

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕМУЛЬГАТОРА У СКЛАДІ**  
**ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ – КРЕМУ З ПРОБІОТИКОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9801  
«Фармація, промислова фармація»

Блалі Емір Ельмостафа

Керівник: Завідувач кафедри аптечної та промислової  
технології ліків, доктор фармацевтичних  
наук, професор Ж.М.Полова

Рецензент: Доктор педагогічних наук, професор кафедри  
аналітичної, фізичної та колоїдної хімії  
Т.Д.Рева

Київ-2024 рік

## ЗМІСТ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>РОЗДІЛ 1 Вплив мікробіому на стан шкіри людини. Мікробіота при акне. Вплив пробіотиків. Сучасний стан терапії (огляд літератури)....</b> | <b>3</b>  |
| 1.1.Терапія акне.....   | 6         |
| 1.2. Вплив мікробіому шкіри на прояви дерматологічних патологій.....  | 8         |
| 1.3. Мікробіота шкіри при акне.....   | 12        |
| 1.4. Вплив кишкової мікробіоти на формування акне.....  | 13        |
| Висновки до розділу 1.....  | 14        |
| <b>РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження.....</b>  | <b>15</b> |
| <b>РОЗДІЛ 3 Пробіотичні активні фармацевтичні інгредієнти</b>   |           |
| 3.1 Вимоги до пробіотичних АФІ.....   | 19        |
| 3.2. Пробіотики, що використовуються в протизапальних дерматологічних засобах.....  | 22        |
| 3.2.1 Роль пробіотиків у лікуванні акне.....  | 23        |
| 3.3. Застосування пробіотичної ферментації у вирішенні проблем шкіри людини.....  | 25        |
| 3.4 Розробку складу та технології дерматологічного емульсійного засобу з пробіотичним АФІ.....  | 26        |
| 3.4.1Компоненти у складі кремів дерматологічних.....  | 27        |
| 3.4.2 Обґрунтування вибору емульгатора у складі крему.....  | 31        |
| 3.5 Розробка складу та технології емульсійного крему.....   | 43        |
| Висновки до розділу 3.....  | 49        |
| Загальні висновки.....  | 50        |
| Джерела літератури.....   | 51        |
| Додатки.....  | 56        |

## ВСТУП

**Актуальність теми дослідження.** За останні кілька десятиліть дослідження дії корисних мікроорганізмів для здоров'я шкіри розширилися та привернули велику увагу дослідників у всьому світі.

Завдяки широким профілям компонентів і різноманітним фізіологічним ефектам пробіотики мають значний вплив на мікробіом організму людини.

Вже кілька років в дерматології пробіотики стали додаватися в засоби повсякденного догляду. Їх основна роль полягає в захисті від шкідливих патогенів і зменшенні запалення. Фрагменти клітинних стінок і неживі бактерії містяться в таких косметичних засобах, як сироватки, мазі, креми, бальзами для тіла, гелі для тіла, шампуні. Завдяки молочній кислоті використовуються засоби проти зморшок, старіння та зволоження. Застосування таких засобів сприяє регенерації пошкодженої шкіри, наприклад, в результаті надмірного засмагання. Також пробіотики захищають шкіру рук і нігтьову пластину, мають протисвербіжну дію. Дослідження показують, що використання пробіотиків також має сприятливий вплив на регуляцію рН завдяки використанню рідин для очищення обличчя, пілінгів і тонізуючих препаратів. Застосування пробіотиків впливає на розвиток нормальної мікрофлори, завдяки чому створюється захисний бар'єр. Епідерміс підтримує достатню вологість і підвищує стійкість шкіри до всіх негативних зовнішніх факторів. Використання бактерій, таких як *Streptococcus salivarium spp. i S. thermophilus* призводить до виробництва ферментів, які зволожують шкіру, таким чином зменшуючи сухість шкіри та сповільнюючи процеси старіння.

Використовують пробіотики у косметології та дерматології в засобах для вмивання та догляду за шкірою з atopічним дерматитом; шкірою, схильною до вугрів; шкірою з екземою, псоріазом, а також після інвазивних процедур у сфері косметології чи медицини, наприклад, пілінг кислотами.

