

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ КРЕМУ,
ЩО МІСТИТЬ ФІТОЕСТРОГЕНИ»**

Виконав: здобувачка вищої освіти групи ТПКЗм21(4,6з)дз-01
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми
Технологія парфумерно-косметичних засобів
Яна Трухан

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
д.фарм.н., професор
Інна КОВАЛЕВСЬКА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

Харків 2026

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 59 сторінок, 13 таблиць, 17 рисунків, список літератури з 57 найменувань.

Дослідження присвячено вибору допоміжних речовин при розробці крему з фітоестрогенами комплексної дії, яка поєднує антивіковий догляд з збалансуванням гормональної системи. Обґрунтування складових проводилося з урахуванням їх особливостей при трансдермальній доставці. Розроблений склад емоментної системи забезпечує оптимальне розподілення крему та захист від перекісного окиснення ліпідів мантії шкіри. На основі проведених досліджень запропоновано технологію отримання крему комплексної дії.

Ключові слова: крем, фітоестрогени, антивіковий догляд, холекальциферол, етиласкорбінова кислота, циркадні гени.

ANNOTATION

Qualification work contains 59 pages, 13 tables, 17 figures, bibliography of 57 titles.

The study is focused on the selection of excipients for the development of a phytoestrogen-based cream with a complex mode of action, combining anti-aging skin care with hormonal balance support. The justification of the formulation components was carried out with consideration of their specific features in transdermal delivery. The developed emollient system ensures optimal product spreadability and provides protection against lipid peroxidation of the skin barrier. Based on the conducted studies, a manufacturing technology for the complex-action cream has been proposed.

Key words: cream, phytoestrogens, anti-aging care, cholecalciferol, ethyl ascorbic acid, circadian genes.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН	7
1.1 Роль прогестерону у функціонуванні систем організму	7
1.2 Трансдермальна доставка гормонів	9
1.3 Аналіз та синергізм дії активних компонентів	10
1.4 Пептиди в косметичних препаратах	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	16
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДОВИХ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ	17
2.1 Характеристика активних компонентів та особливості введення прогестерону і холекальциферолу у склад косметичного засобу	17
2.2 Характеристика основних груп допоміжних речовин у складі засобу емульсійного типу	22
2.3 Характеристика методів дослідження, що було використано при виконанні кваліфікаційної роботи	34
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	36
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ КРЕМУ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ	37
3.1 Обґрунтування складу допоміжних речовин	37
3.2 Визначення структурних досліджень	43
3.3 Опис технології виробництва модельного зразка	47
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	50
ВИСНОВКИ	51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	52
Додатки	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГЛБ – гідрофільно ліпофільний баланс

ЕАА – етиласкорбінова кислота

В/О – емульсія вода в олії

25(OH)D – 25-гідроксиколекальциферол

ГЗТ – гормонозамісна терапія

ДФУ – Державна Фармакопея України

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ТЕВВ – трансепідермальна втрата вологи

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасні тенденції в косметичній та фармацевтичній технології спрямовані на створення багатокomпонентних систем, що поєднують гормональну дію з доглядовими властивостями. Зростає інтерес до гормональної терапії, як методу корекції вікових змін шкіри та порушень гормонального балансу у жінок. Прогестерон - один з ключових статевих гормонів, який відіграє важливу роль не лише у репродуктивній системі, але й у підтримці здоров'я та молодості шкіри. Він бере участь у регуляції синтезу колагену та еластину, підтримує гідроліпідний баланс, захищає від оксидативного стресу та сповільнює процеси старіння. З віком його рівень знижується, що призводить до появи ознак передчасного старіння, втрати пружності та еластичності шкіри, появи зморшок, сухості, порушення бар'єрних функцій. Особливо гостро ця проблема постає у жінок в період пре- та постменопаузи. Традиційна системна гормональна терапія є ефективною, але має ряд побічних ефектів. Натомість, трансдермальне застосування біоідентичного прогестерону у складі косметичних засобів дозволяє забезпечити локальну дію безпосередньо на шкіру та вибірковий вплив на організм. Це робить топічні форми з прогестероном перспективним напрямком у косметології та антівіковій терапії.

Відтак, подібні розробки набирають актуальності. При цьому, важливим є доцільний підбір допоміжних компонентів, які б забезпечували оптимальну проникність активної речовини, стабільність препарату та комплексний догляд за шкірою.

При розробці крему було враховано сучасну екологічну концепцію і косметологічну безпеку, що зумовлює як практичне значення, так і наукову новизну теми.

Метою кваліфікаційної роботи є розробка складу та технології одержання косметичного крему з біоідентичним прогестероном для корекції вікових змін шкіри та підтримки її гормонального балансу.

Об'єкт дослідження є косметичний засіб у вигляді крему, що містить біоідентичний прогестерон.

Предмет дослідження є склад та технологія одержання косметичного крему з біоідентичним прогестероном.

Методи дослідження, що було використано у роботі, були спрямовані на визначення органолептичних показників (визначення зовнішнього вигляду, консистенції зразків крему, їх кольору, запаху); фізико-хімічних (однорідність, потенціометричне визначення рН, визначення колоїдної стабільності, визначення термостабільності); реологічних (визначення структурної в'язкості, намазування).

Апробація результатів дослідження та публікації. Результати проведених досліджень було представлено на V Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» у м.Харків, 23 жовтня 2025 року.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Робота складається зі вступу, 3 розділів та списку використаної літератури. Зміст роботи описано на 59 сторінках основного тексту, що включає 13 таблиць, 16 рисунків та 1 технологічну схему

РОЗДІЛ 1

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

1.1 Роль прогестерону у функціонуванні систем організму

Прогестерон є ключовим стероїдним гормоном, який відіграє важливу роль у фізіології як жіночого, так і чоловічого організму. Виробляється яєчниками та жовтим тілом у жінок під час нормального репродуктивного циклу, плацентою у вагітних, а також у невеликій кількості корою наднирників. У чоловіків прогестерон синтезується корою наднирників, яєчками та сім'яними пухирцями [1].

Прогестерон також локально синтезується як у периферичній, так і в центральній нервовій системі нейронами та нервовою тканиною. Його синтетичні ферменти, зокрема фермент розщеплення бічного ланцюга цитохром-холестерину, який утворює прегненолон із холестерину, та 3 β -гідроксистероїддегідрогеназа, що синтезує прогестерон із прегненолону, присутні у всьому мозку багатьох тварин і людини. Це робить прогестерон нейроактивним стероїдом - тобто стероїдним гормоном, який синтезується в нервовій системі та впливає на її функції [2].

У репродуктивній системі він:

- готує ендометрій до імплантації заплідненої яйцеклітини;
- бере участь у регуляції менструального циклу;
- підтримує вагітність на ранніх етапах;
- є регуляторним гормоном для балансування рівня естрогенів;
- знижує залежність організму від гормону кортизолу, який сприяє старінню шкіри.

Окрім репродуктивних функцій прогестерон:

- має нейропротекторні властивості;
- впливає на настрій і якість сну;
- підтримує здоров'я кісткової тканини;

- бере участь у захисті серцево-судинної системи.

Встановлено, що існує безліч переваг збалансованого рівня прогестерону, які впливають на процеси старіння. Це природний антидепресант і антиксіолітичний гормон, який має заспокійливу дію на центральну нервову систему, сприяє розслабленню та покращенню якості сну. Такий ефект зумовлений його взаємодією з ГАМК-рецепторами в мозку [3].

З віком спостерігається природне зниження рівня прогестерону, це пов'язане зі зменшенням секреції гіпофіза, надниркових залоз та гонад. У жінок найбільш виражене падіння рівня гормону відбувається у перименопаузі, коли його кількість може зменшуватися на 75% порівняно з репродуктивним віком, тоді як рівень естрогенів знижується лише приблизно на 35%. Це створює відносний надлишок естрогенів, що може призводити до розвитку станів, пов'язаних із домінуванням естрогену. Дефіцит цих гормонів є ключовою причиною менопаузальних симптомів [4].

Клінічно, дефіцит прогестерону у репродуктивному віці призводить до менструальної дисфункції та безпліддя. У постменопаузі сприяє розвитку остеопорозу, серцево-судинних захворювань, порушень сну, тривожності, когнітивних розладів. Також спостерігаються зміни шкіри, як надлишкове зниження еластичності, поява зморшок, сухість та стоншення [5].

Доведено, що ГЗТ терапія відновлює рівень яєчникових гормонів у жінок, які знижуються під час природного переходу менопаузи, щоб полегшити пов'язані з цим симптоми. Традиційна ГЗТ, зазвичай, поєднує естроген і прогестерон для відтворення гормонального фону, притаманного роботі яєчників та включає комбіновану терапію естрогенами та прогестинами. Використовуються, як синтетичні прогестини (медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел), так і біоідентичні, які за структурою ідентичні ендogenousним і, часто, є пріоритетними завдяки кращому профілю безпеки порівняно з синтетичними аналогами [6].

1.2 Трансдермальна доставка гормонів.

Шкіра є найбільшим органом людського тіла і виконує безліч захисних функцій. Розуміння будови шкіри критично важливе для розробки ефективних трансдермальних систем доставки лікарських речовин.

Відомо, що шкіра складається з трьох основних шарів: епідермісу, дерми та гіподерми. Роговий шар епідермісу є основним бар'єром для транспорту речовин через шкіру та, відповідно, у кровообіг. Він складається з 15–20 шарів мертвих кератиноцитів, пов'язаних ліпідним матриксом, який включає цераміди, холестерин та вільні жирні кислоти. Під роговим шаром знаходиться життєздатний епідерміс товщиною 50–100 мікрометрів. Дерма містить кровоносні та лімфатичні судини, нервові закінчення, волосяні фолікули, сальні та потові залози і забезпечує системну абсорбцію речовин, які проникли через епідерміс [7].

З літератури відомо існування трьох шляхів трансдермальної penetрації

- **Трансцелюлярний шлях** передбачає дифузію речовин через корнеоцити рогового шару. Цей шлях є переважним для невеликих гідрофільних молекул.
- **Інтерцелюлярний шлях** реалізується через ліпідні міжклітинні проміжки між корнеоцитами і є основним маршрутом для ліпофільних сполук. Ад'юванти проникнення сприяють транспорту активних фармацевтичних інгредієнтів через шкірний бар'єр, який головним чином формується роговим шаром, що підвищує біодоступність широкого спектра лікарських засобів.
- **Трансфолікулярний шлях**, що проходить через волосяні фолікули та сальні залози, може бути значущим для макромолекул і наночастинок, проте загалом його внесок становить менше 1% від загальної площі поверхні шкіри.

Загальну характеристику факторів, що впливають на трансдермальну penetрацію наведено у табл. 1.1 [8].

Фактори, що впливають на трансдермальну penetрацію

Властивості активної речовини	Стан шкіри	Параметри препарату
Молекулярний розмір	Вік	Концентрація активної речовини
Ліпофільність	Анатомічна зона	Наявність пенетратів
Розмір частинок	Ліпідний склад	Тип основи
Полярність та хімічна будова	Гідратація шкіри	Система доставки

1.3 Аналіз та синергізм дії активних компонентів

Прогестерон, окрім ролі в ендокринній регуляції, виявляє значні нейропротекторні властивості. Дослідження вказують, що він підвищує виживаність нейронів і нервових клітин шляхом стимуляції продукції трофічних факторів, збільшує рівень факторів росту нервів і нейротрофічного фактора мозку, необхідного для підтримання нервової тканини та ремієлінізації. Він також знижує продукцію прозапальних цитокінів, що є важливим, оскільки хронічне запалення посилює вторинні ушкодження, пригнічує систему комплементу та модулює імунну відповідь, сприяючи переходу Т-клітин до протизапального фенотипу. Завдяки покращенню функції мітохондрій, підвищенню клітинної виживаності та зменшенню запалення, гормон не лише захищає мозок після травми, але й чинить системний ефект, знижуючи ризик поліорганної недостатності та кардіолегеневих ускладнень, пов'язаних із черепно-мозковою травмою [9].

Вплив дисбалансу прогестерону на гормональну систему людини наведено на рис. 1.1

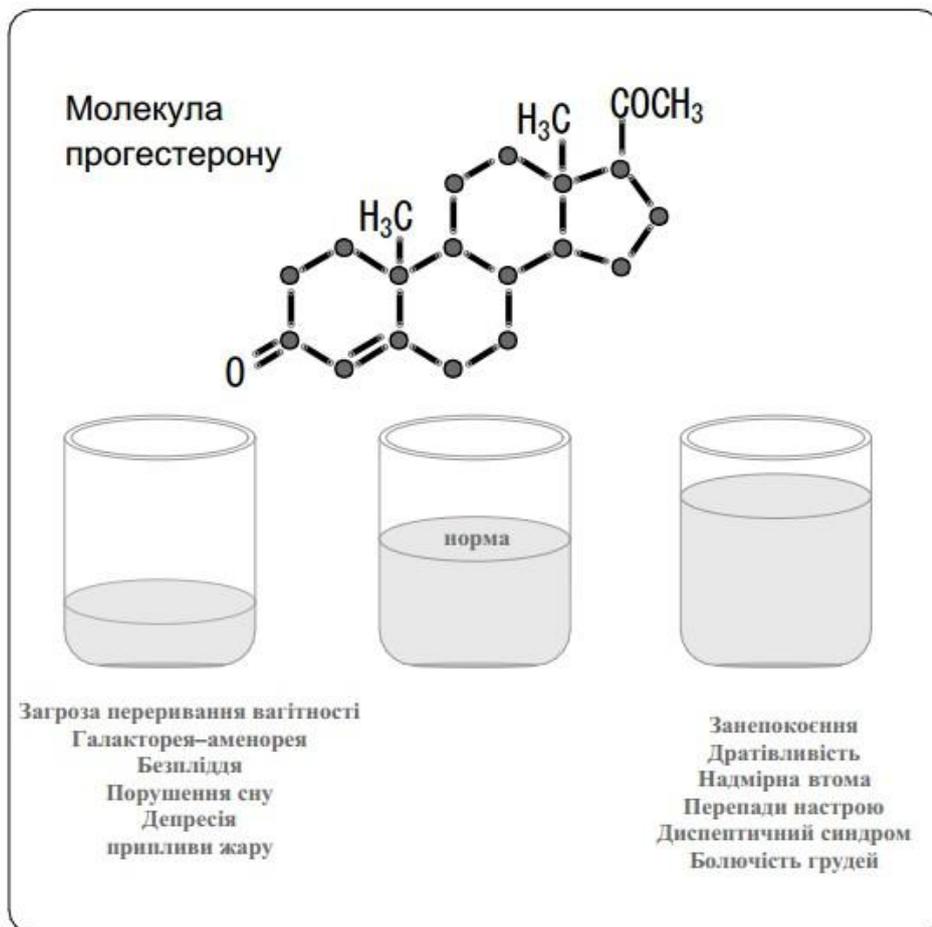


Рис. 1.1 Наслідки дисбалансу рівнів прогестерону в організмі

25-гідроксихолекальциферол за сучасною медичною термінологією є секостероїд - сполука, що базується на структурі холестерину і має стероїдоподібну дію. 25(OH)D - впливає на експресію понад тисячі генів через свій ядерний рецептор і регулює багато систем організму, подібно до інших гормонів і стероїдів. Крім того, його вважають нейроактивним стероїдом, оскільки ферменти його активації та рецептори широко представлені в центральній нервовій системі. Раніше вважалося, що його основна роль полягає лише у підтриманні кальцієво-фосфатного балансу та формуванні кісткової тканини. Проте сучасні дослідження доводять, що активна форма 25(OH)D виконує значно ширші функції - бере участь у регуляції імунної системи, ренін-ангіотензинової системи, впливає на серцево-судинне

здоров'я, нервово-м'язову діяльність, контроль клітинного циклу та запобігання розвитку раку [10].

