагато краще, ніж застосування антимікробної косметики, яка містить антибіотики або антибактеріальні агенти для невибіркового зменшення росту бактерій [29].

2.2. Переваги обраних біологічно активних речовин у відновленні шкірного бар'єру

Обрані біоактивні компоненти центелли – такі як азіатикозид, мадекасозид, азіатикова та мадекасова кислоти – мають ряд унікальних властивостей, що роблять їх надзвичайно ефективними для підтримки та регенерації шкіри.

Ці компоненти стимулюють синтез колагену типу I та III, що є критично важливим для відновлення структурної цілісності шкіри [12]. Активізація фібробластів сприяє покращенню мікроциркуляції, підвищенню міжклітинного обміну речовин та прискоренню регенеративних процесів [19].

Антиоксидантні та протизапальні властивості сапонінів, флавоноїдів та фенольних кислот сприяють зменшенню еритеми та більш ефективному відновленню бар'єру, що забезпечує швидке повернення шкіри до гомеостазу після впливу подразників [16]. Дослідження показують, що косметичні засоби з екстрактом центелли азійської значно знижують трансепідермальну втрату вологи та покращують еластичність і пружність шкіри [12].

Завдяки комплексному впливу, центелла не лише стимулює регенерацію шкіри, але й забезпечує виражений антиоксидантний захист, який допомагає запобігти пошкодженням клітин вільними радикалами. Дані досліджень свідчать, що комбінування центелли із іншими допоміжними речовинами, наприклад, з пребіотиками, може посилити її позитивний вплив. Така комбінація сприяє ще більш ефективному відновленню шкірного бар'єру та забезпечує комплексний догляд за шкірою [33].

Косметичні засоби з пребіотиками представляють собою альтернативний підхід до догляду за шкірою, заснований на холістичних принципах. Щоб боротися не лише із зовнішніми симптомами (наприклад, висипаннями чи сухістю), холістична косметика працює на глибшому рівні – відновлює природний баланс шкіри, зміцнює її захисний бар'єр і підтримує здоровий мікробіом. Замість традиційних антибактеріальних компонентів, які не вирішують проблему дисбалансу мікробіому, така косметика використовує біологічні механізми для нормалізації стану шкіри, відновлення її природного бар'єру та підтримки захисних функцій. Завдяки цим властивостям, продукти з пребіотиками є надзвичайно делікатними та підходять для всіх типів шкіри, включаючи навіть чутливу та дитячу. Корисний вплив пребіотиків пояснюється їх здатністю вибірково стимулювати ріст корисної мікрофлори шкіри, одночасно пригнічуючи розвиток патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, а також знижуючи рівень токсичних метаболітів [33].

Таким чином, використання екстракту центелли азійської, особливо у комбінації з пребіотиками, забезпечує комплексний, натуральний догляд за

шкірою, сприяючи відновленню природного захисного бар'єру та покращенню її структурної цілісності.

2.3. Види пребіотиків, їх властивості та застосування у косметичних засобах

Пребіотики – речовини, що створюють сприятливе живильне середовище для розмноження корисної мікрофлори. Вони не є мікроорганізмами або їх попередниками, а представляють собою незасвоювані речовини, які чинять позитивний фізіологічний вплив на організм внаслідок вибіркового стимулювання росту або активності корисних бактерій [30].

Структурно пребіотики найчастіше представлені оліго- або полісахаридами, зокрема фруктозними (наприклад, фруктоолігосахариди — інουλін) та галактозними залишками (наприклад, галактоолігосахариди, лактулоза, лактітол). Дещо менш поширеними, проте ефективними, є ізомальтоолігосахариди, ксілоолігосахариди, довголанцюгові β -глюкани та олігосахариди глюкоманнана [33].

До пребіотиків пред'являються певні вимоги, серед яких:

- безпечність для макроорганізму;
- стійкість до гідролізу ферментами;
- селективність: пребіотик повинен бути субстратом для одного або декількох родів облігатних представників мікробіоти, стимулюючи їхнє зростання та метаболічну активність;
- позитивний вплив на склад мікробіому;
- здатність викликати корисні ефекти не лише у ШКТ, а й у системному масштабі, зокрема на рівні шкіри [33].

У зв'язку з цим широке застосування пребіотиків у косметичних засобах обумовлено їх здатністю:

- підтримувати баланс мікробіому шкіри;
- зменшувати запалення;
- відновлювати бар'єрну функцію шкіри;

- покращувати гідратацію та еластичність;
- знижувати чутливість та подразнення [33].

Особливе місце серед пребіотичних інгредієнтів займають лізати бактерій — гідролізовані продукти біфідо-, лакто- та пропіобактерій. Вони містять коротколанцюгові пептиди, вільні амінокислоти, полісахариди (глюкозу, ксілатозу, галактозу), деякі АНА-кислоти, значну кількість вітамінів (групи В, С, РР, фолієву кислоту) й самі бактерії, розщеплені під дією гідролізу до дрібних фракцій цитоплазми й клітинних стінок. Вони створюють на поверхні шкіри оптимальне середовище для розмноження нормальної мікрофлори. Крім того, лізати можуть стимулювати вироблення керамідів, нормалізувати секрецію себуму та відновлювати власний зволожувальний фактор шкіри (NMF) [33].

З урахуванням зростання інтересу до інгредієнтів, що підтримують мікробіом шкіри, у косметичних формулах дедалі частіше застосовуються різноманітні типи пребіотиків. У таблиці 2.1 подано їхні приклади та ключові властивості.

Таблиця 2.1

Види пребіотиків, їх приклади та основні властивості

Види пребіотиків	Приклади	Основні властивості
Фрукто-олігосахариди (ФОС) [22]	Інулін, олігофруктоза	Вибірково стимулюють ріст корисної мікрофлори (Bifidobacterium, Lactobacillus). Покращують бар’єрні функції шкіри. Антиоксидантна активність.
Галакто-олігосахариди (ГОС) [22]	Лактулоза, лактітол	Сприяють зростанню корисних бактерій. Підтримують зволоженість шкіри. Протизапальна дія.

Ізомальто- олігосахари- ди (ІМО) [33]	Ізомальтоза, палатиноза (ізомальтулоза)	Покращують склад мікробіому. Резистентні до деяких ферментів. Підвищують толерантність шкіри.
Ксіло- олігосахари- ди (КООС) [33]	Ксилоза, ксиліт	Забезпечують селективне живлення для лакто- та біфідобактерій. Зменшують рН шкіри, підвищуючи її захисні функції.
Лізати бактерій [33]	Біфідо-, лакто-, пропіобактерії (гідролізат)	Стимулюють вироблення керамідів. Нормалізують секрецію себуму. Відновлюють NMF шкіри, створюють оптимальне середовище для корисної мікрофлори.
Полі- сахариди глюкоманна- на [20]	Елементи глюкоманнану (наприклад, конжакова камедь)	Покращують гідратацію. Можуть діяти як стабілізатор, загусник у формулах. Підтримують корисну мікрофлору.

Таким чином, включення пребіотиків до складу косметичних засобів дозволяє не лише зберігати та підтримувати баланс мікробіому шкіри, а й активно сприяти її регенерації, зволоженню та захисту.

2.4. Дослідження ринку косметичних засобів для відновлення шкіри

Одним із ключових етапів розробки нового косметичного продукту є вивчення ринку — аналіз асортименту, споживчого попиту, активних інгредієнтів та переважних косметичних форм. У рамках даного дослідження було проведено порівняльний аналіз українського та ірландського ринків щодо наявності засобів із центеллою та пребіотиками, призначених для зміцнення бар'єрної функції шкіри.

Поглиблений аналіз асортименту засобів із центелою азійською та/або пребіотиками, що представлені на ринку, дозволив визначити найпоширеніші косметичні форми, у яких реалізуються продукти цієї категорії (рис. 2.1). У дослідженні було охоплено 10 брендів, загалом проаналізовано понад 50 засобів, до складу яких входять центела або пребіотичні компоненти.

Асортимент продукції переважно представлений кремами (35,5%), що свідчить про орієнтацію розробників на продукти з бар'єрною, репаративною та зволожувальною дією. До інших поширених форм належать тонери (16,1%) та сироватки (16,1%) — вони є джерелами активних компонентів і часто використовуються у багатоступеневому догляді. Ці три форми забезпечують оптимальні умови для доставки активних компонентів у глибокі шари епідермісу та є найбільш ефективними в контексті відновлення його бар'єрних властивостей. Значно меншою мірою представлена частка таких косметичних форм, як очищуючі засоби для вмивання (8,1 %), маски (8,1 %), лосьйони (4,8 %), тонер-педи (4,8 %), гелі (3,2 %) та місти (1,6 %).