Дослідження вчених показали, що зовнішнє нанесення *Streptococcus thermophilus* на шкіру протягом 7 днів збільшувало вироблення керамідів. Інші дослідники виявили, що ці дослідження були корисними при лікуванні акне, оскільки кераміди, такі як фітосфінгозин, забезпечують антимікробну та протизапальну дію проти *Cutibacterium acnes*. Вчені випробували дію лосьйону з *E. faecalis* при акне легкого та середнього ступеня. Дослідження продемонструвало зменшення кількості папул і пустул серед пацієнтів і показало, що це може бути альтернативним лікуванням типовим антибіотикам. Місцеве застосування пробіотиків може діяти як захисний щит, запобігаючи колонізації іншими патогенами.

Найвідомішими мікроорганізмами з пробіотичною дією є *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Вони належать до анаеробних бактерій, є нормальною мікробіолою флорою, є грампозитивними. На ринку України представлені лише косметичні засоби з пробіотиками, тому вважаємо актуальним фармацевтичну розробку складу та технології дерматологічного крему з *Lactobacillus*, призначеного для шкіри з акне. В даній роботі представлено фрагмент фармацевтичної розробки м'якої лікарської форми, а саме обґрунтування вибору емульгатора.

Роботу виконано на базі кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Тема кваліфікованої випускної роботи затверджена на засіданні кафедри аптечної та промислової технології ліків та Вченої ради фармацевтичного факультету.

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи - експериментально обґрунтувати вибір емульгатора, розробити склад та технологію виготовлення дерматологічного емульсійного засобу (крему) з *Lactobacillus*, призначеного для шкіри з акне.

Для досягнення мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. проаналізувати та систематизувати дані наукової літератури щодо впливу мікробіому на стан шкіри людини; узагальнити дані Pubmed про мікробіоту при акне та вплив пробіотиків;
2. експериментально обґрунтувати вибір емульгатора до складі дерматологічного емульсійного засобу (крему) з *Lactobacillus*;
3. розробити оптимальний склад і технологію крему з *Lactobacillus*;
4. вивчити фізичні та фармако-технологічні показники якості розробленої лікарської форми.

*Об'єкти дослідження* – інформаційні матеріали, *Lactobacillus casei* IMB B-7280; допоміжні речовини, експериментальні зразки емульсійних кремів.

*Предмет дослідження* – обґрунтування вибору емульгатора у складі емульсійного крему з пробіотичним штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280

**Методи дослідження.** Для вирішення поставлених у кваліфікованій випускній роботі завдань було використано такі методи: узагальнення та структурування інформації із джерел літератури; органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах,); фармако-технологічні (однорідність маси, реологічні параметри, стабільність).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Обґрунтовано вибір емульгатора у складі емульсійного крему з пробіотичним штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280. Розроблено оптимальний склад та технологія виготовлення дерматологічного засобу призначеного для шкіри з акне.

**Апробація матеріалів кваліфікованої випускної роботи.** Окремі результати кваліфікованої випускної роботи викладено та обговорено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку»

**Публікації.** За матеріалами кваліфікованої випускної роботи було опубліковано 1 тези доповідей та взято участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченій 25-річчю

фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023 року).

## **РОЗДІЛ 1**

### **Вплив мікробіому на стан шкіри людини. Мікробіота при акне.**

#### **Вплив пробіотиків. Сучасний стан терапії.**

##### **(огляд літератури)**

### **1.1.Терапія акне**

Вульгарні вугри – це захворювання, що характеризується висипаннями на шкірі, такими як білі вугри, вугри, пустули, папули та кісти. Звичайні вугри можуть мати або незапальні, або запальні ураження, або суміш обох. Факторами, що викликають це захворювання, можуть бути бактеріальна колонізація, підвищене вироблення шкірного сала та аномальна кератинізація сальних каналів. Звичайні вугри вражають 95% хлопчиків і 83% дівчат у віці 16 років. У жінок прищі є більш стійкими і зазвичай розташовані на обличчі, тоді як у чоловіків протікають більш важкі форми з висипаннями, розташованими переважно на грудях і спині. Акне зустрічається і у дорослого населення, а не тільки у підлітків [ 1 ].

Стандартна терапія акне є найбільш підходящою терапією першої лінії для незапальних комедонів або легкого запального захворювання. Найчастіше використовуються місцеві засоби. До цієї групи відносять кератолітики, альфа-гідроксикислоти, бензоїлпероксид, аналоги ретиноїдів, азелаїнову кислоту та місцеві антибіотики.

Для пацієнтів з рефрактерними ураженнями до місцевої терапії або з більш важким або поширеним захворюванням корисні пероральні антибіотики. Тетрацикліни, еритроміцин, триметоприм і триметоприм/сульфаметоксазол використовуються для інгібування

*Cutibacterium acnes*. Тетрациклін і еритроміцин також мають протизапальну дію *in vitro*, зменшуючи хемотаксис нейтрофілів і хемотаксичні фактори.