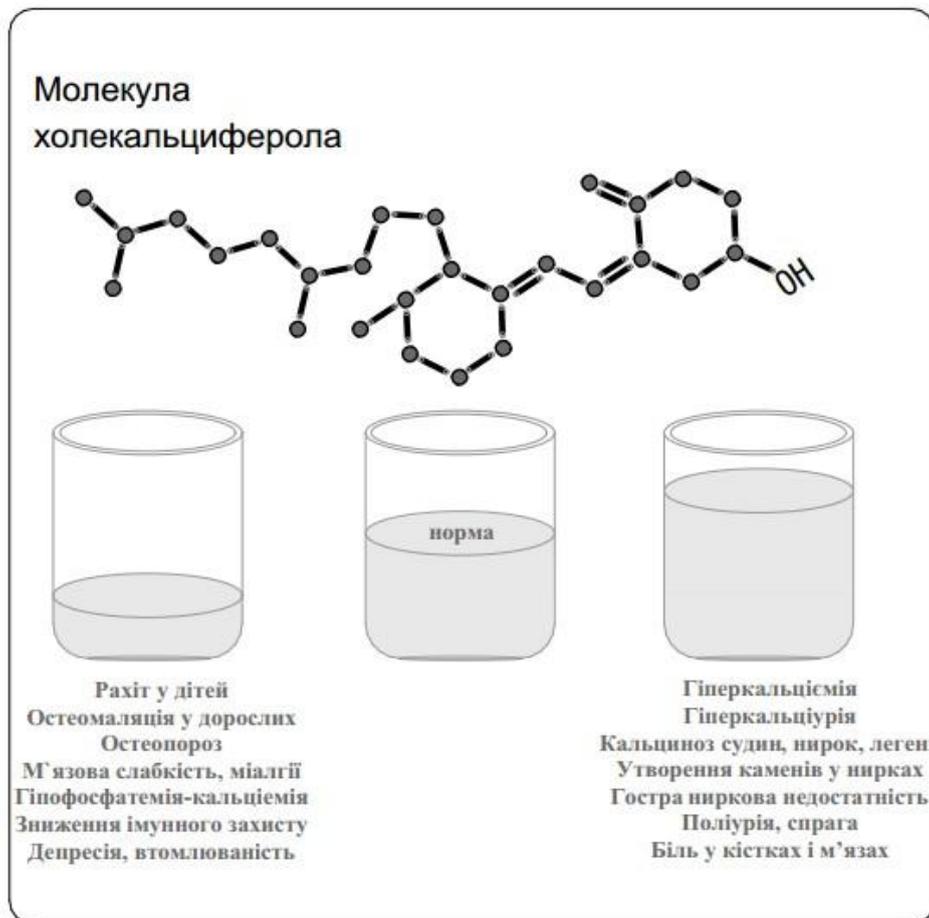


Рис.1.2. Наслідки дисбалансу рівнів прогестерону в організмі

Дефіцит 25(OH)D залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, яка охоплює понад мільярд людей у світі [11]. За даними В. В. Поворознюка та співавторів 2010 року, у значної частини населення України виявляється недостатність або дефіцит холекальциферолу (40-49 років - 57,1%, 50-59 років - 57,2%, 60-69 років - 62,1%, 70-79 років - 48,2%). Раніше Інститут медицини США, у 2010 року, рекомендував 600 МО/добу для дорослих, що забезпечує рівень 25(OH)D \geq 50 нмоль/л у більшості здорових людей [55]. Сучасні дослідження свідчать, що для подолання цієї проблеми бажано підтримувати 25(OH)D на рівні 75-125 нмоль/л, що відповідає щоденному споживанню 1000-2000 МО/добу [11,54,56]. Верхня безпечна межа споживання 25(OH)D для дорослих становить до 7000 МО/добу, що дозволяє

уникнути ризику токсичності при короткочасному вживанні [54,56].

Таким чином, сучасні наукові дані обґрунтовують перегляд класичних рекомендацій на користь більш високих, безпечних доз для підтримання оптимального рівня 25(OH)D та здоров'я в цілому. Верхня межа 7000 МО/добу визначена, як максимально допустима безпечна доза і не є рекомендованою для щоденного прийому. Для більшості дорослих достатньо 1000–2000 МО/добу для підтримки оптимального рівня 25(OH)D). Огляд референтних значень і рекомендацій 25(OH)D надано у таблиці 1.2

Таблиця 1.2

Референсні значення і рекомендації до вживання 25(OH)D

Категорія	Рівень 25(OH)D (нмоль/л)	Стан	Рекомендована добова доза (МО/добу)
Дефіцит	<50	Недостатній	1000–2000 [1,54]
Недостатність	50-75	Частково задовільний	1000–2000 [1]
Достатність	>75	Оптимальний	1000–2000 [1,54]
Раніше рекомендовано Інст.мед. США	≥50	Оптимальний для більшості	600 [55]
Верхня безпечна межа	-	-	до 7000 [54]

В літературних джерелах накопичується все більше доказів взаємодії 25(OH)D з нейростероїдами, зокрема прогестероном. Обидва гормони впливають на багато однакових процесів:

- **Метаболізм кальцію** - прогестерон діє через ГАМК-ергічну систему для зниження зовнішньоклітинної активності, а 25(OH)D збільшує внутрішньоклітинні кальцій - зв'язуючі білки.

- **Антиоксидантна система** - обидві речовини підвищують активність гамма-глутамілтрансферази через різні рецепторні механізми, посилюючи загальну антиоксидантну здатність.
- **Протизапальна дія** - впливають на імунну систему та зменшують запальні реакції. Прогестерон знижує запальні відповіді через модуляцію імунних клітин (мікроглії, астроцитів), а 25(OH)D регулює диференціацію та функції широкого спектру клітин імунної системи. Обидва гормони зменшують окислювальний стрес та пригнічують вивільнення прозапальних цитокінів, створюючи потужний протизапальний ефект при спільній дії [12].
- **Нейропротекція** - захищають нервові клітини від пошкодження і підтримують регенерацію аксонів [13]

Отже, на підставі проведеного аналізу даних літератури, було встановлено, що один гормон може компенсувати обмеження іншого, а їх комбінація дозволяє використовувати мінімальні дози 25(OH)D, корегує потенційну втрату ефективності прогестерону при його дефіциті (що особливо актуально для літніх людей).

Таким чином, комбінація прогестерону та вітаміну D є доцільною, оскільки ці два гормони діють, як плейотропні з широким спектром біологічних ефектів. Вони діють через різні сигнальні шляхи для досягнення однієї мети.

1.4 Пептиди в косметичних препаратах

Біоактивні пептиди, що містять від 3 до 30 амінокислотних залишків, є природними або синтетичними сполуками, які відіграють важливу роль у різних фізіологічних процесах шкіри. Косметичні пептиди зменшують наявні зморшки та запобігають утворенню нових завдяки різним механізмам дії, які можуть взаємодіяти синергічно для підсилення ефекту. Завдяки своїй біосумісності та біологічній активності пептиди стали одними з найперспективніших активних інгредієнтів у сучасній косметології. Пептидні

гормони та нейропептиди регулюють більшість процесів в нашому організмі, зокрема беруть участь у клітинній регенерації, посилюють проліферацію та зменшують запалення [14].

Залежно від механізму дії косметичні пептиди поділяють на кілька основних груп: сигнальні, транспортні, нейропептиди та інгібіторні. Особливу увагу в сучасній косметології приділяють проникненню пептидів через роговий шар шкіри, оскільки їх відносно велика молекулярна маса обмежує трансдермальну penetрацію. Для підвищення біодоступності пептидів застосовують ліпосомальні системи, наноемульсії, енкапсуляцію в полімерні носії, а також комбінування з пенетрантами. Доведено, що такі технології значно підвищують їхню стабільність у косметичних формулах та забезпечують контрольоване вивільнення активної речовини у глибших шарах шкіри, що посилює їхню антивікову та відновлювальну дію [14,15,16].

На сьогодні пептиди широко застосовуються у складі антивікових, регенеруючих, заспокійливих та протизапальних косметичних засобів. Вони здатні активувати синтез колагену I та III типу, зменшувати експресію прозапальних цитокінів, а також пригнічувати активність матриксних металопротеїназ, що відповідають за деградацію позаклітинного матриксу. Згідно з сучасними дослідженнями, регулярне застосування косметичних засобів із біоактивними пептидами сприяє підвищенню еластичності шкіри, зменшенню глибини зморшок та покращенню загального стану дермального матриксу [17]. Загальна структура пептидів показана на рисунку 1.3.

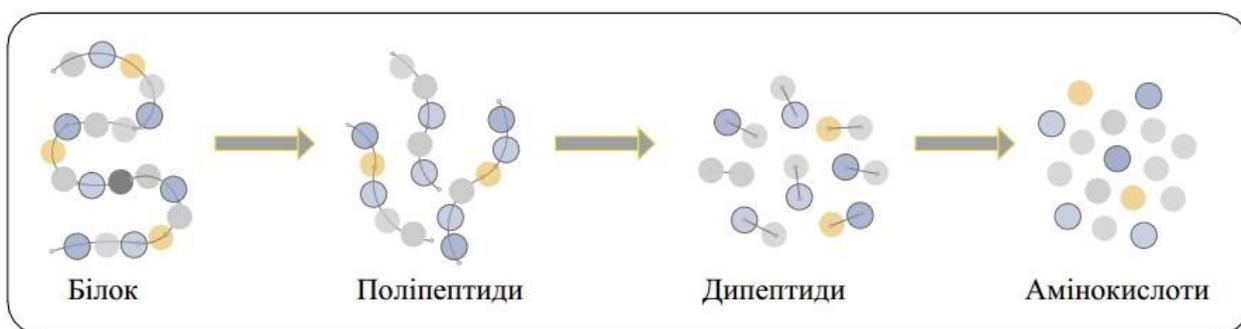


Рис. 1.3 Молекулярна структура пептидів

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Встановлено, що прогестерон ключовий гормон і нейростероїд, що регулює репродуктивні функції, нервову систему, сон, настрій, стан кісток і шкіри. З віком його рівень різко знижується, особливо у жінок у перименопаузі, що призводить до гормонального дисбалансу та характерних симптомів старіння. Показано, що гормонально-замісна терапія покликана відновити дефіцит гормонів та полегшити симптоми, при цьому біоідентичний прогестерон вважається безпечнішим варіантом порівняно зі синтетичними прогестинами.

2. Визначено, що шкіра відіграє ключову роль у контролі трансдермальної доставки лікарських речовин. Її багат шарова структура, особливо роговий шар із ліпідним матриксом визначає проникність та ефективність абсорбції. Три основні шляхи penetрації забезпечують транспорт молекул залежно від їхніх фізико-хімічних властивостей. Ефективність трансдермального перенесення визначається комплексом факторів: характеристиками активної речовини, станом шкіри та параметрами препарату. Оптимізація цих параметрів є основою для створення високоефективних трансдермальних систем доставки.

3. Враховуючи багатогранний спектр фармакологічної активності прогестерону та 25(OH)D, можна обґрунтовано стверджувати, що їх комбіноване застосування здатне потенціювати нейропротекторні ефекти, знижувати рівень цитотоксичної дії, сприяти репаративним процесам у тканинах та компенсувати як аліментарні, так і патофізіологічні дефіцити.

4. Встановлено, що пептиди надають антивікову дію через різні синергічні механізми, зменшуючи глибину зморшок і запобігаючи формуванню нових, що визначає їхній високий потенціал у корекції й уповільненні вікових змін шкіри.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СКЛАДОВИХ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ

2.1 Характеристика активних компонентів та особливості введення прогестерону і холекальциферолу у склад косметичного засобу.

Джерелом сировини для виробництва натурального біоідентичного прогестерону є дикий ямс (*Dioscorea villosa*, *D. mexicana*, *D. composita* та інші види *Dioscorea*), який містить сапонін діосгенін. Сам діосгенін не має прогестеронової активності, тому що в організмі людини він не трансформується у гормон. Проте, в умовах промислового синтезу, з діосгеніну отримують біоідентичний прогестерон шляхом багатостадійної хімічної модифікації [18]. Таким чином, «природний» прогестерон у фармацевтичній практиці є результатом напівсинтетичного процесу, що використовує рослинну сировину.

Попри маркетингові заяви деяких виробників косметичних і нутрицевтичних засобів, екстракти дикого ямсу не підвищують рівень прогестерону в крові. Лише лабораторне перетворення діосгеніну на прогестерон дозволяє отримати активну речовину з повною біологічною активністю [19]. Це принциповий момент, який необхідно враховувати при обґрунтуванні застосування «натуральних» препаратів: клінічний ефект можливий тільки при використанні мікронізованого прогестерону фармацевтичної якості.

Порівняльні дослідження свідчать, що біоідентичний мікронізований прогестерон має більш фізіологічний профіль дії, оскільки переважно взаємодіє з прогестероновими рецепторами. На відміну від цього, низка синтетичних прогестинів може чинити агоністичний або антагоністичний вплив на рецептори андрогенів, мінералокортикоїдів та глюкокортикоїдів [20].

Систематичний огляд в літературі і метааналіз показали, що комбінація естрогенів з мікронізованим прогестероном пов'язана з меншим ризиком розвитку раку молочної залози, порівняно з поєднанням естрогенів і медроксипрогестерон ацетату [21]. Дані масштабних когортних досліджень, також, підтверджують більш сприятливий профіль біоідентичного прогестерону щодо канцерогенного ризику [22]. Крім того, біоідентичний прогестерон меншою мірою впливає на ліпідний обмін та систему згортання крові, що представлено на рисунку 2.1 [57]. Це робить його потенційно більш безпечним варіантом для жінок із підвищеним серцево-судинним ризиком.



Рис.2.1 Ризик тромбозів при різниці використання гестагенів і прогестерона.

Трансдермальна доставка прогестерона є привабливою альтернативою пероральному введенню, оскільки забезпечує минання печінкового «першого проходження», стабільніші концентрації у плазмі та зниження ризику метаболічних побічних ефектів. Проникнення прогестерона через шкіру визначається його високою ліпофільністю ($\log \sim 3.8-4$), компактною молекулярною формою і низькою масою (314 Да), це дозволяє ефективно дифундувати через ліпідний матрикс рогового шару. Мікронізація (5-50мкм), наявність аутоферментів у матриксу шкіри та використання сучасних трансдермальних носіїв істотно підвищують біодоступність. Однак ступінь

абсорбції істотно залежить від основи препарату, його концентрації та індивідуальних особливостей шкіри [23].