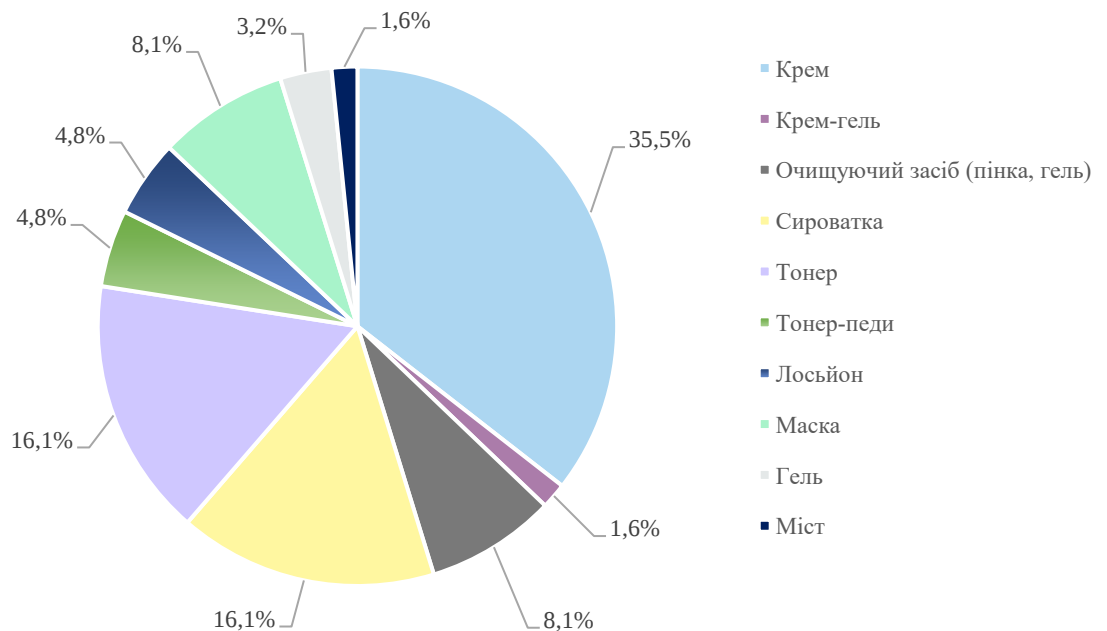


Рис. 2.1. Аналіз косметичних форм засобів з центелою та пребіотиками

У міжнародній практиці все більшої популярності набуває косметика, спрямована на підтримку мікробіому шкіри та її бар'єрної функції. Особливо активно такі формули розвиваються в Південній Кореї, Франції та Ірландії, де популярні бренди пропонують цілі серії засобів із центелою та пребіотиками. В Україні подібна продукція лише починає набирати популярності та з'являтися на ринку, її вибір обмежений, здебільшого доступна через інтернет-магазини, що свідчить про наявний потенціал для впровадження нових формул та розвитку відповідного сегмента ринку. Завдяки зростаючому інтересу споживачів до натуральних та ефективних засобів догляду за шкірою, підприємства мають можливість розширювати асортимент та зміцнювати позиції на ринку.

Аналіз інтернет-ресурсів, онлайн-аптек та маркетингових оглядів дозволив виокремити кілька сучасних підходів до формулювання косметичних засобів для підтримки епідермального бар'єру:

- багатокomпонентність, яка забезпечує поєднання зволожувачів, антиоксидантів, пребіотиків та регенерувальних агентів у єдиній формулі;
- акцент на збереження мікробіому — активне використання інуліну, лізатів бактерій, ферментованих екстрактів;
- адаптація до потреб чутливої шкіри — включення гіпоалергенних інгредієнтів, відмова від агресивних консервантів і ароматів.

За даними професійних аналітичних платформ, найбільшим попитом користуються засоби для догляду за зневодненою, подразненою та atopічною шкірою. Найчастіше у їх складі зустрічаються такі інгредієнти, як центелла азіатська, гліцерин, цераміди, пантенол, алантоїн, екстракти рослинного походження та пребіотики (зокрема інулін, лактулоза, β -глюкан). Застосування таких засобів рекомендоване як на етапі відновлення після дерматологічних процедур (пілінги, лазери), так і в рамках щоденного догляду при підвищеній чутливості або пошкодженому бар'єрі.

Таким чином, з огляду на виявлену ринкову ситуацію та попит на засоби з відновлювальним ефектом, актуальним є створення крему з комбінованим

складом — на основі центели азійської та пребіотиків. Такий продукт відповідатиме запитам сучасних споживачів, сприятиме зміцненню епідермального бар'єру, відновленню мікробіому та покращенню загального стану шкіри.

2.5. Характеристика об'єктів дослідження

Під час формування складу крему було враховано безпечність та ефективність кожного компонента. Виходячи з аналізу літературних джерел, доцільним є включення до рецептури таких інгредієнтів:

Діючі речовини

CO₂-екстракт центели азійської

INCI: Centella asiatica

Метод виробництва: докритичний вуглекислотний екстракт без вмісту розчинників і важких металів, 100% концентрат.

Дозування: 0,2-0,5%. До 2% в лікувальних засобах.

Використання: розчинний в олії при температурі не вище 40 °C.

- для приготування масляних сумішей CO₂ екстракт додають в базову рослинну олію в стандартній дозі 0,2 - 0,5% або це 0,2-0,5 г на 100 г масла, потім ретельно розмішують до розчинення;
- в рецепти косметики ручної роботи CO₂ екстракти вводиться на завершальній стадії приготування разом з іншими активними компонентами при температурі 35-45 °C. В креми можна вводити екстракт в теплу емульсію перед введенням активної фази;
- CO₂-екстракти можна додавати в уже готові косметичні креми для посилення ефективності їх дії при строгому дотриманні нормативів введення [34].

Biolin P (Inulin, Alpha-glucan oligosaccharide)

INCI: Inulin, Alpha-glucan oligosaccharide

Зовнішній вигляд: білий порошок. При підвищеній вологості може комкуватися чи затвердівати. Дані фактори не впливають на якість компоненту, його необхідно розчиняти у воді при постійному перемішуванні.

Дозування: 1 - 5%.

Розчинність: розчинний у воді або в активній фазі і вводиться в косметичний рецепт при температурі не вище 50°C.

Особливості використання: робочий pH компоненту від 4.3 до 10.0. Уникати поєднання з Peroxides, Hydrogen peroxide, Oxidizing agents, Thioglycolates.

Для отримання даного компонента фахівці використовували інулін з цикорію. Після цього продукт піддається дистиляції, перетворюючись в пребіотик Biolin. До його складу входять як мікроорганізми, знайомі мікрофлорі шкіри, так і чужі для неї організми, здатні чинити благотворний вплив на загальний стан шкіри. Завдяки здатності повністю засвоюватися шкірною мікрофлорою, Біолін забезпечує низку позитивних ефектів при регулярному застосуванні: підтримує нормальний стан чутливої шкіри, пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів (зокрема у пацієнтів з акне), стимулює процеси загоєння, сприяє гідратації шкіри та попереджає її зневоднення, зміцнює бар'єрні функції, відновлює мікрофлору, нормалізує функціонування шкіри, зменшує свербіж (у тому числі при інфекційних ураженнях), а також виявляє протигрибкову дію [34].

Woresana (ферментований лізат лактобактерій на основі житнього борошна)

INCI: Water, lactobacillus, rye flou, ferment

Зовнішній вигляд: рідина від блідо-коричневого до коричневого кольору

pH компонента: 3.3 - 4.3

Дозування: 0,5 - 100%

Розчинність: розчинний у воді при температурі не вище 40°C.

Woresana — це інноваційний натуральний інгредієнт, створений шляхом ферментації цільнозернового житнього борошна молочнокислими бактеріями.

Такий метод дозволяє отримати біодоступний комплекс активних речовин із високою ефективністю для догляду за шкірою. Цей концентрат виступає як пребіотик, пробіотик і постбіотик, проявляючи протизапальну, імуномодуючу, антиоксидантну та зволожуючу дію.