Пацієнти з тяжкою формою акне часто лікуються пероральним ізотретиноїном (13-цис-ретиноева кислота), що часто призводить до драматичних результатів. Ізотретиноїн є ідеальним препаратом, заснованим на його механізмах дії, які включають зменшення вироблення шкірного сала, пригнічення утворення комедонів і модуляцію запальної відповіді; курс терапії може призвести до тривалої ремісії навіть у найважчих випадках. На жаль, ізотретиноїн пов'язаний із широким спектром побічних ефектів, і лише практикуючі лікарі, які мають досвід його використання, повинні призначати його. Це може спричинити артралгії, скутість, тендиніт, порушення рівня ліпідів у сироватці крові, алопецію, фоточутливість, сухість слизових оболонок та шкіри, порушення показників функції печінки, панкреатит, депресію, анемію та лейкопенію. Перед початком терапії ізотретиноїном і періодично під час лікування, як правило, кожні 4–6 тижнів, слід проводити лабораторні аналізи, включаючи сироватковий холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни високої щільності, тести функції печінки та загальний аналіз крові. Особливе занепокоєння викликає ризик для вагітних жінок, оскільки ізотретиноїн пов'язаний із спонтанними абортами та вродженими вадами розвитку. Його тератогенність вимагає проведення відповідного скринінгу та консультування перед початком терапії у жінок дітородного віку. Тести сечі або сироватки на вагітність слід проводити за тиждень до початку терапії та щомісяця протягом усього лікування. Рекомендується використання двох методів контролю народжуваності; контрацепцію слід застосовувати від 1 місяця до початку терапії до 1 місяця після її припинення.

В результаті тривалого лікування і важких форм акне на шкірі пацієнтів можуть залишатися шрами і погіршувати якість їх життя. Симптоми, викликані акне, сприяють розвитку депресії, особливо у підлітків. Постзапальна гіперпігментація може викликати страхи, що призводять до

погіршення якості життя. Дуже важливо звернутися до дерматолога, який міг би професійно оцінити причини появи прищів і підібрати відповідне лікування, яке запобігає ускладненням, таким як зміна кольору або шрами від прищів [ 2 ].

Андрогенні гормони і тестостерон контролюють вироблення шкірного сала. У пацієнтів із важкими акне, як у чоловіків, так і у жінок, підвищується рівень дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і андростендіону. Надмірне вироблення шкірного сала відіграє ключову роль у патофізіології акне та породжує запальний процес [ 3 ].

Дослідники стверджують, що існує зв'язок між прищами і вживанням молока або інших молочних продуктів. Існує гіпотеза, що вживання їжі з високим вмістом глікемії та молока може підвищити рівень інсуліну. Це може призвести до запалення, андрогенної стимуляції та утворення вугрів і білих вугрів [ 4 ].

## **1.2. Вплив мікробіому шкіри на прояви дерматологічних патологій**

Термін мікробіом (мікробіота) описує сукупність мікроорганізмів, присутніх у певному середовищі існування. Шкіра є найбільш зовнішнім органом нашого тіла, населена бактеріями, вірусами, грибками та кліщами. Більшість мікроорганізмів, що населяють шкіру, нешкідливі для шкіри та живуть у симбіозі з клітинами шкіри [ 5 , 6 , 7 , 8 ].

Основними типами колонізації шкіри є наступні бактерії: актинобактерії (*Micrococcus* spp.), Firmicutes (негемолітичні аероби та анаероби), стафілококи (*Staphylococcus* spp.), *Clostridium* spp., гемолітичні стрептококи (*Streptococcus* spp.), ентерококи (*Enterococcus* spp., *Sphingobacterium* spp., *Chryseobacterium* spp.), протеобактерій (*Janthinobacterium* spp., *Serratia* spp., *Halomonas* spp., *Delftia* spp., *Comamonas* spp.) [10]. Бактерії, що мешкають на поверхні шкіри, включають *S.*



epidermidis, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus* і *S. capitis*, бактерії роду *Cutibacterium* (*C. acnes*, *C. jeikeium*) і бактерії рід *Micrococcus* (*M. luteus*, *M. varians*, *M. lylae*, *M. sedentarius*, *M. roseus*, *M. kristinae* і *M. nishinomiyaensis*). Шкіра також може бути населена патогенними бактеріями, такими як стрептококи групи А (*S. pyogenes*) і грамнегативні палички (*P. aeruginosa*) [ 11, 12 ].