Розвиток промислового синтезу стероїдних гормонів став одним із ключових етапів в історії фармацевтичної хімії ХХ століття. Центральною фігурою був американський хімік Рассел Ерл Маркер, чий дослідження заклали основу сучасної стероїдної промисловості. Перші спроби одержання прогестерону були із стероїдів, виділених із сечі вагітних тварин, що робило технологію дорогою і економічно не вигідною. Науковий прорив стався після відкриття Маркером доступного рослинного джерела стероїдів - діосгеніну із *D. Mexicana*. Це дало змогу розробити принципово новий метод синтезу з рослинної сировини, відомий як «деградація Маркера», який представлено на рисунку 2.2. Відкриття забезпечило можливість промислового виробництва гормонів та започаткувало масштабний розвиток стероїдної хімії. Наступним етапом розвитку 1940-1950 р. стало створення нових гормональних похідних на основі діосгеніну - синтез кортизону, що відкрило можливості для ефективної терапії запальних та аутоімунних захворювань. А, згодом і аналог самого прогестерону - норетінодрон (основу для перших пероральних контрацептивів). Це досягнення стало одним із найвагоміших у фармакології ХХ століття та мало значний вплив не лише на медицину, а й на соціальні процеси у світі [24].

Сьогодні розроблені вдосконалені варіанти та альтернативні схеми, включаючи (мікробні) ферментативні перетворення бічного ланцюга, «зелені» або біокаталітичні методи, які спрямовані на уникнення використання токсичних окисників та на підвищення виходу й екологічності процесу [25].

25(OH)D (cholecalciferol) - це високоліпофільна ($\log 7-8$), термочутлива сполука з масою (~384 Да) та розгалуженою молекулярною структурою, яка схильна до деградації під дією кисню та світла. Екзогенна форма (не синтезована під дією УФ-променів) не має переносників у шкірі.

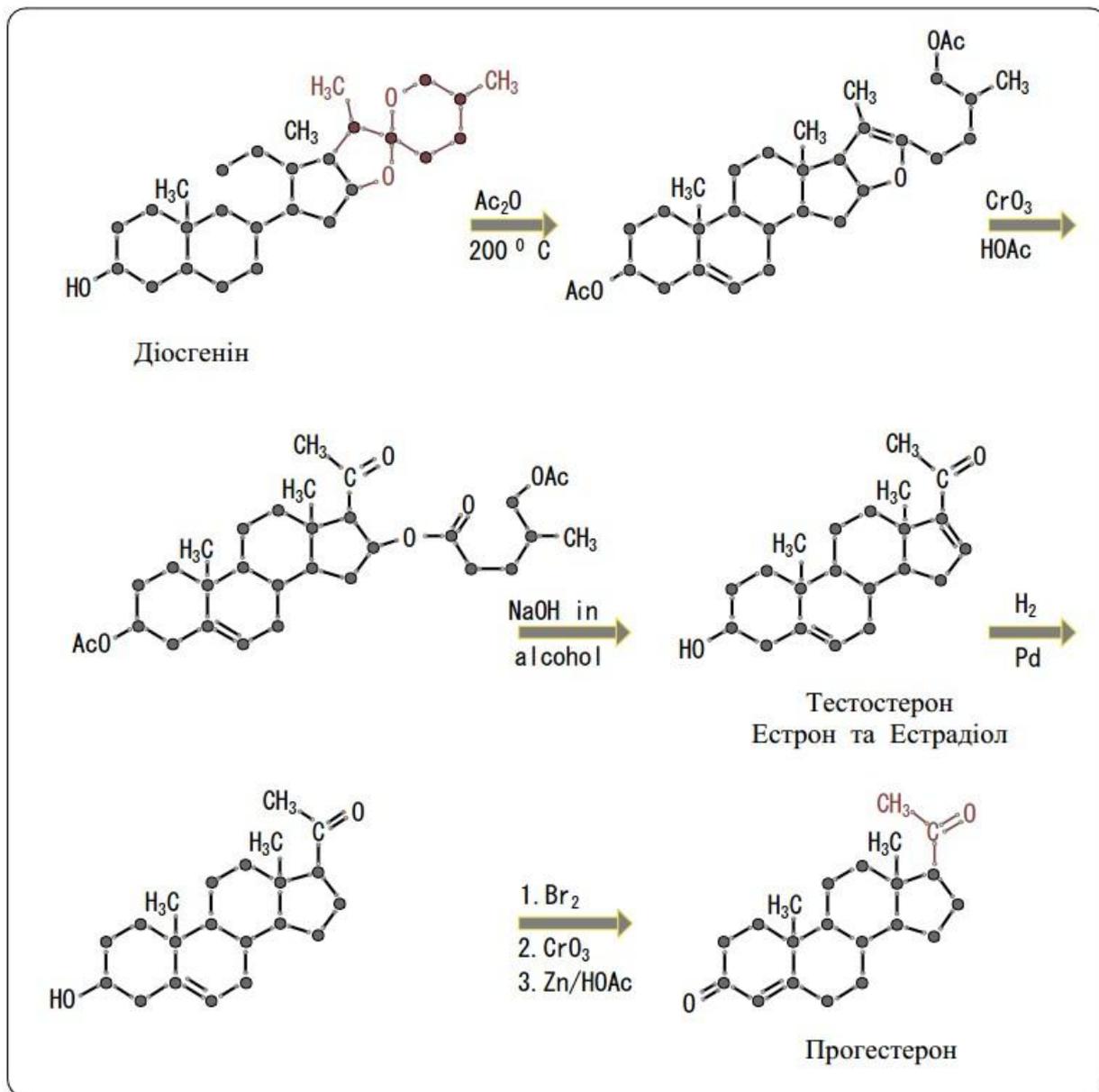


Рис. 2.2 Класичний синтез етапів деградації прогестерона згідно схеми

Р.Маркера

Для проникнення рогового шару шкіри необхідно подолати ліпідні та водні фази, що неможливо при абсолютній ліпофільності молекули і обмежує трансдермальну дифузію. Тому при використанні у косметичних та медичних кремах для трансдермального введення у розробників виникає задача подолати роговий бар'єр і використати систему доставки молекули, яка зображена на рисунку 2.3. Таким чином, можливо забезпечити транспорт достатньої кількості активної речовини до живих клітин епідермісу. На

сьогодні в косметичі та фармації застосовуються три основні групи носіїв активних компонентів: ліпосоми, циклодекстрини, мікро- та наночастинки.

Ліпосоми мають найтривалішу історію застосування і присутні на ринку вже майже 30 років. Відрізняються складом ліпідів, розмірами (50 до 500нм) кількістю шарів та біодобавками. Особливою популярністю користуються ліпосоми, побудовані з фосфоліпідів. Те, з яких фосфоліпідів утворена мембрана ліпосоми, суттєво впливає на її властивості, перш за все на швидкість вивільнення активної речовини. Ліпосоми можна «завантажувати» різними біодобавками залежно від призначення та необхідності надати готовому продукту певні властивості. Як системи доставки, ліпосоми одночасно переносять гідрофільні та гідрофобні речовини, а їх структура схожа на структуру клітинних мембран, тому везикули легко інтегруються у ліпідні біошари мембран. Все це забезпечує доставку активного вмісту ліпосоми до місця призначення та його адресне вивільнення. Структурна схожість оболонки ліпосоми з біологічними мембранами у поєднанні з властивістю бути подвійним носієм, робить ліпосоми дуже привабливими для використання в косметичі [26]. Багато експериментів показали, що доставка активних речовин у багатьох випадках справді покращується при їх інкапсуляції в ліпосоми. Ймовірним є розчинення ліпосом у міжклітинних ліпідах рогового шару. У деяких роботах, присвячених ліпосомам, зазначається, що їх виявляли у нижніх шарах рогового шару та навіть у живих шарах епідермісу [27]. Ще однією перевагою фосфоліпідних ліпосом є їх здатність зволожувати шкіру та зміцнювати її бар'єрну функцію, а також захищати заключені в них активні речовини від окислення, УФ-випромінювання, зберігаючи їх фізико-хімічну стабільність. Водночас слід враховувати, що ліпосоми - це крихкі структури, чутливі до механічного зсуву, підвищених температур, присутності ліпідів та поверхнево-активних речовин, тому це треба врахувати при розробці технологічної препарату.

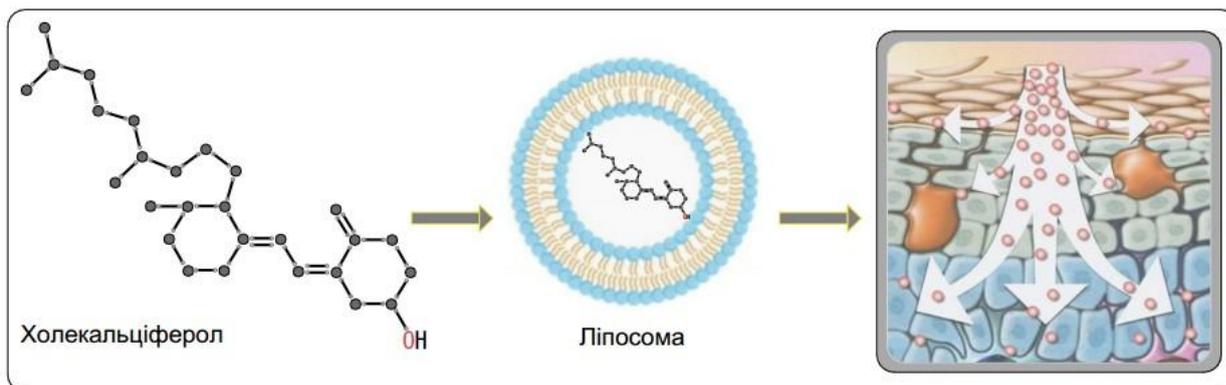


Рис 2.3 Принцип дії системи доставки ліпосом в шари шкіри

Циклодекстрини розчиняють помірно ліпофільні речовини ($\log P$ 2–5), але з такими «жирними» молекулами, як холекальціферол, вони утворюють низький ступінь включення (низьке завантаження). У дерматологічних формулах циклодекстрини частіше застосовують для стабілізації, а не для реального транспорту через шкіру.

Наночастинки (тверді, полімерні) не здатні зливатися з ліпідними ламелями шкіри, тому їх транспорт обмежується поверхнею. Для включення настільки жиророзчинних молекул, як холекальціферол, потрібна олія або ліпідний носій, що фактично перетворює систему на ліпосомоподібну.

2.2 Характеристика основних груп допоміжних речовин у складі засобу емульсійного типу

Хімічні підсилювачі проникнення - це інертні сполуки, здатні вбудовуватися у роговий шар шкіри, змінювати його структуру та таким чином підвищувати проникнення лікарських речовин. Основний механізм їх дії полягає у порушенні цілісності ліпідного бар'єра рогового шару та у взаємодії з ліпідами, білками й кератиноцитами [28]. Крім того, такі речовини сприяють більш рівномірному розподілу активних компонентів на поверхні шкіри, підвищуючі текучість ліпідних шарів епідермісу. Ідеальний хімічний підсилювач має бути безпечним, нетоксичним, біосумісним і сумісним з активними фармацевтичними речовинами складу.

До поширених підсилювачів належать пропіленгліколь, олеїнова кислота, вода та поверхнево-активні речовини. Вони покращують засвоєння активних інгредієнтів косметичних засобів. Інші сполуки, наприклад, жирні кислоти, сульфоксиди та нітрони, порушують упорядковану структуру ліпідних шарів, посилюючи транспортування речовин через шкіру. Основним недоліком таких підсилювачів є схильність до подразнення шкіри при тривалому використанні [29]. Багато компонентів основи косметичних засобів можуть підвищувати швидкість проникнення активних інгредієнтів у шкіру, впливаючи на сам роговий шар. Такою дією володіють низка ліпідів, багатоатомні спирти, емульгатори, ароматизатори. Класифікація хімічних підсилювачів проникнення зазвичай базується на їхній хімічній структурі, оскільки багато з них виявляють комбіновані механізми дії.

Пентиленгліколь (Пентан-1,2-діол) - це природний діол, структурний аналог пропіленгліколю, який отримують із відновлюваної рослинної сировини, зокрема з побічних продуктів переробки цукрової тростини. Це безбарвна, без запаху, злегка в'язка рідина, що широко застосовується в косметичних та фармацевтичних формулах, як зволожувач, солюбілізатор і допоміжний консервант.

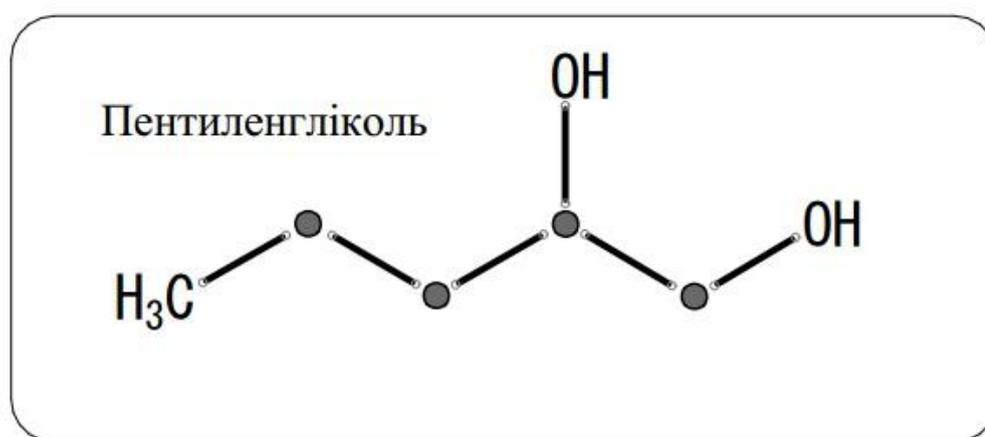


Рис 2.4 Молекулярна структура Пентан-1,2-діол

Пентан-1,2-діол також здатний стабілізувати емульсійні системи, зокрема емульсії типу «олія у воді», проявляючи властивості коемульгатора з ГЛБ \approx

8,4. Його введення сприяє зменшенню розміру частинок емульсії на 40–60 %, знижує коалесценцію та істотно покращує довготривалу фізичну стабільність продукту .Крім того, пентиленгліколь покращує сенсорні характеристики готових препаратів, зменшуючи липкість та надмірну жирність кремів. Він є ефективним зволожувачем завдяки вираженим гумектантним властивостям, що було підтверджено в фармакологічних експериментальних дослідженнях [30]. Також ця речовина проявляє виражені солюбілізувальні властивості, сприяючи розчиненню важкорозчинних інгредієнтів.

Цей діол підвищує біодоступність інших інгредієнтів (що також підтверджено дослідженнями), посилюючи активність як ліпофільних, так і гідрофільних компонентів. Пентиленгліколь покращує розподіл пігментів, робить емульсії білішими й блискучішими, підвищує проникнення в шкіру та посилює ефективність охолоджувальних агентів [31].

Встановлено високу здатність пентиленгліколю, як соконсерванта, що наведено в таблиці 2.1, забезпечуючі стабільність косметичного засобу протягом використання і зберігання. Він має синергізм з багатьма іншими консервантами, зменшуючи їх концентрацію.