Його ефективність зумовлена:

- низькою молекулярною масою компонентів, що забезпечує їхню здатність проникати у глибокі шари епідермісу;
- вмістом амінокислот натурального зволожувального фактору (6 із 8 основних), що забезпечують інтенсивну гідратацію;
- наявністю органічних кислот (молочної, яблучної, оцтової), які мають легкий пілінгуючий та зволожуючий ефекти;
- багатим складом: полісахариди, вітаміни групи В (В1, В2, В5) фолієва кислота, біотин, мінерали та інші сполуки.

Комплексна дія компоненту сприяє відновленню мікрофлори шкіри, зменшенню запалення та зміцненню бар'єрних функцій [34].

Гідролат ромашки

INCI: Chamomilla Recutita Flower Water (*Distillates)

Зовнішній вигляд: прозора рідина

Метод отримання: парова дистиляція

Використана частина рослин: ціла рослина

Склад: не містить спирту, містить консервант

Розчинність: розчинний у воді

pH: 3.0 - 5.0

Дозування: до 100%

Аромат: м'який, трав'яний, солодкуватий, з легкими медовими нотками

Режим введення: на будь-якому етапі приготування

Гідролат ромашки (ромашкова вода) відомий своїми заспокійливими, протизапальними та регенераційними властивостями, завдяки чому широко застосовується у догляді за чутливою та проблемною шкірою. Цей компонент допомагає зменшити почервоніння, свербіж і подразнення, ефективний при

таких станах, як атопічний дерматит, екзема, псоріаз, купероз та акне. Має легку тонізуючу та зволожуючу дію, що сприяє підвищенню комфорту та стійкості шкіри до зовнішніх подразників [34].

Трегалоза — дисахарид, що складається з двох залишків глюкози, з'єднаних α,α -глікозидним зв'язком

INCI: Trehalose

Зовнішній вигляд: білий кристалічний порошок

Дозування: 1-5%

Розчинність: розчинний у воді

Особливості використання: порошок трегалози легко розчинний у воді, стабільний у широкому діапазоні pH від 4.0 до 10.0, а також витримує нагрівання (зберігає стабільність) при температурі до 90°C. Отже, трегалозу можна вводити як з активною фазою, так і в гарячу водну фазу перед емульгуванням.

У косметичних засобах трегалоза використовується завдяки своїм зволожувальним, антиоксидантним і стабілізуючим властивостям, а також здатності захищати клітини шкіри від дегідратації та оксидативного стресу. Володіє вищими вологоутримуючими властивостями, ніж інші дисахариди, і підтримує вологість рогового шару, утримуючи воду у міжклітинному просторі. Крім того, вона підсилює бар'єрну функцію шкіри, сприяючи формуванню ламелярної структури міжклітинних ліпідів, що є важливим для підтримання цілісності та захисної функції епідермісу [34,35].

Алантаїн

INCI: Allantoin

Дозування: 0,1 - 1%

Розчинність: розчинний у воді

Використання: алантаїн рекомендується додавати в водну фазу при температурі близько 40-50 °C, в такому випадку він проявляється найкращу розчинність. Але його також можна розчинити при температурі близько 25 °C при постійному перемішуванні. Для кращої розчинності компонента

рекомендується співвідношення води і сухої речовини 100 г - 0,5 г. Алантоїн зберігає стабільність при рН від 3.0 до 8.0.

Алантоїн широко застосовується в косметичній промисловості як активний інгредієнт багатьох засобів догляду за шкірою завдяки своїй багатофункціональній дії:

- чинить кератолітичну дію, сприяючи м'якому відлущенню відмерлих клітин та пом'якшенню рогового шару;
- стимулює регенерацію тканин, прискорюючи загоєння пошкодженої шкіри;
- сприяє звуженню пор та попереджає їх закупорення і утворення комедонів;
- застосовується для догляду за подразненою, пошкодженою шкірою, у тому числі після обморожень та сонячних опіків;
- часто включається до складу засобів для захисту шкіри в умовах агресивного навколишнього середовища;
- зменшує подразнюючу дію жорстких ПАР, підвищуючи переносимість косметичних засобів [34].

Комплекс церамідів Sk-Influx (Ceramide 3; Ceramide 6 II; Ceramide 1; Phytosphingosine; Cholesterol; Sodium Lauroyl Lactylate; Carbomer; Xanthan Gum)

INCI: Ceramide NP, Ceramide EOS, Ceramide NS, Phytosphingosine, Cholesterol

Консерванти: Phenoxyethanol, Ethylhexylglycerin

рН водного розчину: 6.2

Рекомендовані концентрації введення: Нормальна шкіра: 1.5–5%, Суха шкіра: 3–5%, Вікова шкіра: 3–5%, Відновлення дуже сухої шкіри, захисні засоби: 3–15%

Особливості застосування в емульсійних системах: Для оптимального розподілу в емульсії цераміди вводять у підігріту водну фазу (до 80 °С)

безпосередньо перед емульгуванням. Несумісний із катіонними компонентами.

Комплекс Sk-Influx — ідеальний інгредієнт для косметичних засобів з вираженими властивостями відновлення бар'єрної функції шкіри. Його склад представлений комбінацією різних типів керамідів, холестерину, вільних жирних кислот та фітосфінгозину, що імітує натуральну ліпідну матрицю рогового шару. Значення керамідів у складі шкірного бар'єру:

- Є основною ліпідною фракцією рогового шару (переважають за кількістю).
- Забезпечують формування впорядкованої двошарової ліпідної структури разом із холестерином та жирними кислотами.
- Відповідають за підтримання оптимального рівня зволоженості шкіри, зв'язуючи молекули води.
- Виступають сигнальними молекулами, що регулюють диференціацію кератиноцитів у корнеоцити (особливо ті, що містять сфінгозинову основу).
- Вносять вирішальний внесок у бар'єрну функцію шкіри, знижуючи трансепідермальну втрату вологи та підвищуючи стійкість до зовнішніх агресорів [34].

Сквалан

INCI: Squalane

Походження: рослинне, оливкове

Концентрація діючої речовини: не менше 95%

Дозування: 1-10%. Це рекомендований виробником відсоток введення, проте у спеціальних косметичних засобах сквалан застосовують до 50%.

Розчинність: розчинний в олії

Особливості використання: сумісний з рослинними оліями, складними ефірами, мінеральними оліями та неполярними розчинниками. Він може вводитися при звичайних температурах або нагріватися до високих температур (термостабільний).

Сквалан або Olive Squalane – це стабільна, гідрогенізована форма сквалену, отриманого з оливкової олії. Завдяки високій біосумісності зі шкірою, сквалан легко проникає в епідерміс, не залишаючи жирної плівки, забезпечує глибоке зволоження, пом'якшує шкіру та сприяє відновленню ліпідного бар'єру. Його переваги:

- не комедогенний,
- підтримує еластичність і м'якість шкіри,
- перешкоджає втраті вологи, утворюючи захисну плівку
- високо стабільний і нетоксичний.

Сквалан становить природну частину себуму (до 15%) і широко застосовується в сучасній косметології як ефективний емомент [34].

D-пантенол (R-2,4-дигідрокси-N-(3-гідроксипропил)-3,3-диметил-бутанамід)

INCI: D-panthenol, water

Вміст основної речовини: 75% у воді

Зовнішній вигляд: безбарвна або злегка жовтувата гігроскопічна рідина

Розчинність: розчинний у воді

Дозування: 0,5 - 5%. В косметичних засобах рекомендована концентрація до 5%. Однак в засобах з аптеки і лікувальних мазях дозування Д-пантенолу може доходити і до 10-15%.

Використання: компонент необхідно розчинити в водній фазі, активній фазі косметичного засобу або ввести безпосередньо в теплу емульсію і ретельно розмішати. Для збереження повної активності компоненту, його не рекомендується нагрівати вище 40 °С, однак пантенол зберігає стабільність при короткочасному нагріванні до 70 °С. Рекомендується дотримуватися рН готового засобу в рамках 4.0 - 7.5.

Основні властивості: стимулює регенерацію клітин, природне вироблення колагену; покращує клітинний метаболізм; сприяє синтезу коферменту А — ключового для обміну білків, жирів і вуглеводів; забезпечує

зволоження, заспокійливу дію та зміцнення шкірного бар'єру; ефективний у догляді за подразненою, сухою, пошкодженою шкірою [34].