На поверхні шкіри людини зустрічаються також гриби роду *Malassezia* (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. yamatoensi*, *M. obtusa*, *M. dermatis* і *M. japonica*), *Penicillium* (*P. chrysogenum*, *P. lanosum*), *Aspergillus* (*A. candidus*, *A. terreus*, *A. versicolor*), *Candida* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*), *Chaetomium*, *Chrysosporium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Debaryomyces*, *Cryptococcus* (*C. flavus*, *C. dimmennaе*, *C. diffluent*), *Trichophyton* і *Rhodotorula*. До патогенних грибів, здатних спричиняти шкірні захворювання, відносяться такі дерматофіти (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*) [ 9 ].

Як згадувалося вище, мікробіом шкіри також включає кліщів. *Demodex* spp. характерні для сальних залоз і волосяних фолікулів, причому найбільш численними представниками є *D. folliculorum* (волосяні фолікули), *D. brevis* (сальні залози і залози Мейбома). Кліщі *Demodex* є носіями прозапальної грамнегативної бактерії *Bacillus oleronius*, яка, як вважають, викликає запальні реакції [ 10 ].

Віром шкіри досліджено, але він становить значну частину мікробіому шкіри, що пов'язано з труднощами, пов'язаними з секвенуванням вірусу [13]. Вірусна шкірна флора є складною та гетерогенною з кількома поліомавірусами (*Polyomaviridae*), цирковірусами (*Circoviridae*) та папіломавірусами (*Papillomaviridae*), виявленими на здоровій шкірі [ 18, 19, 20 ]. Мікробіом кишечника також містить невелику частку як ДНК-вірусів (*Anelloviridae*, *Geminiviridae*, *Herpesviridae*, *Nanoviridae*, *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae* і *Circoviridae*), так і РНК-вірусів (

Caliciviridae , Picornaviridae , Reoviridae ) [ 21 ]. Віром людини також містить фаги, які з'являються в мікробіомі на дуже ранньому етапі життя. Вони відіграють важливу роль у регуляції бактеріальної мікробіоти. Найбільш імпотентними генами фагів є Caudovirales і Microviridae [ 21 , 22 ].

Недавні дослідження з використанням кількісної ПЛР секвенування генів архей виявили, що археї становлять до 4,2% від загального мікробіому шкіри. Більшість архей - це Thaumarchaeota .

Бактеріальний склад залежить від використання косметики, факторів навколишнього середовища, професії, впливу УФ-випромінювання, антибіотиків та вологості [23 ]. Мікробіомний ландшафт шкіри змінюється з віком; у новонароджених мікробіом шкіри значною мірою залежить від типу пологів, тоді як у дітей Firmicutes стає домінуючим.

Стать також впливає на склад мікробіому шкіри. Поверхня кистей і передпліч жінок колонізована більшою кількістю різноманітних мікроорганізмів, у той час як у чоловіків *Malassezia* більше , ніж у жінок. На ці елементи впливає, серед іншого, макіяж [24]. Екологічні та ендокринні фактори особливо впливають на вірулентність *S. acnes* [ 24 ]. Останнім часом мікробіом шкіри часто аналізують у зв'язку з етіопатогенезом дерматологічних захворювань. Атопічний дерматит, псоріаз, розацеа та гнійний гідраденіт відіграють найвідомішу роль у мікробіомі.

Нещодавно було проаналізовано зв'язок між клінічними проявами атопічного дерматиту та мікробіомом шкіри пацієнтів з атопією. Дослідження показують, що патологічна мікрофлора домінує у пацієнтів із загостреннями захворювання та важкими ураженнями. І навпаки, коменсальна мікрофлора знову з'явилася на шкірі з клінічним покращенням. Крім того, дисфункція бар'єрної функції шкіри, яка спостерігається у пацієнтів з атопічним дерматитом, сприяє колонізації *S. aureus*, що призводить до чисельного збільшення його колоній на шкірі уражених пацієнтів. *S. aureus* може модулювати запальні реакції за допомогою

медіаторів; і, таким чином, контролювати запалення. Поверхня шкіри і кишечника бере участь у розвитку алергії або астми завдяки імунологічним шляхам цих органів. Зміни в мікрофлорі шкіри з віком сприяють дозріванню імунної системи, надаючи епітопи для тренування імунітету. Інші фактори, відповідальні за зміни в мікробіомі шкіри, включають місцеві препарати (кортикостероїди, імуномодулятори) і місцеві препарати (зволожуючі, пом'якшувальні засоби), рекомендовані для первинної та вторинної профілактики. Загалом, стимулювання росту симбіотичних бактерій може відновити баланс мікробіому, тим самим зменшуючи симптоми запалення у пацієнтів з atopією. Наявність на шкірі грампозитивних бактерій ( *Streptococcus*, *Lactococcus* і *Streptomyces* ) стримує поширення інших патогенних бактерій. З цієї причини деякі пом'якшувальні засоби, що містять симбіотичні бактерії, покращують стан шкіри, діючи подібно до пробіотиків.