Таблиця 2.1

Антимікробна активність пентиленгліколя

Мікроорганізми	Штами	Концентрація
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 8739	3,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	1,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	3,2%
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	1,6%
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404	1,6%

Емоменти - засоби для пом'якшення шкіри типу емульсій «вода в олії», масляна фаза яких складається зі суміші жирових речовин, що роблять шкіру більш м'якою та еластичною. Після нанесення роговий шар довше утримує воду, набуває пластичності, а його поверхня не стає липкою чи з жирним блиском. Емоменти відрізняються за здатністю розподілятися по шкірі, за тривалістю пом'якшувального ефекту та за своїми сенсорними властивостями. Вони усувають сухість шкіри, пом'якшують, заспокоюють, захищають і діють, як лікувальний засіб та бар'єр. Зменшують жорсткість, подразнення, усувають тріщини, заміщуючи першу лінію захисту шкіри - кислотну мантію. Уповільнюють ТЕВВ за рахунок створення оклюзії. Емоменти включають у себе широкий спектр сполук: від нафтопродуктів, мінеральних олій, жирів, восків, жирних кислот, жирних спиртів, ефірів тригліцеридів, воскових та складних ефірів багатоатомних спиртів [32].

Plantasens Olive LD (Hydrogenated Ethylhexyl Olivatе, Hydrogenated Olive Oil Unsaponifiables) - натуральний емомент, як альтернатива диметикону та циклометикону. Дуже стійкий, стабільний, прозорий практично без запаху. Він зберігає свою в'язкість незалежно від температури, що робить його на порядок кращим порівняно, наприклад, з Cyclomethicone D5. Також, були проведені тести на чутливість до окиснення, під час яких Plantasens Olive LD посів перше місце порівняно з олією жожоба та соняшниковою олією. Він не змінює ні колір, ні запах, тобто, знижує ризик передчасного псування готового продукту. Має чудову сумісність із широким переліком олійних інгредієнтів різної полярності, чим не можуть похвалитися такі силікони, як Dimethicone або Cyclomethicone D5 [33].

Окислювальний (оксидативний) стрес - це процес пошкодження клітини внаслідок неконтрольованого окиснення важливих макромолекул - білків, нуклеїнових кислот, ліпідів. Виснаження внутрішніх антиоксидантів призводить до перекисного окиснення ліпідів і подальшого пошкодження клітин. Перекисне окиснення ліпідів - це окислювальна деградація, що

відбувається під дією вільних радикалів і є некомпенсованою внутрішньоклітинною формою окислювального стресу, яка зачіпає фосфоліпиди клітинних мембран і жиророзчинні антиоксиданти. З часом це призводить до пошкодження мітохондріальної та ядерної ДНК. Мітохондрії-це «енергетичні фабрики» клітин. Одного разу зазнавши пошкодження під дією активних форм кисню та вільних радикалів, мітохондріальна і ядерна мембрани можуть вже самостійно не відновитися .

Убіхінони (кофермент Q, Coenzyme Q, Ubiquinone, Idebenone) - це група коферментів бензохінонів, що містять хіноїдну групу і кілька ізопренілових груп (наприклад, 10 у випадку коферменту Q10). Убіхінони є жиророзчинними коферментами, які знаходяться переважно в мітохондріях еукаріотичних клітин. Вони входять до ланцюга перенесення електронів і беруть участь в окисному фосфорилуванні, а це в свою чергу збільшує АТФ у кератіноцитах та фібробластах, збільшуючі здібності шкіри до регенерації. CoQ10 часто ефективно поєднується з іншими антиоксидантами (вітамін С, вітамін Е), ретиноїдами та зволожувальними компонентами. Отже, такі комбінації забезпечують синергічний ефект проти старіння [34].

Аскорбінова кислота (Ascorbic acid) - органічна сполука, яка виконує біологічні функції відновника та кофактора деяких метаболічних процесів, а також є антиоксидантом. Аскорбінова кислота використовується клітинами, як антиоксидант, а також метаболізується у більш складному циклі для стимуляції фібробластів та активації синтезу колагену. Іншою цікавою властивістю аскорбінової кислоти є її здатність інгібувати утворення меланіну. Блокуючи дію ферменту тирозинази, вона пригнічує всі наступні етапи меланогенезу.

Проблеми використання аскорбінової кислоти - відносно короткий термін придатності. Тобто, всі варіанти аскорбінової кислоти (L-аскорбінова кислота, аскорбілфосфат магнія, аскорбілпальмітат, аскорбілфосфат натрія)

втрачають свою активність вже через 6 місяців в косметиці, навіть за умов дотримання всіх правильних умов зберігання [35].

Етиласкорбінова кислота (Ethyl Ascorbic Acid) - вважається одним із найбільш перспективних і стабільних дериватів вітаміну С, що підтверджується даними фармацевтичних та дерматологічних досліджень. На відміну від L-аскорбінової кислоти, яка швидко окиснюється у водних розчинах і втрачає активність, ЕАА демонструє значно вищу хімічну та термічну стабільність завдяки етильній групі у положенні 3-О, яка запобігає руйнуванню молекули. Вона блокує найбільш реакційноздатну гідроксильну ділянку молекули, яка в нативній L-аскорбіновій кислоті легко бере участь в окисно-відновних процесах, що призводять до утворення дегідроаскорбінової кислоти та її подальшого розпаду [36]. Згідно з експериментальними даними, ЕАА зберігає активність у ширшому діапазоні рН, повільніше руйнується під час нагрівання, ніж аскорбінова кислота та більшість її похідних, а тому демонструє суттєво вищу хімічну стабільність [37].

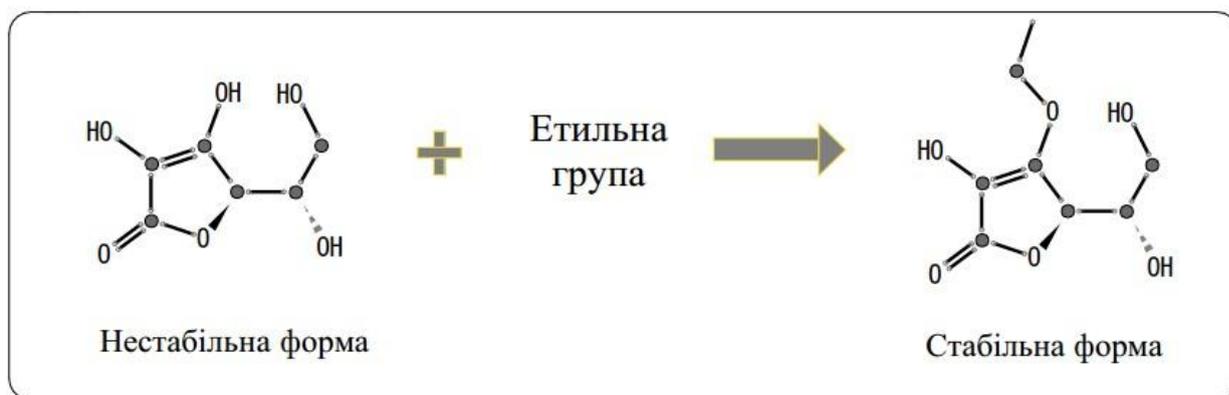


Рис. 2.5 Молекулярна структура 3-О-етиласкорбінової кислоти

З літератури також відомо, що ЕАА проявляє виражену депігментуючу, антиоксидантну, протизапальну та колагеностимулюючу активність. Вона інгібує активність тирозинази та відновлює окиснений темний меланін до світлого, що забезпечує ефективний освітлювальний ефект і профілактику гіперпігментації. За впливом на синтез колагену ЕАА є зіставною з L-аскорбіновою кислотою та її фосфатними похідними, згідно з цього вона

стимулює активність фібробластів і підтримує структурну організацію дерми. Як антиоксидант, ЕАА захищає як шкіру, так і ліпідні компоненти косметичних засобів від фотоокислення, перевершуючи за біосумісністю традиційні жиророзчинні антиоксиданти (бутильований гідрокситолуен, бутильований гідроксіанізол). Амфифільні властивості молекули забезпечують її високу біодоступність, легке проникнення через ліпідний бар'єр епідермісу та транспорт у дерму. Таким чином, поєднання високої стабільності, проникності та багатовекторної біологічної активності робить 3-О-етил аскорбінову кислоту одним із найперспективніших сучасних дериватів вітаміну С у професійній косметології та антивіковій терапії.

Природні пептиди, що містяться в шкірі, виконують важливі функції у підтримці та відновленні шкіри, тому постійно підтримується інтерес до використання цих ефектів у терапевтичних та косметичних цілях.

Chronocyclin^R (Glutamylamidoethyl imidazole) - це антивіковий хронопептид, який імітує активацію циркадних генів під впливом сонячного світла та оптимізує фізіологічну активність шкіри, пов'язану із захистом і регенерацією клітин. Фізіологічна активність шкірної тканини тісно регулюється біоритмом. Клітини шкіри вдень здебільшого зосереджені на посиленні природного захисту шкіри (супротив УФ-випромінюванню, забрудненням тощо), тоді як вночі вони акцентують увагу на регенеративному метаболізмі. Дослідження показали зв'язок активації циркадних генів шкіри із клітинною проліферативною активністю (кератиноцитів, фібробластів і меланоцитів). Багато факторів можуть змінювати періодичність біологічних ритмів, коливання яких можуть накопичуватися. Нерегулярність біоритмів є причиною змін циклів активації циркадних генів і, як наслідок, варіацій фізіологічних метаболічних процесів шкіри, наприклад, фактора передчасного старіння: ослаблення природного захисту шкіри, уповільнення нічного процесу регенерації клітин, менш ефективна біотрансформація 25(OH)D (холекальциферол бере участь у включенні кальцію і, відповідно, може

покращувати зволоження через кальцієві канали) [38,39] Дослідження на реконструйованому епідермісі показали, що циркадні гени активуються періодично відповідно до біоритму після стимуляції УФ-випромінюванням. Застосування Chronocyclin на реконструйованому епідермісі в темному середовищі продемонструвало, що продукт здатний імітувати сигнал УФ-випромінювання та індукувати експресію циркадних генів, а також забезпечувати еквівалентне періодичне оновлення кератиноцитів, подібне до того, яке спостерігається під впливом сонячного світла. Циркадні гени експресують фермент, який в свою чергу бере участь у фототрансформації 25(OH)D. Chronocyclin здатний відтворювати періодичну експресію цього ферменту на реконструйованому епідермісі, розташованому в темному середовищі, імітуючи вплив сонячного світла [38].



Рис. 2.6 Молекулярна структура пептида Chronocyclin

Одже встановлено, що Chronocyclin стимулює природну періодичність експресії циркадних генів, забезпечуючи найкраще відповідність між фізіологічною активністю клітин шкіри та впливом навколишнього середовища.

Matrixyl® Synthe'6 (Palmitoyl Tripeptide-38) - це біоактивний сигнальний пептид із матрикіноподібним механізмом дії, який стимулює синтез шести ключових компонентів позаклітинного матриксу та дермально-епідермального з'єднання, включно з колагенами I, III та IV типів, ламініном-

5, фібронектином і власною гіалуроновою кислотою. За хімічною природою він є пальмітоїльованим похідним фрагмента пропептиду колагену I, що завдяки ліпофільному залишку пальмітинової кислоти демонструє вищу стабільність, кращу проникність крізь ліпідний бар'єр і підвищену біодоступність при топічному застосуванні [15]. Клінічні дослідження за участю добровольців при зовнішньому застосуванні Matrixyl Synthe'6 показали достовірне зменшення глибини зморшок, підвищення щільності та гладкості шкіри без розвитку подразнення, характерного для ретиноїдів [40].

Основні ефекти **Matrixyl Synthe'6** включають:

- підвищення щільності та еластичності шкіри,
- зменшення глибини зморшок,
- стимуляцію регенерації дермального матриксу,
- покращення текстури та мікрорельєфу шкіри.[40]

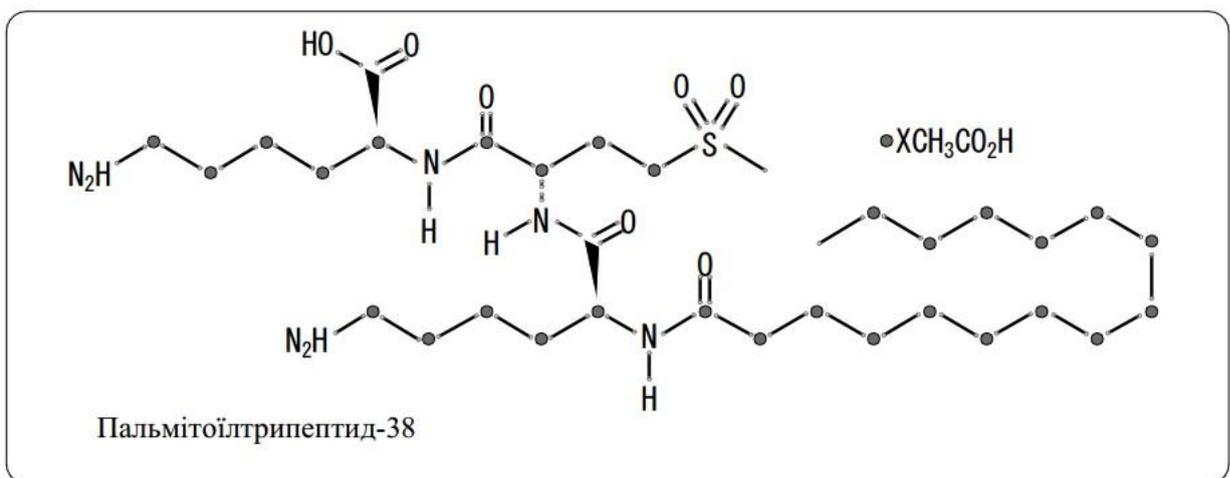


Рис.2.7 Молекулярна структура пептида Matrixyl Synthe'6

Текстура емульсій створюється шляхом додавання загусників, які модифікують реологічні властивості продукту. Загусники змінюють в'язкість засобу, роблячи його зручнішим для нанесення та більш привабливим для споживача. Вони можуть надавати продукту: більшу щільність та збереження форми, легкість розподілу, пружність, зчеплення та стискуваність. Існує багато типів загусників (ліпофільні, натуральні, синтетичні), кожен з яких має

свої переваги та обмеження, що дозволяє технологам підбирати оптимальні комбінації для конкретної формули.

Aristoflex[®]AVC (Ammonium Acryloyldimethyltaurate/ VP Copolymer) синтетичний реологічний модифікатор, що застосовується в косметичній та фармацевтичній промисловості як гелеутворювач і загусник для водних та систем. О/В. Основу сімейства становлять сополімери на базі акрилоїлдиметилтаурата амонію та сополімерів із гідрофобними мономерними вставками. Це зумовлює їхню аніонно-амонієву природу та здатність утворювати прозорі гелі й стабільні емульсії.