Допоміжні речовини

Вода очищена (Aqua purificata, ДФУ 2.0, Том 2, ст. 129–132) —спрозора, безбарвна рідина, що не має запаху та смаку. Хімічна формула — H_2O , молекулярна маса становить 18,02. Очищену воду отримують шляхом дистиляції, зворотного осмосу, іонного обміну або іншими методами. Відповідно до вимог ДФУ, вона повинна відповідати наступним показникам: рівень рН у межах 5,0–7,0; вміст нітратів — не більше 0,00002 %; алюмінію — не більше 0,000001 %; важких металів — не більше 0,00001 %. Основне призначення — використання як розчинника у фармацевтичних і косметичних засобах [36].

Олія кукурудзяна

Одержують екстракцією або пресуванням зародків кукурудзяного зерна. Колір світло-жовтий, смак приємний. Містить насичені кислоти – до 11%, олеїнову – до 45%, лінолеву – до 48%, неомилені речовини (переважно стерин) – до 2,5%; густина – 0,921-0,926; температура застигання – від 10 до 20 °С; число омилення – 185,7-201,1; йодне число – 111,0-133,0.

Завдяки високому вмісту лінолевої кислоти та лецитину кукурудзяна олія є цінною косметичною сировиною. До складу кремів уводять у кількості до 10% [37].

Олія жожоба

Метод виробництва: Холодне пресування ядер плодів

Жирно-кислотний склад: ейкозенова кислота 73%, ерукова 16%, олеїнова кислота 8%, нервонова кислота 2%.

Зовнішній вигляд: Рідина від блідо-жовтого до яскраво-жовтого кольору без вираженого аромату. Має густу консистенцію, але вирізняється високою здатністю до проникнення й швидкого поглинання, формуючи на шкірі захисний бар'єр без залишку жирного блиску.

Йодне число 81%, Число омилення 91

Олія жожоба є натуральним інгредієнтом з високим вмістом вітаміну Е, воскових ефірів і амінокислот, подібних до колагену, завдяки чому вона швидко вбирається, проникає через шкірний бар'єр і утворює захисну, але дихаючу плівку. Вона зволожує, пом'якшує, омолоджує і регенерує шкіру, знижує трансепідермальну втрату вологи та проявляє протизапальні властивості, підходить для догляду за будь-яким типом шкіри, включно з дитячою. Крім того, олія жожоба стійка до окислення, підвищує стабільність інших компонентів і захищає шкіру від впливу вільних радикалів, що робить її незамінною в рецептурах сонцезахисної та доглядової косметики [34].

Білий бджолиний віск — напівпрозорі гранули білого або жовтуватого кольору, без смаку, з характерним слабким запахом. Основу його складу становить суміш ефірів одноатомних спиртів та естери жирних кислот. Має температуру плавлення 61–65 °С і густину 0,95–0,96 г/см³; йодне число — 8–11. Добре розчиняється в оліях, 95% етиловому спирті та хлороформі, проте не розчиняється у воді. У косметичних і лікувально-косметичних засобах виконує функцію загущувача та стабілізатора емульсій різного типу [38].

Emulgator Olivem 1000 (Cetyl Oleate, Sorbitan Oleate, USP 31/NF 26) — комплексний емульгатор у вигляді білих або кремових пластівців. Використовується для створення емульсій типу «олія у воді». Має значення ГЛБ у межах 9–12, плавиться при температурі 60–75 °С, а рН 5% водного розчину становить 5,0–7,0. Рекомендована концентрація для застосування — 4-5 % [39].

Вітамін Е (альфа-токоферил ацетат, C₂₉H₄₆O₂, ММ 430,7 г/моль) — це стабільна жиророзчинна форма вітаміну Е, ефір токоферолу з оцтовою кислотою. Має вигляд прозорої маслянистої рідини світло- або темно-жовтого кольору, з легким приємним запахом. Розчинний у спиртах, ефірах, ацетоні та рослинних оліях. Проникаючи в шкіру, гідролізується до активної форми — вітаміну Е. Використовується у косметичних засобах як антиоксидант для стабілізації формул, захисту шкіри від вільних радикалів, уповільнення

старіння, зменшення впливу забруднень. Рекомендована концентрація — 0,1–1,5% [35].

Консервант Geogard Ultra

INCI: Gluconolactone, Sodium Benzoate, Calcium Gluconate

Дозування: 0,75 - 2%

Використання: стандартна доза 0,8 - 1,5%, проте згідно Європейського регламенту по косметичці максимальне дозування консерванту складає 2,30%.

Розчинність: розчинний у воді, гліцерині, пропіленгліколі та мінеральних оліях. Для введення в рецептуру розчинити в рекомендованій основі і ретельно розмішати до повного розчинення порошку. Дозволено нагрівання до 80 °С. Рекомендований рН готового засобу від 3.0 до 6.0, проте враховуйте факт, що сам по собі консервант може знижувати загальний рН формули [34].

Молочна кислота (для корекції рН)

INCI: lactic acid

Вміст основної речовини: 80%

Щільність 1,2 г / мл

Розчинність: у воді, спирті, гліцерині

Рекомендоване дозування: для кремів оптимальне дозування 0,1-0,5% [34].

2.6. Методи дослідження

Маркетингові дослідження

У ході роботи було проведено аналіз ринку косметичних продуктів, у складі яких присутні центела азіатська та пребіотики. Обробку зібраних даних виконували з використанням прикладного програмного забезпечення MS Excel 2019.

Органолептичні показники

При вивченні органолептичних характеристик зразків звертали увагу на колір, аромат і текстуру. Для цього емульсійні основи наносили шаром 2–4 см на предметне скло або аркуш білого паперу з метою візуального аналізу.

Визначення однорідності

Перевірку однорідності здійснювали за методикою, викладеною в ДФУ 2.0. З кожного зразка відбирали по чотири порції об'ємом 20–30 мл. По дві проби розміщували на предметному склі, накривали другим склом і злегка притискали для утворення плям діаметром близько 20 мм. Отримані проби оглядали з відстані приблизно 30 см неозброєним оком. Якщо в усіх чотирьох пробах відсутні сторонні включення, видимі частки або ознаки фізичної нестабільності (такі як коагуляція, агрегація або коалесценція), зразок вважають однорідним. У разі виявлення порушень хоча б в одній пробі, проводили додаткове тестування восьми нових проб, всі з яких повинні відповідати вимогам тесту [35].

Визначення термостабільності

Випробування на термостабільність проводили відповідно до вимог ДСТУ 4765:2007. По 8–10 мл емульсійної основи поміщали в скляні пробірки та залишали у термостаті при температурі $42,5 \pm 2,5$ °C протягом 7 днів. Потім зразки зберігали у холодильнику (6 ± 2 °C) ще 7 днів, після чого витримували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Проби вважали стабільними, якщо після завершення циклу не спостерігалось розшарування емульсії на водну та масляну фази [40].

Визначення колоїдної стабільності (за ДСТУ 29188.3-91)

Для оцінки стабільності емульсійної основи застосовували метод центрифугування. У скляні пробірки місткістю 15 мл вносили досліджувані зразки у кількості, що становила приблизно $2/3$ об'єму, після чого зважували кожну пробірку з точністю до 0,01 г, слідкуючи за тим, щоб різниця мас між ними не перевищувала 0,02 г. Далі пробірки зразками витримували у водяній бані при температурі $42,5 \pm 2,5$ °C протягом 20 хвилин. Після цього пробірки насухо витирали і встановлювали у центрифугу. Процес центрифугування

тривав 5 хвилин зі швидкістю 6000 обертів за хвилину. Зразок вважався стабільним, якщо після центрифугування у пробірці не спостерігалось жодних ознак фазового розшарування [40].

Визначення рН (ДФУ II вид., 2.2.3, том. 1, с. 51–52)

Визначення кислотно-лужного показника (рН) емульсійної основи проводили потенціометричним методом відповідно до вимог Державної фармакопеї України. У дослідженні використовували рН-метр «рН-150 МИ», попередньо відкалібрований згідно з чинними нормативами. Вимірювання здійснювали за температури 20–25 °С. Для аналізу готували 10% водні розчини емульсійних зразків: 1,0 г зразка переносили до конічної колби об'ємом 50 мл, додавали 10 мл очищеної води та перемішували до утворення однорідної суміші. Для забезпечення достовірності отриманих результатів, дослідження проводили п'ять разів, щоразу використовуючи нову порцію зразка [35].