Також спостерігався зв'язок між мікробіомом шкіри та псоріазом. Сучасні дослідження підкреслюють, що пацієнти з псоріазом мають інший мікробіом шкіри, ніж мікробіом здорових людей. Дослідження показали, що деякі мікроорганізми можуть змінювати перебіг захворювання, наприклад, бактерії, включаючи *S. aureus* і *S. pyogenes*, віруси (*Papillomaviridae* і ендогенні *Retroviridae* ) і гриби ( *Malassezia spp.* і *Candida albicans* ). Цікаво, що високі концентрації *Malassezia spp.* виявлені в ураженні пацієнтів з псоріазом призвели до підвищеного ризику подразнення під час лікування шкіри місцевим кальципотріолом. Крім того, протигрибкові засоби покращують стан нігтьових пластин при псоріазі, що може бути спричинено ліквідацією грибків та їх здатністю погіршувати ураження шкіри. Фототерапія, завдяки своїй здатності покращувати параметри окисного стресу, також може змінити мікрофлору шкіри та покращити її стан. Зв'язок між псоріазом, змінами мікробіоти шкіри та параметрами системного окисного стресу після вузькосмугової терапії УФВ є цікавою темою для подальших досліджень [24, 27,28].

Точна патофізіологія розацеа все ще недостатньо вивчена, але сучасні теорії зосереджуються на ролі шкірного мікробіому, зокрема *D. folliculorum* і кількох комменсальних бактерій, у поширенні запальної відповіді. Однак теорія мікробної індукції виходить за межі шкіри, включаючи шлунково-кишковий мікробіом і ускладнення, пов'язані з ним. Були причетні додаткові шлунково-кишкові патології, включаючи інфекцію *H. pylori* та синдром подразненого кишечника. Лікування розацеа місцевими антибіотиками та протипаразитарними препаратами вже давно панує, а потім пероральними препаратами класу тетрациклінів. У майбутніх дослідженнях слід додатково вивчити роль шлунково-кишкового мікробіому в патогенезі розацеа, оскільки внутрішньопросвітні агенти, такі як рифаксим, мають сприятливий ефект.

### 1.3. Мікробіота шкіри при акне

Найімовірнішим збудником акне вважається *Cutibacterium acnes*. Його класифікація та термінологія (колишні назви *Propionibacterium* і *Corynebacterium*) були оновлені Мікробіологічним товариством [29]. *C. acnes* – це бактерія, яка зустрічається в місцях, багатих шкірним салом, таких як шкіра голови, обличчя, груди та спина. Однак найбільше цієї бактерії знаходиться на шкірі голови та обличчя, потім на верхніх кінцівках і найменше на нижніх кінцівках. *C. acnes* спостерігається з віком, рідко зустрічається на шкірі дітей, посилюється в підлітковому та дорослому віці, а потім зменшується після 50 років [12, 33]. Хоча роль *C. acnes* у патофізіології акне повністю не вивчена, його основна роль полягає в тому, що він допомагає підтримувати низький рН шкіри шляхом вивільнення вільних жирних кислот і пригнічення розмноження *S. aureus* і *Streptococcus*. Популяція штамів *C. acnes* різноманітна залежно від особливостей когорт обстежених пацієнтів.

*C. acnes* завдяки наявності ліпази гідролізує ди- та тригліцериди, що входять до складу шкірного сала, на вільні жирні кислоти, мають подразнюючу та прозапальну дію, посилюють фолікулярний кератоз. Крім того, *C. acnes* виробляє протеазу гіалуронідазу та нейрамідразу, які також мають прозапальну дію. У патогенезі акне також відіграє роль інсуліновий фактор росту 1 (IGF-1), який стимулює вироблення шкірного сала. Це збільшує висипання на шкірі у жінок, тоді як у чоловіків викликає себорею. *C. acnes* і гіперглікемічна дієта стимулюють проліферацію кератиноцитів і утворення комедонів [ 30 ].