Aristoflex діє як структурувальний полімер: під час диспергування у воді полімери формують просторову сітку (завдяки асоціативним взаємодіям або поперечним зшивкам - залежно від типу), що забезпечує в'язкість, гелеподібну консистенцію та стійкість до седиментації у дисперсіях. Деякі різновиди (наприклад, Aristoflex НМВ) мають гідрофобні модифікації, що покращує утримання олій та дає змогу стабілізувати О/В системи без використання класичних емульгаторів. Гелі на основі Aristoflex характеризуються псевдопластичною течією і проявляють тиксотропні властивості, що зручно для створення сучасних косметичних текстур: гелів для волосся, гідроалкогольних гелів, легких крем-гелів, сонцезахисних засобів [41]. Таким чином, Aristoflex є сучасною групою гелеутворювачів, зручних для швидкого створення прозорих гелів і стабільних О/В текстур без нагрівання та зі зниженим вмістом емульгаторів, що робить його важливим компонентом у розробці косметичних засобів нового покоління [41,42].

Емульсії В/О широко застосовуються в косметиці та фармації, проте їх складно отримати та стабілізувати, особливо з урахуванням вимог сучасних споживачів до легкої та приємної текстури готового продукту, проте Aristoflex має змогу вирішувати подібні задачі.

Olivem[®] 2090 (Polyglyceryl-4 Olivate / Polyricinoleate) - сучасний емульгатор, що поєднує властивості полієфірів гліцерину з оливковими та

полірицинолеїновими кислотами. Він придатний для холодного та гарячого процесу приготування В/О-емульсій, забезпечуючи ефективність емульгування, стабільність системи, а також приємні сенсорні та зволожувальні властивості [43]. Механізм дії полягає у формуванні гомогенного шару, що оточує водні краплі, забезпечуючи стабільність емульсії. Деякі різновиди (наприклад, Olivem® 2090 Н) мають гідрофобні

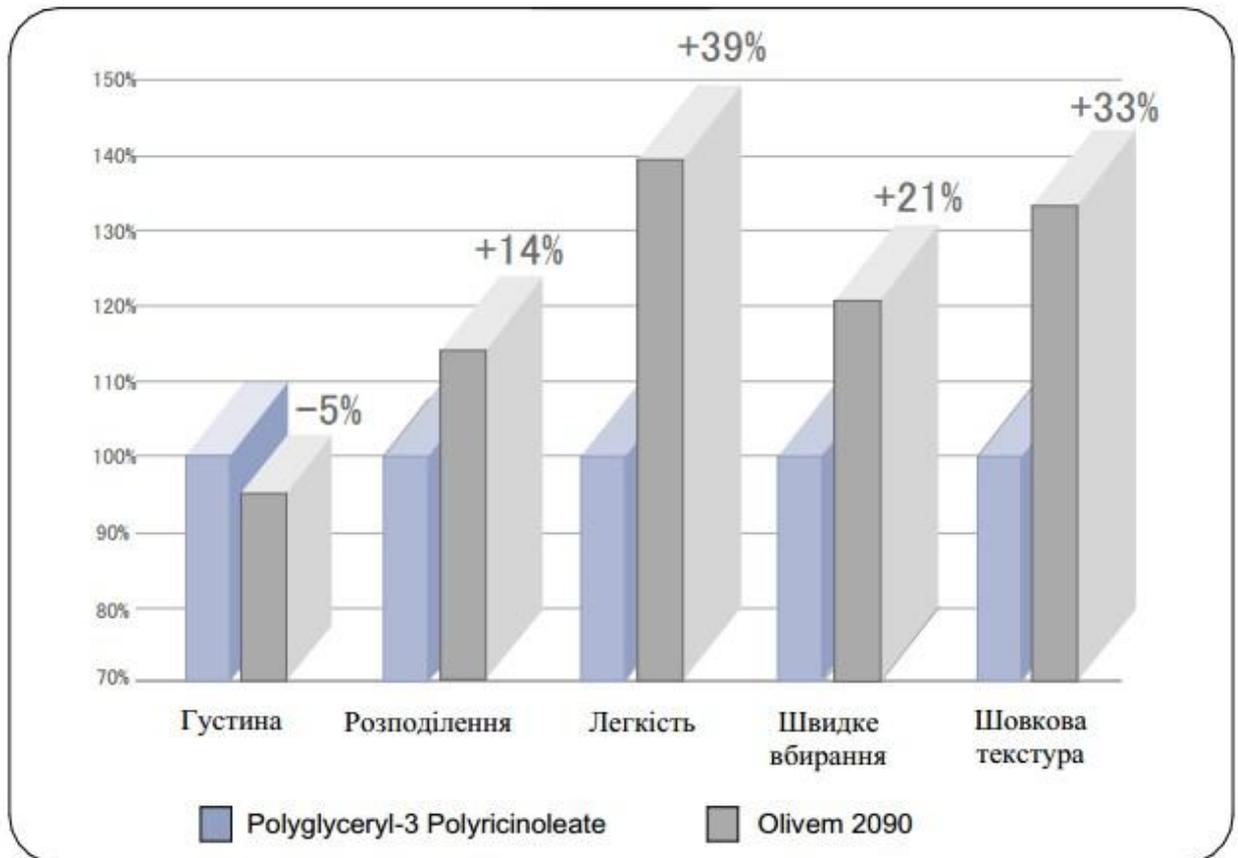


Рис. 2.8 Сенсорна оцінка olivem 2090 ($\Delta\%$)

модифікації, що покращує утримання олій і дозволяє стабілізувати В/О-емульсії без використання класичних емульгаторів. Гелі та креми на основі Olivem 2090 демонструють легкість нанесення, добрий розподіл, швидке поглинання та шовковисте після відчуття, а походження з оливкової олії надає додатковий зволожувальний ефект, подібний до природних жирних кислот [43,44]. Згідно з кількісним дескриптивним аналізом зовнішньою групою експертів, продукти з Olivem 2090 мають покращені сенсорні властивості у

порівнянні з традиційними В/О-емульгаторами, що продемонстровано на рисунку 2.7 [44].

Olivem® 900 (Sorbitan Olivatе) - рослинний емульгатор В/О, ко-емульгатор, отриманий із оливкової олії та сорбітолу. Він виступає диспергатором і «ліпід-функціональним» компонентом, що сприяє підвищенню стабільності формули та водостійкості продуктів. М'який та добре переносимий, сприяє зволоженню та пом'якшенню чутливої шкіри, забезпечуючи часткову оклюзію. Olivem 900 формує стабільну напіввоскову основу та текстуру, придатну для кремів, гелів і лосьйонів. Його сумісність з маслами та ліпідами дозволяє забезпечити рівномірний розподіл ліпофільних компонентів, уникнути фазової нестабільності та отримати приємну сенсорну текстуру без важкого жирного відчуття [45]. Продукт характеризується легкою сенсорикою, швидко вбирається та не залишає відчуття липкості. Згідно з інформацією виробника, Olivem® 2090 є 100% поновлюваним, біодеградованим, без пальмових складових. Olivem 900 - натуральний продукт на основі оливкової олії, без синтетичних полімерів етиленоксиду і з приємною переносимістю для шкіри [45, 46]

Екстракт розмарину (Rosmarinus officinalis extract) є цінним ботанічним компонентом у сучасних косметичних формулах завдяки своїй комплексній дії.

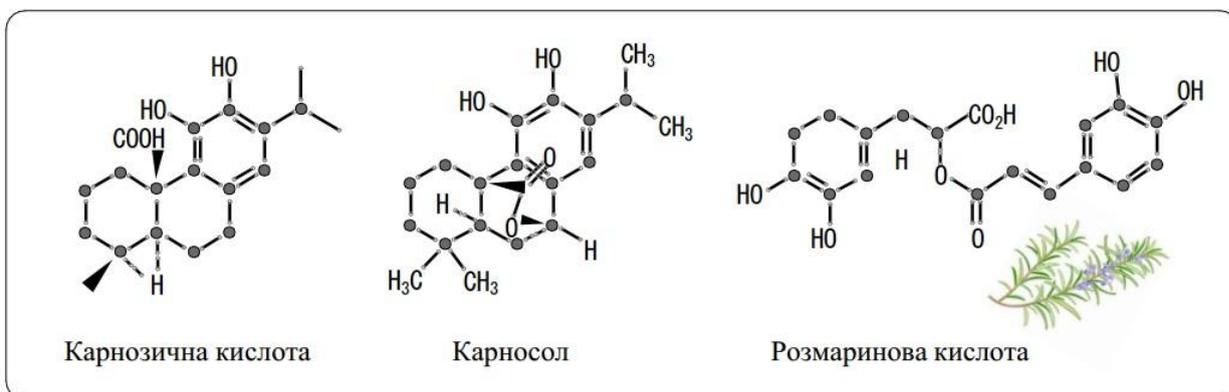


Рис. 2.9 Хімічна структура трьох основних сполук, присутніх в R. Officinalis

Його поліфенольні сполуки (карнозол, карнозова кислота, розмаринова кислота) забезпечують потужну антиоксидантну активність, нейтралізуючи вільні радикали та запобігаючи окисленню ліпідів. Завдяки цьому екстракт підвищує стабільність емульсій, продовжуючи термін зберігання продукту та зберігаючи активність інших чутливих інгредієнтів, таких як вітаміни та ефірні олії. Крім антиоксидантної активності, розмарин має антимікробні властивості, ефективні проти широкого спектру бактерій та дріжджів.

Встановлено його корисність для запобігання мікробного росту в косметичних засобах, особливо у рецептурних прописах з низьким вмістом консервантів [47]. Також було показано, що екстракт розмарину володіє протизапальною та заспокійливою дією, допомагає зменшувати подразнення, підтримує бар'єрні функції шкіри та сприяє загальному покращенню її стану. Додатковою перевагою є приємний натуральний пряний аромат, який підсилює сенсорне сприйняття продукту, надаючи кремам і емульсіям легкий, свіжий букет, без додаткових ароматизаторів.

2.3 Характеристика методів дослідження, що були використанні при виконанні кваліфікаційної роботи

Органолептичні показники (колір, запах, текстура) визначали візуально. Для цього модельний зразок наносили рівномірним шаром товщиною 3 см на предметне скло та проводили візуальний аналіз текстури.

Дослідження однорідності проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0. методом візуальної оцінки напівтвердих лікарських форм. Невелику кількість зразка наносили на предметне скло, накривали другим склом і злегка притискали до утворення рівномірного шару діаметром близько 15-20мм. Оцінку проводили неозброєним оком з відстані приблизно 30см. Зразок вважали однорідним за відсутності сторонніх включень, видимих часток та ознак фізичної нестабільності (агрегації, коалесценції, фазового розшарування) [48].

Термостабільність оцінювали відповідно до вимог ДСТУ 4765:2007. Модельний зразок у кількості близько 10мл поміщали у скляну пробірку та витримували в термостаті при температурі $42,5 \pm 2,5$ °С протягом 7 діб. Після цього зразок зберігали в холодильнику при температурі 6 ± 2 °С упродовж 7 діб, а далі витримували при кімнатній температурі ще 3 доби. Емульсію вважали термостабільною за відсутності фазового розшарування водної і олійної фаз після завершення температурного циклу [49].

Колоїдну стабільність оцінювали методом центрифугування відповідно до вимог ДСТУ 29188.3-91. Досліджуваний модельний зразок вносили у пробірку об'ємом 15мл, заповнюючи її на 2/3 об'єму. Пробірку витримували у водяній бані при температурі $42,5 \pm 2,5$ °С упродовж 20 хв, після цього проводили центрифугування протягом 5 хв при швидкості 6000 об/хв. Емульсію вважали колоїдно стабільною за відсутності розшарування масляної та водної фази [49].

Рівень рН визначали потенціометричним методом відповідно до вимог ДФУ. Вимірювання проводили за температури 20–25 °С за допомогою попередньо відкаліброваного рН-метра. Для аналізу готували 10% водну дисперсію емульсії: 1,0 г зразка диспергували у 9 мл очищеної води. Кожне вимірювання виконували п'ять разів із використанням нових порцій зразка. За отриманими результатами обчислювали середнє арифметичне значення Ph [48].

Вимірювання реологічних параметрів отриманих модельних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі «MYR 3000 V2R» (Viscotech, Іспанія) у системі коаксіальних циліндрів за методики ДФУ, 2 – ге вид., п. 2.2.10, с. 58. Дослідження здійснювали при швидкостях зсуву 300, 700, 1000 с^{-1} за температури (20 ± 1) °С та (37 ± 1) °С.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Показано, що біоідентичний мікронізований прогестерон є фізіологічно обґрунтованою активною речовиною для застосування у складі косметичних та трансдермальних форм, оскільки характеризується селективною взаємодією з прогестероновими рецепторами і має вищий профіль безпеки.

Показано, що 25(OH)D має високу біологічну активність, але обмежену трансдермальну проникність, що потребує спеціальних систем доставки. Використання ліпосомальних носіїв забезпечує стабільність та підвищує біодоступність. Поєднання біоідентичного прогестерону й 25(OH)D у складі такого засобу є перспективним напрямом антивікової та гормонально підтримуючої терапії.

2. Встановлено, що використання допоміжних речовин у складі емульсійної системи дозволяє підсилювати проникнення, забезпечує захист від оксидативного стресу, стимулює колагеногенез, знижує прояви фотостаріння, активує циркадні та матриксні механізми організму та нормалізує інші фізіологічні функції шкіри. Комплексна взаємодія цих компонентів гарантує стабільність формули, ефективну доставку активних речовин, виражений антивіковий ефект та високу безпеку продукту.

3. В розділі описані методи термостабільної, органолептичної, колоїдної стабільності, визначення кислотно-лужного показника рН та ступеня в'язкості, що дало змогу проаналізувати властивості модельного зразка.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ КРЕМУ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ

3.1 Обґрунтування складу допоміжних речовин.

При виборі концентрації активних і допоміжних речовин спиралися на дані фармакологічних досліджень з розробки кремів та інформацію виробників складових. Також, було використано обчислення гідрофільно-ліпофільного балансу для оптимізації і стабільності формули[50].

Таблиця 3.1

Розрахунок ГЛБ олійної фази модельного зразка

ГЛБ олійної фази					
№	Інгредієнт	ГЛБ	W% в емульсії	W% в олійній фазі	W в олійній фазі
1	Коко-каприлат/капр.	11	3,5	21,9%	0,219
2	МСТ олія	5	3,5	21,9%	0,219
3	Олеїнова кислота	1	3,0	18,8%	0,188
4	Plantasens Olive LD	9,5	2,5	15,6%	0,156
5	Масло ШИ	8	3,5	21,9%	0,219
			16,0%	100%	1,000

$$\text{ГЛБ о.ф.} = \Sigma (\text{W в о.ф.} \times \text{ГЛБ})$$

$$\text{ГЛБ о.ф.} = (0,219 \times 11) + (0,219 \times 5) + (0,188 \times 1) + (0,156 \times 9.5) + (0,219 \times 8)$$

$$\text{ГЛБ о.ф.} = 6,926$$

Згідно з даними літератури, оптимальне значення ГЛБ олійної фази для емульсій типу В/О визначається емпірично і знаходиться в діапазоні 4-6 [51]. Співвідношення між ГЛБ жирної фази крема і ГЛБ емульгаторів може коливатися в межах одиниці або дорівнювати один одному [51].