Мікроскопічне визначення ступеня дисперсності (ДФУ II вид., п. 2.9.37, т. 1, с. 481)

Дослідження розміру частинок емульсії здійснювали методом оптичної мікроскопії згідно з вимогами ДФУ 2.0. Для цього зразок масою 0,05 г перемішували з краплею 0,15% водного розчину метиленового синього у фарфоровій чашці. Отриману суміш наносили на предметне скло, накривали покривним скельцем і обережно притискали. Аналіз проводили за допомогою мікроскопа ZEISS PrimoStar 3, обладнаного камерою для фіксації зображень [35].

Визначення структурної в'язкості (ДФУ 2.0, т. 1, п. 2.2.8, с. 56–57)

Вимірювання в'язкості емульсійної основи здійснювали за допомогою ротаційного віскозиметра Брукфільда MYR VR300 (модель V2R, виробництва Viscotech Hispania) відповідно до методики, викладеної у Державній фармакопеї України (ДФУ 2.0). Для проведення аналізу відважували 50,0 г зразка, який переносили у склянку. До зразка занурювали шпindel типу R3,

після чого фіксували значення в'язкості за умови стабільності показника. Вимірювання проводили за кімнатної температури [35].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Проведено аналітичний огляд сучасних наукових досліджень щодо використання екстракту *Centella asiatica* та пребіотичних інгредієнтів у косметичних засобах. Обґрунтовано доцільність включення цих компонентів до складу крему для покращення бар'єрної функції шкіри.

2. Визначено перспективні біоактивні речовини, зокрема CO₂-екстракт центелли, пребіотики Biolin P і Woresana, трегалозу, D-пантенол, сквалан, цераміди, які мають виражену зволожувальну, регенерувальну та протизапальну дію. Детально охарактеризовано їхні властивості, INCI-дані, умови введення та технологічні особливості.

3. Проаналізовано поточний стан українського та ірландського ринків косметики з пребіотиками та центелою. Встановлено домінування форм кремів, тонерів і сироваток, що підтверджує затребуваність бар'єрно-захисних косметичних засобів. Зазначено потенціал для виведення нових продуктів із зазначеними активами.

4. Вибрано необхідні допоміжні речовини для формування стабільної емульсійної системи, зокрема олії (жожоба, кукурудзяна), емульгатор Olivem 1000, білий бджолиний віск, вітамін Е, консервант Geogard Ultra та воду очищену. Враховано їхню сумісність і технологічні властивості.

5. Наведено перелік та опис методів, що використовуються для дослідження властивостей емульсійної основи: маркетинговий аналіз, органолептична оцінка, визначення однорідності, термостабільності, колоїдної стабільності, кислотно-лужного показника (pH), ступеня дисперсності та в'язкості. Ці методи дозволяють об'єктивно оцінити якість і стабільність розроблюваного засобу.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ

3.1 Розробка складу модельних зразків

На початковому етапі розробки складу косметичного крему необхідно було врахувати, що розроблюваний продукт є доглядовим засобом для щоденного використання. Зважаючи на це, акцент при виборі активних інгредієнтів був спрямований на забезпечення відповідних властивостей, представлених на рисунку 3.1.



Рис. 3.1. Основні функції косметичного крему.

Наступний етап був присвячений вибору основи для засобу. Оскільки крем розроблявся з метою відновлення шкірного бар'єру та підтримки мікробіому, особливу увагу було приділено розробці основи продукту. Оглянувши літературні джерела щодо розробок косметичних засобів з центеллою азійською, нами було вибрано емульсійну систему типу масло/вода (O/W), що має низку переваг, які наведені на рисунку 3.2.

- легко розподіляються і всмоктуються;
- не залишають жирного, липкого сліду на шкірі;
- легко видаляються із шкіри (при необхідності);
- можливість введення в основу як гідрофільних, так і гідрофобних ЛР;
- екструзивність (здатність легко видалятися з упакування).

Рис. 3.2. Переваги емульсійної основи типу масло/вода

Важливим етапом у розробці складу стало дослідження розчинності CO₂ екстракту центелли азійської в оліях. Відомо, що найкращу розчинність екстракти центелли демонструють у кукурудзяній олії. Тому нами було досліджено розчинність екстракту в кукурудзяній олії, до якої додавалася олія жожоба в різних співвідношеннях. Для цього було обрано 4 варіанти олій та їх сумішей: оливкова олія + жожоба та кукурудзяна олія + жожоба. Для зберігання екстракту (1 г) у 2 мл олії протягом усієї ночі використовували шейкер (номер моделі: CIS-24 BL). Потім масло фільтрували і піддавали хроматографічному аналізу. Результати досліджень показали, що найкраща розчинність екстракту спостерігається в суміші олій жожоба та кукурудзяної олії в пропорції 1:5, що продемонстровано на рисунку 3.3.

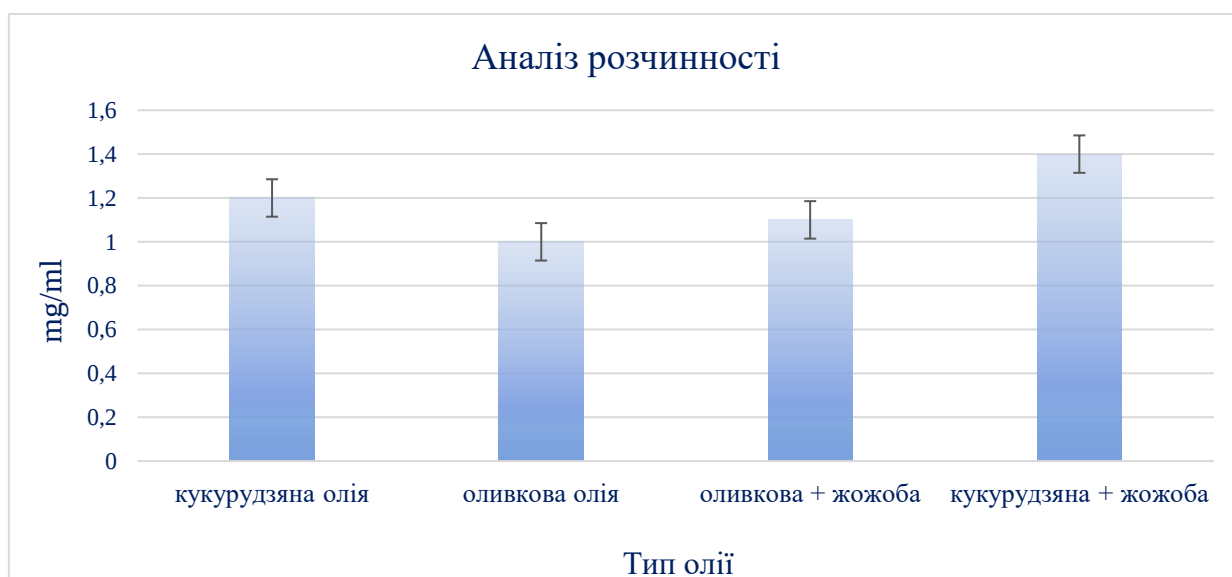


Рис. 3.3. Розчинність екстракту центелли азійської в різних оліях.

Важливими компонентами в емульсійних основах є стабілізатори гетерогенної системи, а саме емульгатори і загущувачі [41]. Вибір емульгатора і його концентрації є важливим етапом проведення дослідницької роботи. Тому в ході роботи було запропоновано 6 модельних зразків, які відрізнялися якісним і кількісним складом емульгаторів (табл. 3.1). Для утворення емульсійної системи нами було використано «зелені» емульгатори: Емульгатор Planta M, Montanov 68 та Olivem 1000. Формоутворювальними речовинами масляної фази було обрано олію кукурудзяну, олію жожоба, віск білий бджолиний та сквалан (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Зразки модельних рецептур емульсійних основ крему (на 100 г)

№ з/п Назва компонента	Кількість компонентів, г					
	1	2	3	4	5	6
Олія кукурудзяна	10	10	10	10	10	10
Олія жожоба	2	2	2	2	2	2
Віск бджолиний	3	3	3	3	3	3
Сквалан	2	2	2	2	2	2
Емульгатор Planta M	2,5	5				
Емульгатор Olivem 1000			2,5	5		
Емульгатор Montanov 68					2,5	5
Консервант GEOGARD ULTRA	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Вода очищена	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100

Модельні зразки контролювали за параметрами якості, методи яких описані в Розділі 2, а саме: органолептичні властивості, однорідність, колоїдна стабільність, термостабільність, дисперсність часток системи.