Шкіра людини колонізована багатьма мікробами, і хоча *C. acnes* найбільше пов'язаний із ліквідацією акне, інші мікроби також впливають на розвиток цього захворювання. Згідно з науковими дослідженнями, *C. granulorum* є більш вірулентним, ніж *C. acnes*, і виявляється в комедонах і пустулах у пацієнтів з акне [31]. *Malassezia* також вважається мікроорганізмом, що викликає акне. Багато досліджень показали, що *Malassezia* також гідролізує тригліцериди до вільних жирних кислот, які викликають гіперкератинізацію проток волосяного фолікула та утворення комедонів.

#### **1.4. Вплив кишкової мікробіоти на формування акне**

Кишкова мікробіота має велике значення у формуванні акне. Вона також відповідає за належний імунітет організму та захист мікроорганізмів, таким чином визначаючи толерантність до речовин, що надходять в організм людини з їжею, що призводить до імунної відповіді. І прищі, і стан шлунково-кишкового тракту пов'язані з якістю мікробіому, що населяє кишечник. Крім того, і шкіра, і кишечник дуже щільно васкуляризовані та іннервовані. Вони виконують, серед іншого, нейроендокринні та імунні функції. Все більше досліджень показують, що здоров'я кишечника

пов'язане зі здоров'ям шкіри [ 22 ]. Дослідження мікробіоти ще незавершені, оскільки до кінця не вивчено її вплив на стан шкіри. Західна дієта порушує баланс між корисними та патогенними мікроорганізмами, що сприяє запаленню, у тому числі запальним захворюванням шкіри.

Стрес також порушує еубіоз, до якого особливо чутливі бактерії *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. У стресових ситуаціях мікроорганізми можуть виробляти нейромедіатори, які викликають запалення в організмі. Мікробіота також змінює виробництво коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), які виконують багато функцій, наприклад, живлять клітини кишечника та модулюють мозкову діяльність. Однією з таких кислот є пропіонова кислота, яка є токсичною для *S. aureus*. Таким чином, SCFA також можуть впливати на стійкість шкіри до шкірного стафілококу та *C. Acnes* [ 31 ].

### **Висновки до розділу 1**

1. Акне – це захворювання, яке може бути пов'язане зі станом травного тракту та його мікробіома. Кишкова мікробіота має велике значення у формуванні акне. Вона також відповідає за правильний імунітет організму.
2. Акне - це шкірне захворювання із запальним фоном. Застосування антибіотиків або ізотретиноїну негативно впливає на кишкову флору. Вчені постійно шукають нові рішення, які б принесли хороші результати в лікуванні акне. Дослідження показують, що використання пробіотиків може зменшити висипання на шкірі.
3. Ринки пробіотичних лікарських та косметичних препаратів динамічно розвиваються. Використання дерматологічних лікарських форм з пробіотиками дає надію на поліпшення стану шкіри людей, які страждають від акне.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були:

*Інформаційні матеріали* – наукові публікації Academicjournals, Directory of Open Access Books (DOAB), Springer journals, Державна фармакопея України (ДФУ)

*Активний фармацевтичний інгредієнт:*

*Lactobacillus casei* **IMB B-7280** – штам, що самостійно виділений в лабораторних умовах із асоційованої культури під час лабораторних досліджень ферментованого біологічного матеріалу в Інституті мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України під керівництвом академіка НАН України Співака М.Я.

Пробіотики визначаються як «живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю господаря». Вони не виявляють канцерогенної дії, натомість виявляють захисну дію та безпечні у використанні. Найвідомішими мікроорганізмами з пробіотичною дією є *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Вони належать до анаеробних бактерій, є нормальною мікробіолою флорою, є грампозитивними. Щоб пробіотичні мікроорганізми були безпечними для здоров'я людини, вони мають бути непатогенними та нетоксичними.

Пробіотики можуть використовуватися в різних категоріях продуктів, таких як ліки, косметика, дієтичні добавки, продукти харчування та харчові добавки. Їх використання в пероральних препаратах добре регулюється, тоді як їх використання в косметиці все ще потребує регулювання. Законодавчого регулювання місцевих пробіотиків немає. Відповідно до FDA, косметика – це «продукт (за винятком чистого мила), призначений для нанесення на тіло людини для очищення, прикрашання, сприяння привабливості або зміни

зовнішнього вигляду», проте пробіотики — це живі мікроорганізми, які потрапляють всередину. Міжнародне співробітництво з регулювання косметики (ICCR) розробило категорії продуктів, пов'язаних з мікробіомами, які включали пробіотики та постбіотики. Постбіотики були визначені як «препарати неживих мікроорганізмів та/або їх компонентів, які приносять користь здоров'ю хазяїна». Вони також можуть бути використані на поверхні організму, включаючи слизову оболонку та шкіру.