Таблиця 3.2

Розрахунок ГЛБ емульгаторів модельного зразка

ГЛБ емульгаторів				
№	Інгредієнт	ГЛБ	W% в емульсії	W в емульсії
1	Olivem 2090	9,0	3,0%	0,66
2	Olivem 900	4,3	1,5%	0,34
			4,5%	1,00

$$\text{ГЛБ емульгаторів} = \Sigma (\text{W в емульсії} \times \text{ГЛБ})$$

$$\text{ГЛБ емульгаторів} = (0,66 \times 9,0) + (0,34 \times 4,3)$$

$$\text{ГЛБ емульгаторів} = 7,43$$

За даними таблиці 3.1 і 3.2 було розраховано ГЛБ олійної фази(6,9) та ГЛБ емульгаторів (7,4), різниця яких становить 0,5. Таке співвідношення, згідно джерел літератури є задовільним.

Визначення концентрації прогестерону в складі трансдермального косметичного засобу є важливим для забезпечення балансу між ефективністю та безпекою продукту. В таблиці 3.3 наведено фізіологічні рівні прогестерону у плазмі крові жінок [53].

Таблиця 3.3

Фізіологічні рівні прогестерону в жіночому організмі

№	Фаза циклу / Період життя	Добова продукція (мг/добу)
1	Фолікулярна фаза	2 - 3
2	Лютеїнова фаза	20 - 25
3	Менопауза	2 - 3

Отже, у період менопаузи характерне критичне фізіологічне зниження гормону.

Характеристика зон нанесення крему при транспердермальному застосуванні, наведена в таблиці 3.4 [51,52]

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика анатомічних зон шкіри за рівнем проникності

№	Зона нанесення	Товщина (мкм)	Проникність
1	Передпліччя	15-20	1х
2	Внутрішня зона стегна	8-12	3-5х
3	Внутрішня зона руки	8-10	3-4х
4	Шия, декольте	10-15	2-3х

Фактори біодоступності прогестерону наведені у таблиці 3.5 [52].

Таблиця 3.5

Біодоступність прогестерону

№	Фактор	Коефіцієнт	Механізм дії
1	Базова біодоступність	10-15%	Дифузія через роговий шар
2	В/О емульсія	× 1,5	Окклюзія, гідратація
3	Тонка шкіра	× 4	Менший бар'єр
4	Мікронізація (<10 мкм)	× 1,5	Більша площа
5	Енхансер (олеїнова к-та)	× 1,2	Розпушення ліпідів
	РЕАЛЬНА біодоступність	40-50%	

Розрахунок оптимальної концентрації добової дії впливу прогестерону наведено у таблиці 3.6[53]

Огляд доз та ефектів впливу

№	Варіанти доз	Доза (мг/добу)	Призначення	Системний ефект
1	Мінімальна	10-20	Косметична	Локальний
2	Оптимальна	20-40	Підтримуюча	Помірний системний
3	Висока	40-75	Замісна	Виразений системний

Отже, на підставі вище перелічених даних, які наведені у табл. 3.5 і 3.6, встановлено, що біодоступність прогестерону складає 40-50%, а середня підтримуюча доза, яка виявляє помірний системний вплив становить 30 мг/добу. Згідно з цього, був проведено розрахунок за наступним алгоритмом:

КРОК 1: Визначення дози в кремі

- Цільова доза в організмі: 30 мг/добу
- Біодоступність (тонка шкіра, В/О): 40%
- Розрахунок дози в кремі = $30 / 0,40 = 75$ мг на нанесення

КРОК 2: Розрахунок концентрації

- Кількість крему: ~1 г на нанесення
- Концентрація = $75 \text{ мг} / 1 \text{ г} = 75 \text{ мг/г}$.

Розрахунок масової частки W% прогестерону у кремі: $75/1\text{гр} * 100\% = 7,5\%$

Далі результати перевірялися з показниками біодоступності прогестерону згідно з даними щодо локалізації при нанесення на шкіру. За результатами, що наведено у таблиці 3.7, можна зробити висновок, що прогнозуєма біодоступність прогестерону у розробленому косметичному засобу буде становить 80%.

Масовий баланс біодоступності прогестерону

Етап/Локалізація	Кількість (мг)	% від нанесеного
Нанесено на шкіру	75,0	100%
Залишилось на поверхні	~15,0	20%
Проникло в роговий шар	~60,0	80%
Депоновано в шкірі	~30,0	40%(локальний)
Системний кровотік	~30,0	40%(системний)
РАЗОМ біодоступний	~60,0	80%

Наступним етапом був розрахунок концентрації холекальциферолу для модельного зразка. Для забезпечення оптимально-збалансованої концентрації холекальциферолу 1000-2000 МО, що обґрунтовано у розділі 2, було обрано ліпосомальну форму фармацевтичної якості розробника Joyful Nutritional Supply Co. Заявлена концентрація речовини від виробника складає 100000 МО/г \approx 2 500 мг/г, (згідно міжнародній конверсії 1 μ g = 40 IU (МО) холекальциферолу).

Маючи вище наведені дані і орієнтуючись на середню витрату крему близько 1г на одне застосування, зробили наступні розрахунки:

$1\mu\text{g} = \text{МО}/40$, тобто

$2000\text{МО} : 40\text{МО}/\mu\text{g} = 50\mu\text{g} = 0.05\text{мг}$ (чистого холекальциферолу на 1г крему).

Розрахунок маси сировини Liposome у складі зразка:

$M_{\text{сировини}} = M_{\text{холекальциферолу}} / M_{\text{сировини}}; 50\mu\text{g} / 2500\mu\text{g} / \text{г} = 0,02\text{г}$ на 1мл зразка.

Розрахунок масової частки W% холекальциферолу у кремні ;

$0,02 / 1\text{г} * 100\% = 2\%$

Отже, на підставі проведених досліджень було запропоновано склад зразка емульсійного крему, в якому було враховано всі необхідні біофармацевтичні властивості і який наведено в таблиці 3.8. До водного середовища було включено наступні інгредієнти: вода очищена, гліцерин, пентиленгліколь, магній сульфат, Disodium EDTA, Aristoflex AVC. До

олійного середовища було включено: Olivem 2090, Olivem 900, коко-каприлат/капринат, олія МСТ, Plantasens Olive LD, масло Ши, олеїнова кислота. Фази термолабільних активних фармацевтичних інгредієнтів складаються з жиророзчинної і включають наступні речовини: прогестерон, убіхінон, CO₂ екстракт розмарину, та водорозчинної і включають наступні речовини: Cholecalciferol liposomal, Matrixyl Synthe'6, Chronocyclin, 3-О-етил аскорбінова к-та, Iscaguard PBD, Розчин L-Аргініна 10%.

Таблиця 3.8

Склад модельного зразку емульсії W/O

	Назва інгредієнту	Концентрація %w	Функція
А	Вода очищена	до 100%	Розчинник
	Гліцерин	3%	Зволожувач
	Пентиленгліколь	4%	Розчинник, соконсервант
	Магній сульфат	0,5%	Стабілізатор
	Disodium EDTA	0,1%	Стабілізатор
	Aristoflex AVC	0,6%	Модифікатор реології
Б	Olivem 2090	3%	Емульгатор
	Olivem 900	1,5%	Коемульгатор
	Коко-каприлат/капринат	3,5%	Емомент
	Олія МСТ	3,5%	Емомент
	Plantasens Olive LD	2,5%	Емомент
	Масло ши (каріте)	3,5%	Емомент, пом'якшувач
	Олеїнова кислота	3%	Пенетрант
С	Прогестерон USP	7,5%	АФІ
	Убіхінон (коензим 10)	0,3%	АФІ, антиоксидант
	CO ₂ екстракт розмарину	0,1%	Корегент запаху, антиоксидант

Продовження таблиці 3.8

Д	Cholecalciferol liposomal	2%	АФІ
	Matrixyl Synthe'6	2%	АФІ
	Chronocylin	2%	АФІ
	3-О-етил аскорбінова к-та	0,5%	АФІ, Антиоксидант
	Iscaguard PBD (Phenoxyethanol, Caprylylglycol, Chlorphenesin)	0,8%	Консервант
	Розчин L-Аргініна 10%	q.s	Регулятор рН

3.2 Визначення споживчих і технологічних властивостей

Були проведені органолептичні дослідження крему з фітоестрогенами та холекальциферолом, показники яких наведено в таблиці 3.9

Таблиця 3.9

Органолептичні та фізико-хімічні показники модельного зразка

Назва показника	Емульсійний крем	Метод випробовування
Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	ДСТУ 29188.0
Колір	Білий	ДСТУ 29188.0
Запах	Специфічний	ДСТУ 29188.0
Водневий показник (рН)	5,80-6,00	ДСТУ 29188.2
Колоїдна стабільність	Стабільна	ДСТУ 29188.3
Термостабільність	Стабільна	ДСТУ 29188.3
В'язкість	21,000 m Pas	ДСТУ Brookfield

Було встановлено, що крем є стабільним, без ознак розшарування, з рН, який відповідає фізіологічним нормам. Має приємний специфічний запах і однорідну консистенцію.

Далі, для визначення споживчих характеристик, щодо сенсорного відчуття, було обрано група волонтерів. Склад групи (50% жінок та 50% чоловіків) за дванадцятьма параметрами по десяти бальній шкалі визначали ступінь наступних показників, наведених на рисунку 3.1

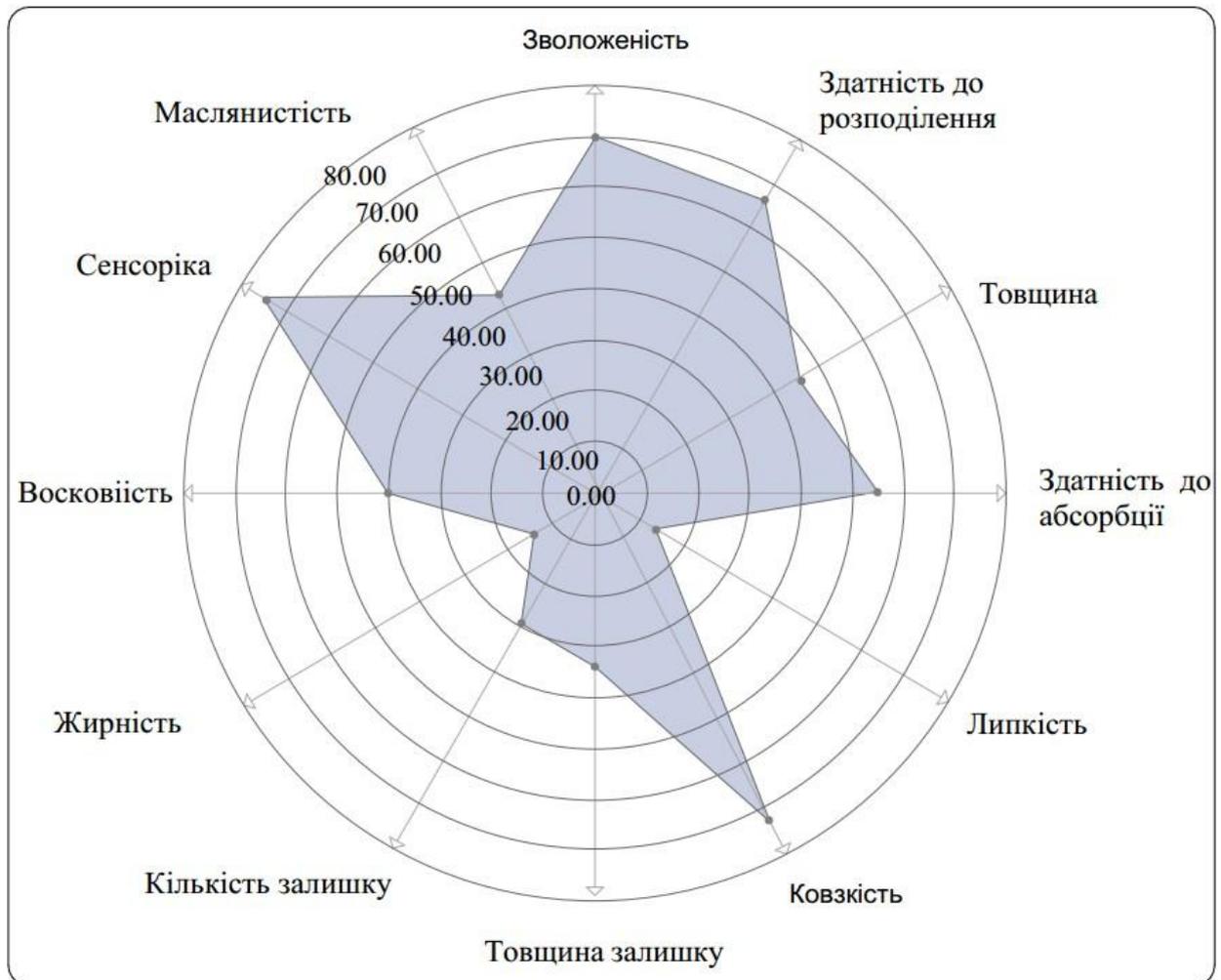


Рис. 3.1 Сенсорний профіль емоментної системи

Отримані дані свідчать про збалансовану комбінацію емоментів, яка забезпечує приємні тактильні відчуття, відсутність липкості та жирної плівки після нанесення. Такий сенсорний профіль підвищує споживчу привабливість засобу та відповідає сучасним вимогам до текстур косметичних продуктів преміального сегменту.

Реологічне дослідження модельного зразка представлено на рисунку 3.2.

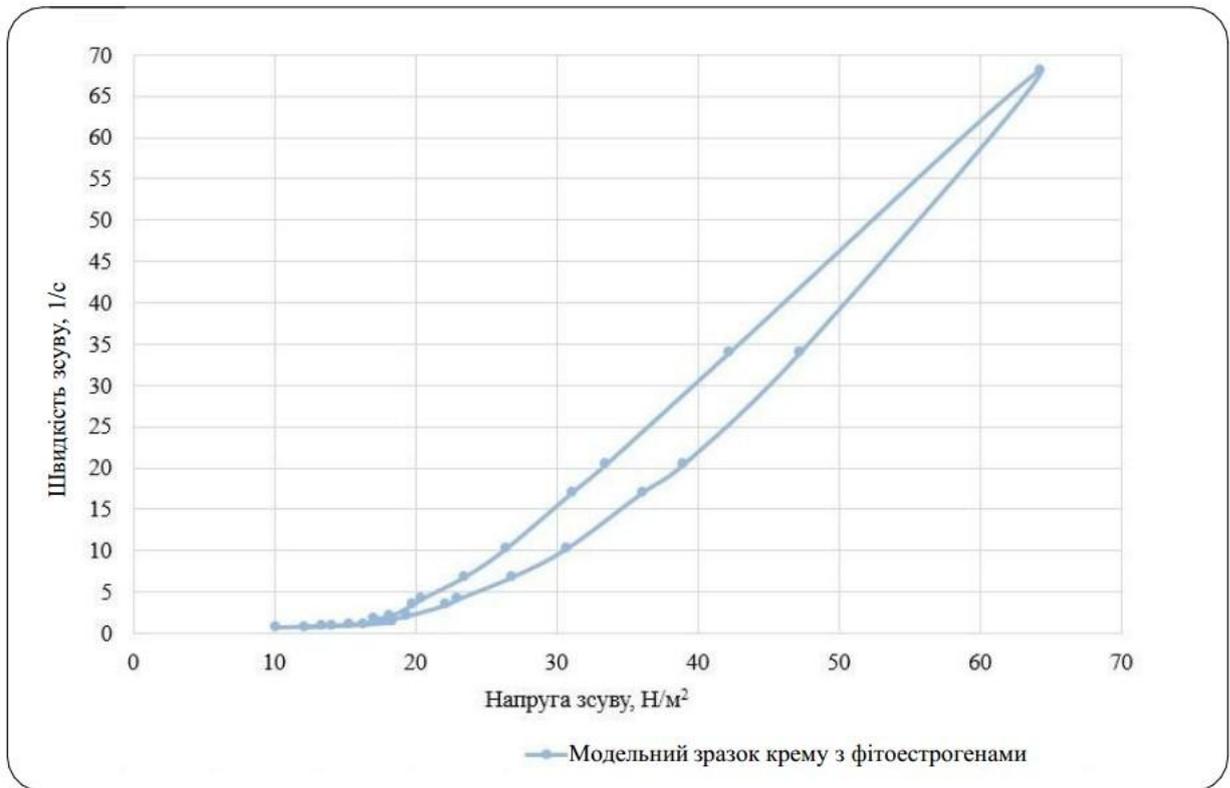


Рис. 3.2 Реограма течії модельного зразка крему з фітоестрогенами

Було встановлено, що зразок має неньютонівський тип течії. При збільшенні швидкості зсуву крива напруги швидко зростає. Зразок починає плинути не відразу, а після прикладення напруги зсуву 15 Н/м^2 . Саме ця напруга необхідна для розриву структури зразку крему. При спаданні напруги зсуву, в'язкість зразка поступово відновлюється, що підтверджує його тиксотропну властивість.