Результати досліджень наведено в табл 3.2.

Таблиця 3.2

Оцінка органолептичних властивостей емульсійних основ

№ Зразка основи	Органолептичні властивості			
	Зовнішній вигляд	Однорідність	Колір	Запах
1	Консистенція рідкої емульсії	Однорідна, без включень	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний
2	Консистенція рідкої емульсії	Однорідна, без включень	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний
3	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний
4	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний
5	Консистенція рідкої емульсії	Неоднорідна, наявні включення у вигляді дрібних крупинок	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний
6	Кремоподібна консистенція	Однорідна, без включень	Білий	характерний для інгредієнтів основи, нейтральний

Усі зразки продемонстрували хороші органолептичні характеристики. Однак зразки всіх емульгаторів, за винятком Емульгатор Olivem 1000 при низьких концентраціях (2,5%), були занадто рідкими для обраної нами ЛФ. Всі зразки, крім зразка №5, були однорідними. Зразок №5 містив включення у вигляді дрібних крупинок, що свідчить про недостатні емульгуючі властивості. Зразки №3 та №4 виявили кращі органолептичні та консистенційні властивості, тому вони були обрані для подальших досліджень, результати яких наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати випробувань зразків емульсійної основи №3 та №4

Дослідження	Результати випробувань	
	Зразок № 3	Зразок № 4
Визначення рН	$6,6 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,4$
Визначення термостабільності	Візуально стабільний	Візуально стабільний
Визначення колоїдної стабільності	Візуально стабільний	Візуально стабільний
Визначення структурної в'язкості	$4600 \pm 15 \text{ мПа}\cdot\text{с}$	$18400 \pm 20 \text{ мПа}\cdot\text{с}$

Показник рН є важливим для оцінки якості косметичного засобу для щоденного зовнішнього застосування. Обидва зразки основи пройшли дослідження рН, яке проводилось потенціометрично (ДФУ 2.0), опис якого наведено в Розділі 2. В результаті досліджень було виявлено, що рН обох зразків знаходиться в межах 6,0 – 7,0, що є оптимальним.

Важливими показниками для крему є колоїдна стабільність та термостабільність, оскільки вони необхідні для забезпечення відсутності розшарування системи при зберіганні та при перепадах температурних режимів. Дослідження проводилось відповідно до методик ДФУ, описаних у

Розділі 2. Обидва зразки основ пройшли ці випробовування та продемонстрували стабільні результати.

Для вивчення реологічних властивостей крему був застосований метод ротаційної віскозиметрії, що є обов'язковим етапом при розробці складу м'яких ЛЗ.

Для досліджень використовувався віскозиметр Брукфільда MYR VR300, модель V2R (Ispania). Нормативи для обраної нами форми випуску становлять від 2000 до 10000 мПа·с, і обидва зразки показали результати в межах норми. Проте кращим для подальших досліджень виявився зразок №4 (табл. 3.4).

Тому саме цей зразок, що містить Емульгатор Olivem 1000, було обрано для подальших досліджень. Склад емульсійної основи наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Склад емульсійної основи

№	Назва компонента	Кількість, г
1	Олія кукурудзяна	10,0
2	Олія жожоба	2,0
3	Віск бджолиний	3,0
4	Сквалан	2,0
5	Емульгатор Olivem 1000	5,0
6	Консервант GEOGARD ULTRA	0,8
7	Вода очищена	До 100

3.2 Опрацювання технології емульсійної основи

З метою вибору оптимального способу приготування крему було проведено дослідження щодо одержання засобу у лабораторних умовах із застосуванням різних методів гомогенізації. Ручне перемішування проводили до повного охолодження, а також використовували електричний змішувач МІ-2 з кількома діапазонами швидкостей (1 шв. – 1000 об./хв; 2 шв. – 2000 об./хв; 3 шв. – 3000 об./хв) протягом 20 хвилин.

У разі прямого емульгування попередньо всю гідрофобну фазу додавали до половинної кількості води (гідрофільна фаза) для утворення первинної емульсії. Після цього поступово додавали решту води та гомогенізували до повного охолодження. За зворотного методу для утворення первинної емульсії частину води вводили до гідрофобної фази, після чого аналогічно прямому методу, додавали решту води.

Візуально оцінювали однорідність одержаних зразків засобу. Було встановлено, що зворотний метод емульгування із використанням змішувача MI-2 забезпечує набагато кращі показники порівняно з ручним методом. Тому додатково проведено дослідження впливу швидкості змішування на якість кінцевого продукту.

Експериментальні зразки готували за наступною технологією: попередньо відважені віск бджолиний, сквалан, Olivem 1000 (згідно рецептури), олію кукурудзяну та жожоба нагрівали на водяній бані до температури 80-90 °С. Паралельно нагрівали водну фазу до температури 80-90 °С. Після цього до масляної фази додавали воду й емульгували суміш за допомогою лабораторного гомогенізатора при різних швидкостях до отримання однорідної маси. Згідно з цією методикою було приготовлено 3 зразки косметичного засобу за різної частоти обертання пристрою. Загальна тривалість процесу становила 30 хвилин. Фізико-хімічні дослідження отриманих зразків проводили через 24 год. Після повного охолодження та стабілізації системи. Результати наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Умови отримання косметичного крему та його властивості

Зразок, №	Умови отримання косметичного засобу	Властивості косметичної емульсії			
	Швидкість перемішування	Колоїдна стабільність	Термічна стабільність	pH	Розмір частин жирової фази, мкм

1	1000	Стабільна	Стабільна	6,34	3-5
2	2000	Стабільна	Стабільна	6,25	1-3
3	3000	Стабільна	Стабільна	6,33	1-2

Отримані результати свідчать про стабільність усіх зразків. Однак помічено, що при максимальній швидкості обертання (3000 об./хв) у крем потрапляло повітря, що знижувало його якість. Натомість при швидкості 1000 об./хв спостерігалось утворення частинок розміром до 5 мкм. Оптимальною визнано швидкість 2000 об./хв, яка забезпечувала найкраще співвідношення між однорідністю та стабільністю емульсії.

За результатами аналізу літературних джерел, як активні інгредієнти до складу косметичного засобу було обрано СО₂-екстракт центели азіатської, пребіотики Biolin Р (інулін, α-глюкан олігосахариди) та Woresana (ферментований лізат лактобактерій на основі житнього борошна), а також гідролат ромашки. Крім того, до складу включено D-пантенол, трегалозу, алантоїн, сквалан, комплекс керамідів Sk-Influx. Сумарна дія цих компонентів забезпечує наступні ефекти:

- відновлення шкірного бар'єру та посилення захисних функцій шкіри;
- підтримка здорового мікробіому, що сприяє зменшенню впливу патогенних мікроорганізмів та зовнішніх агресивних чинників;
- протизапальна та антиоксидантна активність;
- інтенсивне зволоження шкіри та зменшення трансепідермальної втрати вологи (TEWL);
- заспокійлива дія, зменшення проявів подразнення, почервоніння, свербіжу та стягнутості;
- стимуляція процесів регенерації, особливо після впливу агресивних косметичних процедур (пілінгів, дермабразії тощо).

До складу масляної фази також включено вітамін Е, який виконує роль природного антиоксиданта для стабілізації олій та захисту формули від

окиснення. Молочна кислота була введена для корекції рН готового крему, забезпечуючи комфортне середовище для шкіри та підтримуючи стабільність формули. Гіпоалергенна віддушка Peach milkshake додає приємний аромат без ризику подразнення шкіри, підходячи для чутливих типів шкіри.