Дія пробіотиків заснована на їх зв'язуванні з поверхнею епідермісу, пригніченні патогенних мікроорганізмів, виробленні антимікробних речовин і посиленні імуномодулюючих властивостей. Імуномодулюючі властивості перетворюють пробіотичну косметику в препарат, який можна застосовувати при дерматологічних захворюваннях шкіри. Пробіотики почали використовувати як інгредієнт засобів для інтимної гігієни, шампунів для волосся, кремів і зубних паст.

Найпоширеніші штами, які містять пробіотичні косметичні засоби, включають *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis* і *Lactobacillus plantarum*. Ці пробіотики мають глибоку зволожуючу дію, стимулюючи вироблення ліпідів і процеси відновлення в епідермісі. Переваги їх застосування полягають у наступному: знищується чи зменшується кількість несприятливих збудників, зменшується вироблення токсичних метаболітів, підвищується вироблення антитіл, відновлюється гомеостаз імунної системи, пригнічується синтез цитокінів.

**Екстракт кори *Phellodendron amurense* (Коркове дерево амурське)** містить певні ізохінолінові алкалоїди, флавонові глікозиди та фенольні сполуки. Традиційна східноазіатська медицина, яка має декілька нещодавніх досліджень, які підтверджують її позитивний вплив на шкіру. Він має потужну протизапальну дію, є легким антиоксидантом, а також має потужну антибактеріальну дію проти бактерій, що викликають акне, *Propionibacterium*



аспе. Він зволожує, заспокоює суху та облущену шкіру. Він також допомагає видалити надлишок жиру, зменшити розмір пор і освітлити шкіру.

*Допоміжні речовини:*

*Експериментальні зразки крему.*

*Методи дослідження.*

*Опис* (ГОСТ 29188-91). Контролюють зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію та ін.). Для цього проводять перегляд мазків крему, нанесених на предметне скло шаром 2 – 4 мм, з використанням кольорових стандартів.

*Однорідність* визначали за методикою ДФУ І вид., с. 511 з візуальним контролем дослідних зразків на предметному склі. Крем повинний бути однорідним (не мати видимих часток, сторонніх включень, ознак фізичної нестабільності: агрегації, коалесценції, коагуляції часток).

*Визначення колоїдної стабільності* (ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий»). Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу із набором пробірок, ртутним термометром із інтервалом вимірювання температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірку наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками емульсійної мазі. Потім пробірки поміщали на водяну баню при температурі 45±2 °С на 20 хв. Центрифугували протягом 5 хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування.

*Визначення термостабільності* (ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий»). Для визначення брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і поміщали їх в термостат марки ТС-80М-2 з температурою (42,5±2,5)°С на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник із температурою (6±2)°С і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність

визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважався стабільним.

*Визначення реологічних або структурно-механічних властивостей зразків крему.* Дослідження виконували за допомогою реометра Rheolab QC, Anton Paar Австрія з використанням системи коаксіальних циліндрів С-С27/SS. Виміри реологічної кривої проводили в три етапи: а) лінійне збільшення швидкості зсуву від  $0,1 \text{ c}^{-1}$  до  $350 \text{ c}^{-1}$  з 115 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 с; б) постійний зсув при швидкості зсуву  $150 \text{ c}^{-1}$ , одна точка виміру тривалістю 1 с; в) лінійний спад швидкості зсуву від  $350 \text{ c}^{-1}$  до  $0,1 \text{ c}^{-1}$  з 115 точками виміру і тривалістю виміру точки 1 с. Температура дослідження реологічних властивостей становила  $25^{\circ}\text{C}$ .

## **Висновки до розділу 2**

1. Вказано об'єкти дослідження для виготовлення ЛФ: інформаційні матеріали, активні компоненти крему, допоміжні речовини, експериментальні зразки.
2. Наведено методики контролю якості.