Формування псевдопластичних і тиксотропних властивостей досліджуваного крему зумовлене використанням комбінованої емульгаторної системи Olivem 2090 та Olivem 900. Olivem 2090 сприяє утворенню ламелярних рідкокристалічних структур, що забезпечують наявність структурного каркасу та межі плинності емульсії, тоді як Olivem 900 покращує реологічну адаптивність системи, знижуючи в'язкість під час зсуву та

забезпечуючи легке розподілення крему по шкірі. Тобто, синергічна дія даних емульгаторів обумовлює здатність системи до швидкого відновлення структури після механічного навантаження, що підтверджується наявністю вираженої петлі гістерезису на реограмі.

Наступним етапом, було визначено ступень розтікання крему з порівняльним зразком при поступовому збільшенні навантаження. Кожне вимірювання проводили п'ять разів, результати обробляли статистично та подавали у вигляді середнього значення з похибкою. Результати наведені у таблиці 3.10 і рисунку 3.3

Таблиця 3.10

Результати розтікання зразків з додаванням навантаження

Зразок	Діаметр плями залежно від навантаження, см			
	0	50	100	125
Крем з БППГ	3,95 ± 0,04	4,45 ± 0,03	5,50 ± 0,02	5,62 ± 0,02
Прожестан® (2%)	3,80 ± 0,02	5,10 ± 0,08	5,55 ± 0,03	5,60 ± 0,03

Примітка: $P \geq 95$, $n = 5$.

Аналіз отриманих даних свідчить, що обидва зразка характеризуються достатньою здатністю до розтікання, що забезпечує рівномірний розподіл препарату при нанесенні. Водночас, запропонований модельний зразок демонструє більш виражену тиксотропну поведінку. Так, при відсутності навантаження зразок демонструє вищу структурну стабільність, що запобігає самовільному розтіканню. При збільшенні навантаження спостерігається поступове зростання діаметра плями, що свідчить про зниження в'язкості та полегшення розподілу крему під час втирання. На відміну від цього, препарат «Прожестан» проявляє більш інтенсивне розтікання вже при невеликому навантаженні, що може свідчити про менше структуровану систему.

Отже, реологічні дослідження показали, що запропонований модельний зразок не поступається препарату порівняння за здатністю до розтікання та характеризується більш оптимальною тиксотропною поведінкою, що є важливою перевагою для форм трансдермального застосування

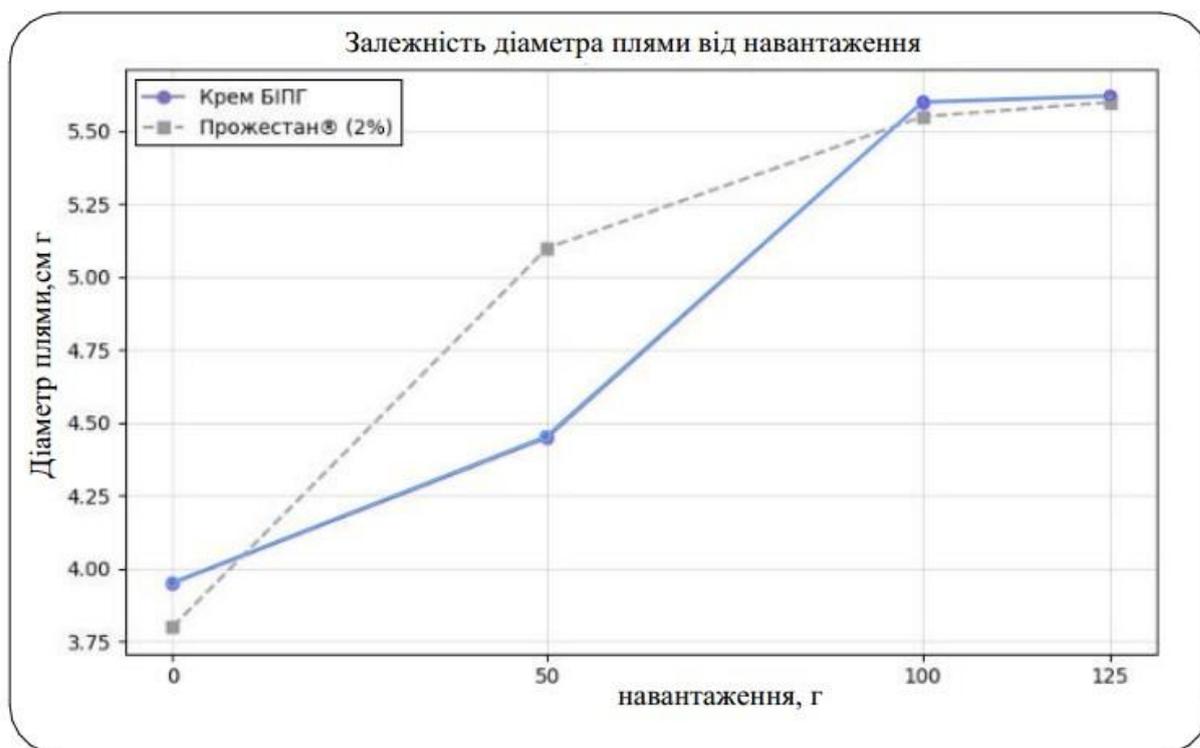


Рис. 3.3 Залежність діаметра плями від навантаження

3.3 Опис технології виробництва модельного зразка

На підставі проведених досліджень було запропоновано технологію виготовлення зразка емульсійного типу. Нагрівання фаз до температури 75 °С обумовлене необхідністю повного розплавлення жиророзчинних компонентів та зниження міжфазного натягу, що сприяє утворенню стабільної емульсії. Введення АФІ на стадії охолодження зумовлене їх термолабільністю та необхідністю збереження фармакологічної активності. Заключним етапом є охолодження емульсії з подальшим дозріванням, у процесі якого відбувається

стабілізація структури крему та формування його кінцевих реологічних властивостей.

Таким чином, розроблена технологія є логічним продовженням проведених досліджень та забезпечує отримання стабільного крему з прогнозованими структурно-механічними властивостями. Алгоритм виготовлення і технологічна схема виробництва наведено на рисунку 3.4.і 3.5

I.	Приготувати жиророзчинний концентрат АФІ з часткою олії МСТ при температурі 30- 40°C, фаза С
II	Приготувати водорозчинний концентрат АФІ з часткою води очищеної при температурі 30- 40°C, фаза Д
III.	Приготувати водорозчинні компоненти фази А, Нагріти до температурі 75°C
IV	Приготувати жиророзчинні компоненти фази Б, Нагріти до температурі 75°C
V	Додати компоненти фази А до фази Б, гомогенізувати при 10000об\хв
VI	Охолодити емульсію до температури 40°C
VII	Додати концентрати АФІ фази С і Д до емульсії з подальшою гомогенізацією 600 об /хв при контрольованій глибині вакууму
VIII	Охолодити емульсію з подальшим дозріванням

Рис. 3.4 Алгоритм виготовлення крему

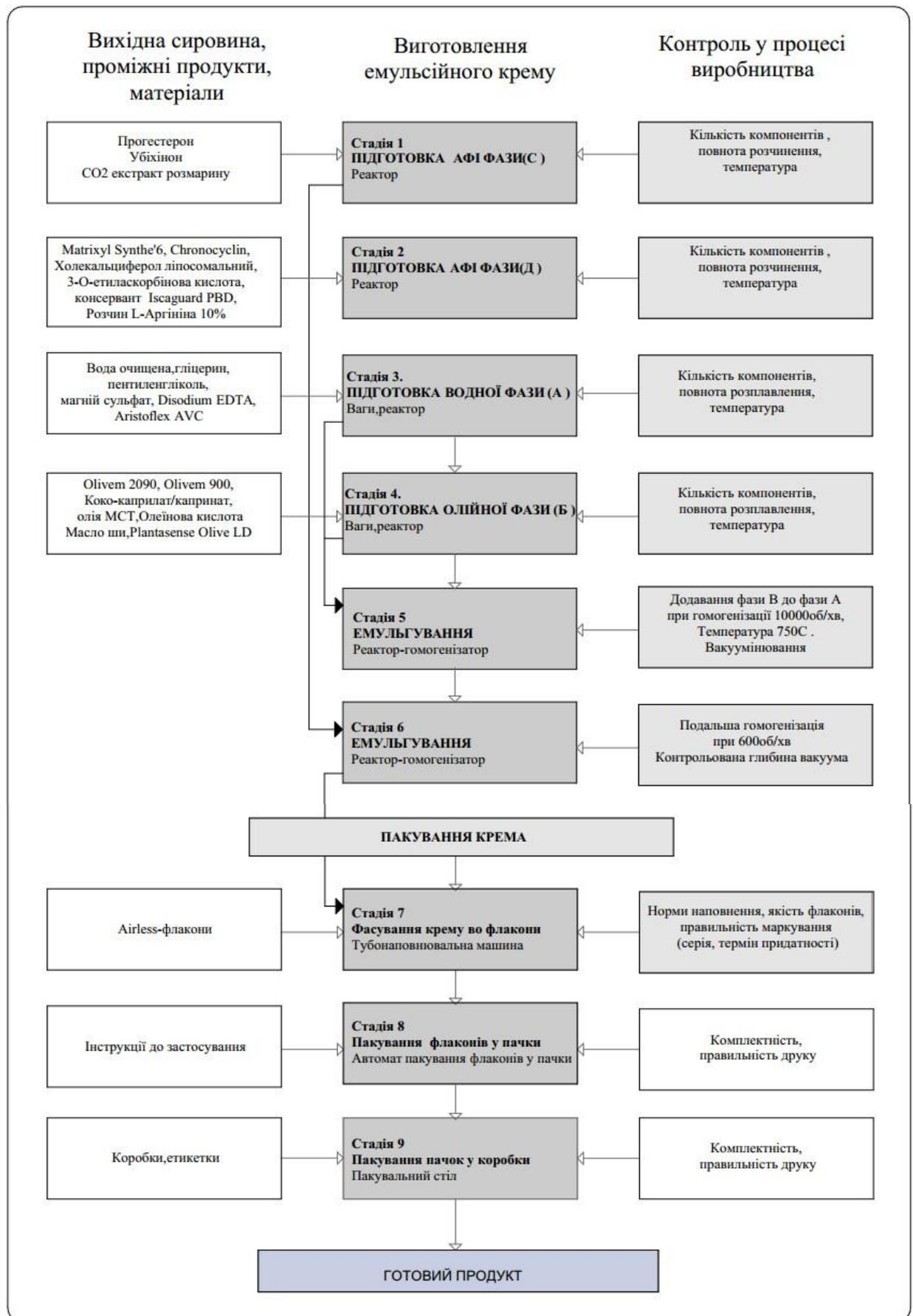


Рис. 3.5 Технологічна схема виробництва косметичного крему

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. У результаті проведених досліджень, було розраховано і обґрунтовано вибір допоміжних та активних речовин, оптимальне значення гідрофільно-ліпофільного балансу композиції крему, що дозволило отримати стабільну емульсію типу В/О.

2. Проведено комплексну оцінку споживчих органолептичних та реологічних властивостей модельного зразка крему. За результатами сенсорного аналізу встановлено, що емоментна система забезпечує приємну текстуру, легке розподілення по шкірі, відсутність липкості та комфортні тактильні відчуття, які підвищують споживчу привабливість продукту, роблячи його відповідним до сучасних стандартів преміального сегменту. Водночас, фізико-хімічні показники показали однорідність та стабільність консистенції емульсії, відповідність фізіологічним нормам рН шкіри, а реологічні дослідження засвідчили наявність тиксотропних властивостей, що є важливим для зручності нанесення та стабільності крему під час зберігання.

3. Запропонована технологічна схема, яка складається з наступних етапів: нагрівання фаз, введення термолабільних активних інгредієнтів на етапі охолодження та дозрівання емульсії, забезпечує формування ламелярних рідкокристалічних структур та тиксотропних властивостей. Така технологія сприяє збереженню структури крему при зберіганні та забезпечує легке, рівномірне розподілення під час нанесення, підтверджуючи наукову обґрунтованість та ефективність розробленої формули.

ВИСНОВКИ

1. Проведено комплексний аналіз літератури, який засвідчив, що прогестерон та 25(OH)D виконують ключові спільні перехресно - регуляторні функції в організмі, включаючи репродуктивну, нервову, імунну, кісткову та шкірну системи. Їх дефіцит у зрілому віці спричиняє гормональний дисбаланс та прискорює вікові зміни шкіри. Трансдермальна доставка біоідентичного прогестерону, застосування пептидів з сигнальними і циркадними механізмами, забезпечує локальний та синергічний ефект, підвищуючи антиоксидантний та протизапальний потенціал, стимулюючи синтез колагену та відновлюючи фізіологічні дефіцити.

2. Також, були вибрані, описані і випробувані допоміжні складові, які мають зелений сертифікат якості і сучасний склад. Це емульгатори, загусники, підсилювачі проникнення та емоменти.

Таким чином, була запропонована емульсійна композиція крему типу В/О, що дозволяє оптимально поєднувати ліпофільні та гідрофільні інгредієнти, забезпечуючи стабільність, ефективність, гарне всмоктування і приємну текстуру.