Розроблений склад крему наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Склад крему

№	Назва інгредієнту	Маса, г
1	Гідролат ромашки	45,0
2	Олія кукурудзяна	10,0
3	Emulgator Olivem 1000	5,0
4	Комплекс керамідів Sk-Influx (Ceramide 3; Ceramide 6 II; Ceramide 1; Phytosphingosine; Cholesterol; Sodium Lauroyl Lactylate; Carbomer; Xanthan Gum)	3,5
5	Бджолиний віск	3,0
6	Biolin P (Inulin, Alpha-glucan oligosaccharide)	3,0
7	Woresana (Lactobacillus, Rye Flour, Ferment)	3,0
8	Олія жожоба	2,0
9	D-пантенол	2,0
10	Трегалоза	2,0
11	Сквалан	2,0
12	CO ₂ -екстракт центели азіатської	1,5
13	Консервант Geogard Ultra	0,8
14	Алантаїн	0,5
15	Вітамін Е	0,5
16	Молочна кислота (для корекції рН)	q.s.
17	Гіпоалергенна віддушка Peach milkshake	q.s.
18	Вода очищена	До 100,0

При опрацюванні технології крему нами було враховано фізико-хімічні властивості інгредієнтів. Трегалоза та консервант Geogard Ultra (INCI: Gluconolactone, Sodium Benzoate, Calcium Gluconate) – водорозчинні речовини, які добре розчиняються в гарячій воді, тому їх вводили до водної фази, що використовувалася для розведення первинної емульсії. Комплекс керамідів Sk-Influx рекомендується вводити у підігріту водну фазу безпосередньо перед емульгуванням. Гідролат ромашки, Biolin P (інулін, альфа-глюканолігосахарид), Woresana (ферментований лізат лактобактерій), D-пантенол, алантоїн, CO₂-екстракт центели азіатської та вітамін Е вводили на етапі охолодження (до температури не вище 40 °C), оскільки ці речовини є термолабільними. Молочну кислоту вводили на завершальному етапі для корекції рН, після чого додавали гіпоалергенну віддушку Peach Milkshake.

Технологічний процес виготовлення крему складається з низки підготовчих стадій, 5 стадій приготування готового продукту та 3 стадій пакування готового продукту. На кожній стадії проводився поточний контроль параметрів виробництва та напівпродукту.

Технологічну схему виробництва крему для відновлення шкірного бар'єру та підтримки мікробіому наведено на рис. 3.4.

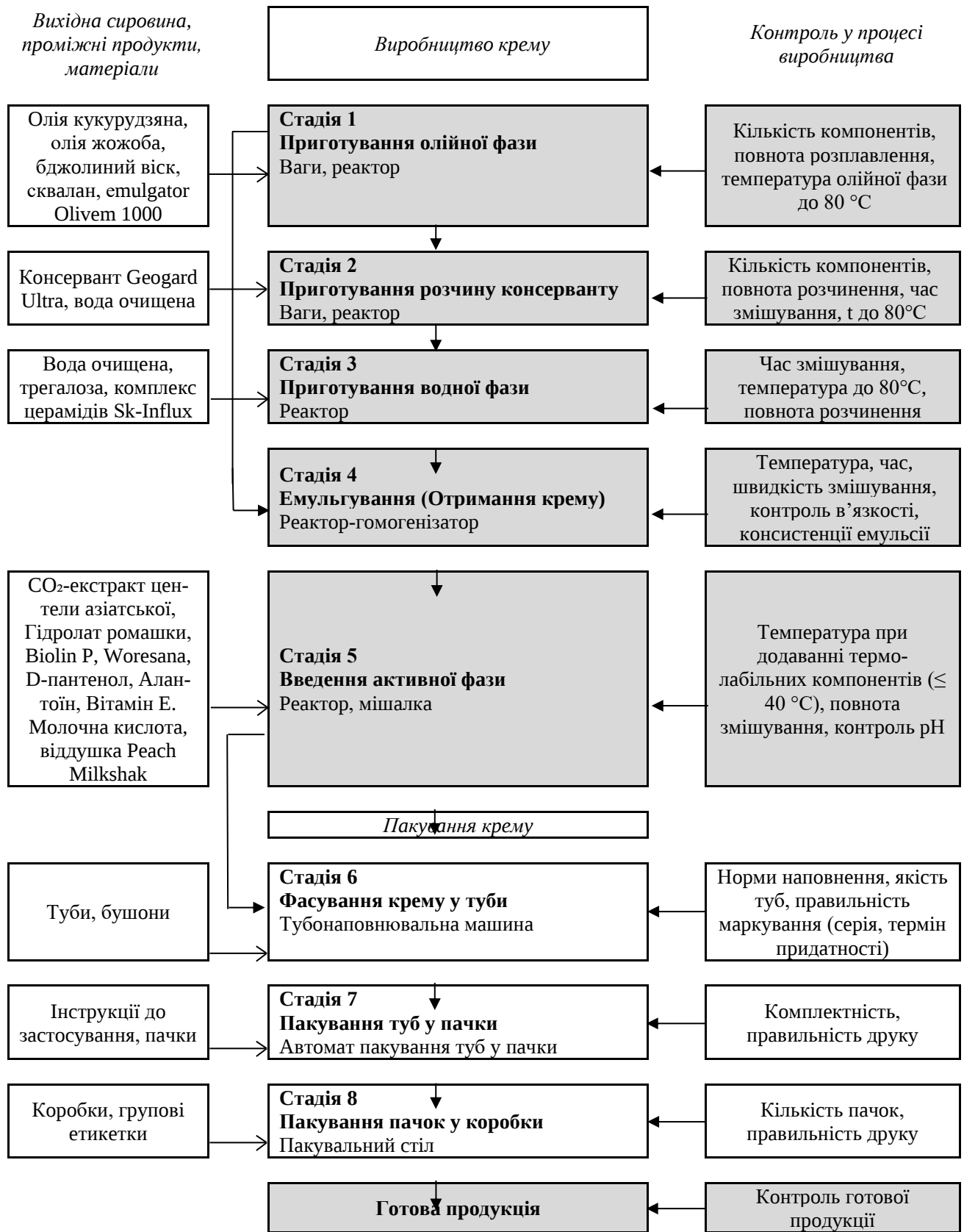


Рис. 3.4. Схема промислової технології виготовлення крему для відновлення шкірного бар'єру та підтримки мікробіому

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано вибір емульсійної системи типу «олія у воді» (O/W) для розробки косметичного засобу, що відновлює шкірний бар'єр, з урахуванням особливостей чутливої та пошкодженої шкіри.

2. Проведено оцінку шести модельних зразків емульсійних основ з різними емульгаторами. За результатами органолептичних, фізико-хімічних і реологічних досліджень оптимальним визнано зразок, що містить емульгатор Olivem 1000 у концентрації 5%, який забезпечує стабільну кремоподібну консистенцію, приємну текстуру та однорідність.

3. У процесі досліджень застосовано метод зворотного емульгування, при якому вода додавалася до попередньо підігрітої масляної фази. Метод забезпечив високу стабільність системи, особливо при використанні змішувача MI-2 зі швидкістю 2000 об./хв.

4. Розроблено рецептуру крему, що включає активні компоненти з доведеною ефективністю: CO₂-екстракт центелли азійської, пребіотики Biolin P і Woresana, гідролат ромашки, D-пантенол, трегалоза, алантоїн, сквалан та комплекс керамідів Sk-Influx. До складу введено допоміжні речовини – емульгатор, віск, олії, консервант та віддушку – з урахуванням їхньої сумісності, розчинності та технологічних вимог.

5. Встановлено оптимальні умови введення кожного інгредієнта в залежності від їх фізико-хімічних властивостей: термолабільні речовини (гідролат, пребіотики, D-пантенол, вітамін Е тощо) вводилися на стадії охолодження; водо- та жиророзчинні компоненти – відповідно у водну або масляну фазу до емульгування.

6. Запропонована технологічна схема забезпечує отримання крему середньої щільності зі стабільними фізико-хімічними характеристиками та відповідністю заданому рівню рН ($6,3 \pm 0,4$), що є оптимальним для чутливої шкіри

ВИСНОВКИ

1. У роботі обґрунтовано теоретичні та практичні аспекти розробки косметичного крему для відновлення шкірного бар'єру з використанням активних інгредієнтів, таких як центела азіатська та пребіотики.

2. Проведено огляд літературних джерел, що стосуються фізіологічних процесів відновлення шкірного бар'єру, зокрема ролі центели азіатської в стимулюванні регенерації шкіри та використання пребіотиків для збереження її балансу. Визначено доцільність застосування цих інгредієнтів у складі косметичних засобів.

3. Проведено маркетингове дослідження сучасного ринку бар'єрної косметики в Україні та Ірландії. Виявлено активне зростання попиту на засоби із пребіотиками та центелою азіатською, переважно у формі кремів, емульсій, сироваток, що підтверджує актуальність теми дослідження.

4. Детально описано технологічні аспекти розробки крему, включаючи підбір і характеристику інгредієнтів, таких як CO₂-екстракт центели азіатської, Biolin P, Woresana, а також обґрунтовано вибір емульгаторів та стабілізаторів для досягнення необхідної текстури та ефективності засобу

5. Розглянуто особливості технологічного процесу, зокрема метод зворотного емульгування, що дозволяє отримати стабільну емульсію з бажаними фізико-хімічними властивостями. Визначено оптимальні умови приготування емульсії з використанням цього методу, зокрема температура та певна швидкість гомогенізації. Проведено комплекс досліджень (органолептичні, фізико-хімічні, мікроскопічні), які підтвердили однорідність, термостабільність, колоїдну стабільність і належну консистенцію крему. Також встановлено, що показник рН кінцевого продукту є оптимальним для шкіри.

6. Розроблено технологічну схему виробництва крему для відновлення шкірного бар'єру з урахуванням усіх етапів виробничого процесу, від підготовки сировини до контролю якості готової продукції.

7. Отримані результати можуть бути використані в подальших наукових і прикладних дослідженнях у сфері косметичної технології та стали основою для створення крему з бар'єрно-відновлювальною дією для чутливої шкіри.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aquaporins Are One of the Critical Factors in the Disruption of the Skin Barrier in Inflammatory Skin Diseases / P. M. Tricarico et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 4020.
2. Eyerich S., Eyerich K., Traidl-Hoffmann C., Biedermann T. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol.* 2018. Vol. 39. P. 315–327
3. Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties / P. Baker et al. *Cells.* 2023. Vol. 12. P. 2745. [DOI: 10.3390/cells12232745](https://doi.org/10.3390/cells12232745)
4. Del Rosso J. Q., Leon D. O., Kircik M. D. Understanding the Fundamentals of Skin Barrier Physiology—Why is This Important for Clinicians? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2025. Vol. 18(2). P. 7–15.
5. Understanding the Epidermal Barrier in Healthy and Compromised Skin: Clinically Relevant Information for the Dermatology Practitioner: Proceedings of an Expert Panel Roundtable Meeting / J. D. Rosso et al. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016. Vol. 9(4 Suppl 1). P. S2-S8.
6. Trompette A., Ubags N. D. Skin barrier immunology from early life to adulthood. *Mucosal Immunology.* 2023. Vol. 16(2). P. 194–207. DOI: 10.1016/j.mucimm.2023.02.005
7. Emollients and moisturisers for eczema / E. J. Van Zuuren et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 2(2). P. CD012119. DOI: 10.1002/14651858.
8. Hebert A. A., Rippke F., Weber T. M., Nicol N. H. Efficacy of nonprescription moisturizers for atopic dermatitis: an updated review of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2020. Vol. 21(5). P. 641-655.
9. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis / Y. C. Giam et al. *Asia Pac Allergy.* 2016. Vol. 6(2). P. 120-128.
10. Wachiraporn Thong-on, Krisada Sakchaisri, Sompop Prathanturarug. The effects of glycoside-rich green extract from *Centella asiatica* (L.) Urban on

wound healing and anti-aging activity. *Phytomedicine Plus*. 2024. Vol. 4(4). P. 100628.

11. Topical Application of *Centella asiatica* in Wound Healing: Recent Insights into Mechanisms and Clinical Efficacy / K. Witkowska et al. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. P. 1252. DOI: 10.3390/pharmaceutics16101252

12. Ratz-Łyko A., Arct J. Cosmetic and dermatological properties of *Centella asiatica*. *Polish Journal Cosmetology*. 2015. Vol. 18(1). P. 25-30.

13. Systematic Review of the Effect of *Centella asiatica* on Wound Healing / E. Arribas-López et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Vol. 19. P. 3266.

14. Park K. S. Pharmacological Effects of *Centella asiatica* on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanisms. *Evid Based Complement. Altern. Med*. 2021. Vol. 2021. P. 5462633. DOI: 10.1155/2021/5462633

15. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review / B. Sun et al. *Front. Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 568032.

16. Ratz-Łyko A., Arct J., Pytkowska K. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing *Centella asiatica* Extract. *Indian J Pharm Sci*. 2016. Vol. 78(1). P. 27-33. DOI: 10.4103/0250-474x.180247.

17. Chandrika U. G., Prasad Kumarab, P.A.A.S. Gotu Kola (*Centella asiatica*): Nutritional Properties and Plausible Health Benefits. *Adv. Food Nutr. Res*. 2015. Vol. 76. P. 125–157.

18. Yasurin P., Sriariyanun M., Phusantisampan T. Review: The Bioavailability Activity of *Centella asiatica*. *Appl. Sci. Eng. Prog*. 2016. Vol. 9. P. 1–9.

19. F. A. Torbati et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacological Features of *Centella asiatica*: A Comprehensive Review / F. A. Torbati et al. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021. Vol. 1308. P. 451–499.

20. Lolou V., Panayiotidis M. I. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation*. 2019. Vol. 5, № 41. DOI: 10.3390/fermentation5020041

21. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16. P. 143–155.
22. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract / M. Bustamante et al. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020. Vol. 65(2). P. 245-264. DOI: 10.1007/s12223-019-00759-3.
23. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature / S. Naik et al. *Nature*. 2015. Vol. 520(7545). P. 104–108.
24. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications / D. Davani-Davari et al. *Foods*. 2019. Vol. 8(3). P. 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
25. Recent Development of Prebiotic Research-Statement from an Expert Workshop / G. La Fata et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 9(12). P. 1376. DOI: 10.3390/nu9121376
26. Ying Hui Lee, Navin Kumar Vermab, Thirumaran Thanabalua. Prebiotics in atopic dermatitis prevention and management. *Journal of Functional Foods*. 2021. Vol. 78. P. 104352.
27. Dissanayake E., Shimojo N. Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis. *Pediatric Allergy, Immunology & Pulmonology*. 2016. Vol. 29. P. 174–180.
28. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence / J. L. Boyajian et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. P. 4550. DOI: 10.3390/nu13124550
29. Changes in the Diversity of Human Skin Microbiota to Cosmetic Serum Containing Prebiotics: Results from a Randomized Controlled Trial / K.-B. Hong et al. *J. Pers. Med.* 2020. Vol. 10(3). P. 91. DOI: 10.3390/jpm10030091
30. The Prebiotic Effect of Triple Biotic Technology on Skin Health / Li Min et al. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2021. Vol. 11. P. 304-319. DOI: 10.4236/jcdsa.2021.114025
31. Ouwehand A., Lahtinen S., Tiihonen K. The Potential of Probiotics and Prebiotics for Skin Health / Farage, M.A., Miller, K.W. and Maibach, H.I., Eds.

Textbook of Aging Skin, Springer. Berlin, 2017. P. 1299-1313. DOI: 10.1007/978-3-662-47398-6_77

32. Lee J. B., Suk J. H., Kang S. M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* KCTC 5033 on the Appearance of Facial Skin due to the Ingestion of Probiotics and Paraprobiotics. *J. Investig. Cosmetol.* 2018. Vol. 14. P. 287–296.

33. Бахмач В. О. Розробка крему для обличчя з використанням перспективних добавок. *Вчені записки Таврійського національного університету імені В. І. Вернадського. Серія: Технічні науки.* 2020. Т. 31(70), № 2, Ч. 2. 279-285. DOI: 10.32838/2663-5941/2020.2-2/14

34. Все для виготовлення косметики ручної роботи. URL: <https://beurre.ua/ua/kosmetychni-ingrediyenty> (дата звернення: 02.04.2025).

35. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

36. 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», 2014. Т.2. 724 с.

37. Технологія косметичних засобів / О. Г. Башура та ін. Харків : НФаУ, 2017. 232 с.

38. Головкін В. О., Лукієнко О. В., Пухальська І. О. Мазі. *Фармацевтична енциклопедія.* URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1300/mazi> (дата звернення: 02.04.2025).

39. The United States Pharmacopoeia. Rockville : The United States Pharmacopoeia Convention, 2007. 1032 p.

40. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Вид. офіц. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.

41. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

ДОДАТКИ