3. В підсумку, було досліджено розроблений модельний зразок, в якому було зафіксовано такі характеристики, як термічну та колоїдну стабільність, що підтверджує коректність підбору емульсійної системи та допоміжних компонентів складу. Дослідження реології виявили наявність псевдопластичної, тиксотропної властивості крему, яка забезпечує зручність нанесення, рівномірний розподіл по поверхні шкіри та відновлення структури після механічного навантаження. Отже, отримані дані свідчать про сформовану, структурно впорядковану емульсійну систему, здатну зберігати свої властивості в процесі зберігання та застосування, що підтверджує доцільність обраного складу і технології виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Philadelphia : Elsevier, 2021. 1152 p.
2. Compagnone N. A., Mellon S. H. Neurosteroids: biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol.* 2000. Vol. 21(1). P. 1–56. DOI: 10.1006/frne.1999.0188.
3. Wang M. Neurosteroids and GABA-A Receptor Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011. Vol. 2. P. 44. DOI: 10.3389/fendo.2011.00044.
4. Hall J. E. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2015. Vol. 44(3). P. 485–96. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.010.
5. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine / L. Kolatorova et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23(14). P. 7989. DOI: 10.3390/ijms23147989.
6. Bioidentical progesterone safety / European Menopause and Andropause Society. 2020. URL: <https://emas-online.org/> (Date of access: 23.11.2025).
7. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches / V. Phatale et al. *J. Control. Release.* 2022. Vol. 351. P. 361–380. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.09.025.
8. Kushwaha R., Palei N. N. Transdermal Drug Delivery Systems: Different Generations and Dermatokinetic Assessment of Drug Concentration in Skin. *Pharmaceut Med.* 2024. Vol. 38(6). P. 407–427. DOI: 10.1007/s40290-024-00537-8.
9. Progestogen-Mediated Neuroprotection in Central Nervous System Disorders / T. B. Bassani et al. *Neuroendocrinology.* 2023. Vol. 113(1). P. 14–35. DOI: 10.1159/000525677.
10. Pike J. W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017. Vol. 46(4). P. 815–843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.

11. Veugelers P. J., Ekwaru J. P. Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*. 2015. Vol. 7(12). P. 10189–10208. DOI: 10.3390/nu7125503.
12. Progesterone and vitamin D combination therapy modulates inflammatory response after traumatic brain injury / H. Tang et al. *Brain Inj.* 2015. Vol. 29(10). P. 1165–1174. DOI: 10.3109/02699052.2015.1035330.
13. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity / G. Monastra et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 22(8). P. 2502–2512. DOI: 10.26355/eurrev_201804_14845.
14. Draeos Z. D. *Cosmetic dermatology: Products, procedures, and assessment methods*. 2nd ed. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2016. 320 p.
15. López-Caballero M. E., Gómez-Guillén M. C. *Bioactive Peptides: Applications for Improving Nutrition and Health*. London : Academic Press, 2020. 480 p.
16. Almeida I. F., Bahia M. F. *Bioactive Compounds in Skin Care*. Cham : Springer, 2019. 250 p.
17. Zhang L. *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*. Boca Raton : CRC Press, 2021. 412 p.
18. Regidor P. A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014. Vol. 74(11). P. 995–1002. DOI: 10.1055/s-0034-1383297.
19. Compounded bioidentical hormone therapy: position statement / Endocrine Society. 2019. URL: <https://support.endocrine.org/advocacy/position-statements/compounded-bioidentical-hormone-therapy> (Date of access: 08.11.2025).
20. Horwitz K. B., Sartorius C. A. Progesterone and progesterone receptors in breast cancer. *J. Mol. Endocrinol.* 2020. Vol. 65(1). P. 49–63. DOI: 10.1530/JME-20-0104.

21. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008. Vol. 107(1). P. 103–111. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x.
22. Jackson L. M., Parker R. M., Mattison D. R. The Safety and Effectiveness of Compounded Bioidentical Hormone Therapy. *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use.* Washington : National Academies Press. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562865/> (Date of access: 08.11.2025).
23. Hipolito-Rodrigues M. A., Gompel A. Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone therapy. *Women's Health.* 2021. Vol. 61. P. 3–14. DOI: 10.1080/03630242.2020.1824956.
24. The «Marker Degradation» and Creation of the Mexican Steroid Hormone Industry, 1938–1945: An International Historic Chemical Landmark. Washington : American Chemical Society, 1999. P. 1–8. URL: surl.li/scfqha (Date of access: 08.11.2025).
25. Microbial metabolism of diosgenin by a novel isolated Mycolicibacterium sp. HK-90: A promising biosynthetic platform to produce 19-carbon and 21-carbon steroids / Z. Wang et al. *Microb. Biotechnol.* 2024. Vol. 17(2). P. e14415. DOI: 10.1111/1751-7915.14415.
26. **An updated review on liposomes / A. Kumar et al. *Int. J. Pharmaceutics Drug Anal.* 2024. Vol. 12(1). P. 8–14. DOI: 10.47957/ijpda.v12i1.568.**
27. Elastic and Ultradeformable Liposomes for Transdermal Delivery of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) / E. B. Souto et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22(18). P. 9743. DOI: 10.3390/ijms22189743.
28. Williams A. C., Barry B. W. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2012. Vol. 64. P. 128–137. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.032.

29. Špaglová M., Žigayová D., Krchňák D. **Development strategy of dermal and transdermal formulation: synergistic effect of chemical penetration enhancers.** *Acta Medica Bulgarica*. 2024. Vol. 51(2). P. 171–181. DOI: 10.2478/AMB-2024-0067.
30. Scholz P., Keck C. M. **Nanoemulsions produced by rotor-stator high speed stirring.** *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 482(1-2). P. 110–117. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.040.
31. Sander Y., Pillai R. **Pentylene glycol: a timeless multifunctional cosmetic ingredient.** *SOFW J.* 2018. URL: <https://www.sofw.com/en/sofw-journal/articles-en/48-personal-care/497-pentylene-glycol-a-timeless-multifunctional-cosmetic-ingredient> (Date of access: 08.11.2025).
32. **Insights into dermal and transdermal drug delivery: a review with a focus on nanocarriers and microneedles / V. K. Rapalli et al.** *J. Control. Release*. 2021. Vol. 330. P. 853–878. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.05.020.
33. **Plantasens® Olive LD – Technical Data Sheet.** *Clariant International Ltd.* 2020. URL: <https://www.specialchem.com/cosmetics/product/clariant-plantasens-olive-ld> (Date of access: 08.11.2025).
34. **The Role of Coenzyme Q10 in Skin Aging and Opportunities for Topical Intervention: A Review / E. T. Lain et al.** *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2024. Vol. 17(8). P. 50–55.
35. **Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology / X. Yin et al.** *Antioxidants*. 2022. Vol. 11(1). P. 153. DOI: 10.3390/antiox11010153.
36. **3-O-ethyl-l-ascorbic acid: Characterisation and investigation of single solvent systems for delivery to the skin / M. E. Lane et al.** *Int. J. Pharm.* 2019. Vol. 561. P. 100025. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.100025.

37. **The Potential Health Benefits of Gallic Acid: Therapeutic and Food Applications** / M. Hadidi et al. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13(8). P. 1001. DOI: 10.3390/antiox13081001.
38. Chronocyclin™ – A chrono-peptide mimicking the effect of daylight on skin circadian rhythm. Technical Dossier. France, 2019–2021. *Sederma (Croda)*.
39. **The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity** / M. V. Plikus et al. *J. Biol. Rhythms*. 2015. Vol. 30(3). P. 163–182. DOI: 10.1177/0748730414563537.
40. Matrixyl™ Synthe'6™ – Palmitoyl Tripeptide-38: technical dossier. France, 2019–2021. *Sederma (Croda)*. URL: <https://ci.guide/peptides/matrixyltm-synthe6tm> (Date of access: 08.11.2025).
41. Aristoflex® AVC, HMB, Silk – polymer rheology modifiers for modern cosmetic formulations: Technical Data Sheets. *Clariant Personal Care*. Germany, 2018–2023. URL: <https://www.specialchem.com/> (Date of access: 08.11.2025).
42. Barel A. O., Paye M., Maibach H. I. Handbook of Cosmetic Science and Technology. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2014. 725 p. (Sections: polymer thickeners, acrylate copolymers, cosmetic gel rheology).
43. Hallstar Personal Care. Olivem® 2090 – Technical Data Sheet / Product Information. Hallstar BPC+1. 2021. URL: <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/1626/4460905/Olivem-2090> (Date of access: 08.11.2025).
44. Hallstar's Olivem 2090. *Cosmetics Toiletries*. 2021. URL: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/cosmetic-ingredients/actives/news/21844276/hallstar-hallstars-olivem-2090> (Date of access: 08.11.2025).

45. Olivem® 900 / Sorbitan Oliviate – Technical Data Sheet. *Hallstar Personal Care*. 2021. URL: <https://www.hallstarbeauty.com/product/olivem-900/> (Date of access: 08.11.2025).
46. Cosmetics Toiletries. Plant-derived W/O emulsifiers in modern formulations: Olivem 900 and 2090. 2021. URL: [surl.li/jtfrqv](https://www.cosmeticsandtoiletries.com/ingredients/emulsifiers/plant-derived-w-o-emulsifiers-in-modern-formulations-olivem-900-and-2090) (Date of access: 08.11.2025).
47. Development and Evaluation of an Antimicrobial Formulation Containing *Rosmarinus officinalis* / L. M. Macedo et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(16). P. 5049. DOI: [10.3390/molecules27165049](https://doi.org/10.3390/molecules27165049).
48. 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.
49. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Офіц. вид. Київ : Держспоживстандарт України, 2009. 11 с.
50. McClements D. J. Food Emulsions: Principles, Practices, and Techniques. 3rd ed. Boca Raton : CRC Press, 2015. 714 p.
51. Skin barrier function and skin penetration / M. Cárdenas-Aguayo et al. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022. Vol. 102. P. adv00709. DOI: [10.2340/actadv.v102.2470](https://doi.org/10.2340/actadv.v102.2470).
52. Effects of topical progesterone on skin: A systematic review / S. A. Mohammed et al. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021. Vol. 20(11). P. 3502–3510. DOI: [10.1111/jocd.14358](https://doi.org/10.1111/jocd.14358).
53. Effects of hormone therapy on skin aging in postmenopausal women: systematic review / L. M. Andrade et al. *Menopause*. 2018. Vol. 25(4). P. 457–465. DOI: [10.1097/GME.0000000000001015](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001015).
54. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski et al. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 175. P. 125–135. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2017.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021).

55. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / National Academies Press. 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> (Date of access: 08.11.2025).
56. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016. Vol. 14(10). P. 4547. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
57. Regidor P. A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014. Vol. 74(11). P. 995–1002. DOI: 10.1055/s-0034-1383297.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали

V міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

23 жовтня 2025 р.
October 23, 2025
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

ВИБІР АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ ПРИ РОЗРОБЦІ КРЕМУ З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ

Трухан Я. В., Ковалевська І. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Прогестерон і вітамін D відіграють ключову роль у підтриманні ендокринного, імунного та нейрогенного балансу, впливають на стан шкіри, темпи старіння та психоемоційну стабільність. З віком концентрація цих біологічно активних речовин знижується, що спричиняє порушення гормонального рівноваги, розвиток остеопорозу, зменшення еластичності шкіри та зниження її здатності до відновлення.

Мета дослідження. Обґрунтувати вибір активних компонентів для створення комбінованої косметичної композиції з фітоестрогенами, прогестероном і вітаміном D, яка забезпечує синергічну дію та одночасну компенсацію фізіологічних дефіцитів і антивіковий догляд.

Методи дослідження. Аналіз наукових джерел (PubMed, Wiley, MDPI, Science Direct), даних клінічних досліджень щодо впливу прогестерону, вітаміну D та фітоекстрогенів на стан шкіри, а також оцінка фармакокінетичних переваг трансдермального шляху введення.

Результати. За даними літератури було запропоновано включення до складу косметичної композиції мікронізованого біоідентичного прогестерону, який отримують із діосгеніну, виділеного з коренів дикого ямсу (*Dioscorea villosa*). Хоча сам діосгенін не має гормональної активності, у лабораторних умовах його піддають багатоступеневій хімічній модифікації, у результаті чого синтезується біоідентичний прогестерон, повністю аналогічний ендокринному гормону. Завдяки мікронізації частинок підвищується площа поверхні, а отже — швидкість і ступінь трансдермальної абсорбції. Трансдермальна доставка прогестерону забезпечує рівномірне та контрольоване вивільнення препарату, що сприяє підтриманню стабільного рівня гормону в організмі. Це особливо важливо для пацієнтів, які потребують тривалої терапії. Введення до складу крему вітаміну D дозволить покращити регуляцію ендокринної системи, зокрема у метаболізмі статевих гормонів, і може посилювати ефекти фітоестрогенів через вплив на експресію рецепторів. Для підвищення стабільності та біодоступності вітаміну D доцільно інкапсулювати у ліпосоми, що дозволить зберегти активність, контролювати його вивільнення та підвищити проникнення через роговий шар шкіри.

За аналізом джерел літератури було встановлено, що комбінація прогестерону й вітаміну D має доведену синергічну дію. Обидва компонента діють як нейростероїди, що регулюють кальцієво-фосфорний обмін, мають протизапальну, антиоксидантну та нейропротекторну активність. Вітамін D підвищує експресію рецепторів прогестерону та потенціює його ефект, тоді як прогестерон знижує окислювальний стрес і посилює антизапальні властивості вітаміну D3.

Також до складу крему доцільно додавання сучасних антивікових пептидів — Matrixyl і SynchroPeptide, які стимулюють синтез колагену та еластину, зменшують зморшки й підвищують пружність шкіри. Ацетил

тетрапептид-22 (Synchronight™) – це інноваційний біоміметичний пептид для нічної регенерації шкіри. Він синхронізує циркадні ритми шкіри, оптимізуючи процеси відновлення під час сну, стимулює синтез білків теплового шоку та підвищує стійкість шкіри до стресу. Прогестерон природним чином впливає на якість сну та циркадні ритми організму, тому комбінація з тетрапептидом-22 створює багаторівневу систему підтримки природних біоритмів шкіри та організму. Matrixyl — це торговельна назва комплексу пептидів, найчастіше представлена у формі Matrixyl®3000, що складається з двох активних компонентів: Palmitoyl-GHK (Palmitoyl Tripeptide-1) та Palmitoyl-GQPR (Palmitoyl Tetrapeptide-7). Ці пептиди належать до класу матрикінів — сигнальних молекул, які стимулюють клітини шкіри до регенерації та синтезу структурних білків. Matrixyl є ефективним антивіковим компонентом, що діє на клітинному рівні, сприяючи омолодженню, зміцненню та відновленню шкіри. Його застосування у косметичних засобах дозволяє досягти видимих результатів у боротьбі з ознаками старіння без системного впливу на організм

Введення до складу крему коензиму Q10 і вітаміну С дозволить створити потужну антиоксидантну систему, яка захищатиме клітини від вільних радикалів і стабілізуватиме ліпідні мембрани.

Висновки. Отже, за даними літератури до складу крему з фітоестрогенами комплексної дії (компенсація гормонально-вітамінного дефіциту; стимуляція регенераційних процесів; зменшення ознак старіння, підтримування бар'єрних функцій шкіри) доцільно ввести біоідентичний прогестерон, вітамін Д та С, антивікові пептиди — Matrixyl і SynchronPeptide, коензим Q10, що забезпечить стабільне вивільнення активних речовин, високу біодоступність і безпечність застосування.