## РОЗДІЛ 3

### Пробіотичні активні фармацевтичні інгредієнти

#### 3.1 Вимоги до пробіотичних АФІ

Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) описує косметику як «продукти (за винятком чистого мила), які використовуються для очищення, прикрашання, підвищення привабливості або зміни зовнішнього вигляду людського тіла». Продукти для догляду за шкірою, волоссям і порожниною рота відповідають цьому стандарту. Пробіотики та постбіотики — це дві категорії продуктів, пов'язані з мікробіомом, розробленим Міжнародним співробітництвом з регулювання косметики (ICCR). Пробіотик — це «живий мікроб, який при введенні в достатній кількості забезпечує користь для здоров'я господаря» [2]. Щоб використовувати штам за призначенням, він має бути генетично та фенотипово описаний і підтверджений результатами експериментів, опублікованими в рецензованих журналах.

- На момент використання продукт повинен містити кількість живих мікроорганізмів, подібних до продукту, продемонстрованого в клінічних дослідженнях, щоб принести користь визначеному цільовому участку.
- Якщо передбачуваними отримувачами є люди, техніку доставки, дозування та тривалість використання слід визначати шляхом досліджень на людях [3, 4].

Очікується, що мікробіологічний вміст в косметиці буде помірним (менше 500 колонієутворюючих одиниць/грам (КУО/г) для засобів для очей і менше 1000 КУО/г для інших продуктів) з міркувань безпеки.

Метазоони, також звані бактеріальними лізатами, ферментами та фільтратами, є «препаратами неживих мікроорганізмів або їх компонентів, які мають користь для здоров'я цільового господаря [5]». Їх також можна наносити на шкіру та слизові оболонки. Ці критерії не поширюються на очищені метаболіти або компоненти, які не містять клітин. Фільтрати не

вважаються епігенетичними, якщо вони не містять біологічних компонентів. Бактеріальні лізати та ферменти можуть підходити до цієї категорії залежно від їх складу. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA) та Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA), безпека, функціональність і технічна корисність були визначені як основні критерії вибору пробіотичних бактерій. Експерименти можуть бути використані для визначення того, чи мікробні штами відповідають зазначеним вище вимогам *in vitro*. Можна перевірити мікроорганізми на їх потенціал як пробіотичних штамів на основі цих критеріїв відбору, підтверджених експериментами *in vitro* [1].

*Пробіотики мають низку корисних властивостей для шкіри, включаючи здатність зменшувати запалення шкіри, лікувати деякі захворювання шкіри та захищати від алергічного контактного дерматиту. Крім того, вони важливі для посилення шкірного бар'єру, сприяння поглинанню води та уповільнення процесу старіння шкіри. Ці дані є теоретичною основою для створення пробіотичних продуктів.*

Пробіотики нещодавно почали використовувати в звичайних предметах догляду. Ці косметичні засоби, такі як креми для обличчя, зволожуючі лосьйони, тоніки, засоби для миття тіла, засоби для волосся та косметичні маски, містять шматочки клітинних стінок та інертні бактерії. Оскільки живі бактерії не містяться в косметиці, кілька компаній виробляють пробіотичні продукти для догляду за шкірою та додають пробіотики. Деякі люди включають до складу пребіотики (пробіотичну «їжу», таку як олігосахариди, олігосахариди галактози та фруктоолігосахариди), які можуть запобігти зростанню небезпечних бактерій від зміни складу мікробіома шкіри, одночасно підтримуючи ріст корисних бактерій [7].

Інші додадуть бактеріоцини («активні продукти» пробіотиків, метаболіти, такі як продукти бродіння лактобацил і екстракти продуктів

бродиння дріжджів) до засобів по догляду за шкірою, щоб допомогти шкірі відновити мікроекологічну рівновагу завдяки його малим молекулам, хорошим стабільність, стійкість до високих температур, протистояння кислотам і лугам, стійкість до кислот і лугів.

Пробіотичні екстракти зараз все частіше використовуються в косметиці; *Lactobacillus* є найпоширенішим інгредієнтом. Різні товари доступні через велику кількість виробників і косметичних форм, і розрахувати їх точну кількість досить складно, тому що новинки виходять на ринок практично щороку. Самі пробіотики та їх екстракти відіграють важливу роль на косметичному ринку. Зростає кількість косметичних засобів, що містять пробіотики, особливо тих, що містять пробіотичні продукти бродіння.

Двадцять років тому терміни пробіотики, пребіотики та мікробіотики були невідомі в косметичній промисловості. Хоча хімія є основоположним елементом косметичної промисловості, вона ще не була належним чином застосована до молекул, які визначають переваги мікробних продуктів. *Враховуючи зростання області мікробіотики, важливо, щоб професіонали зі знанням мікробіології та хімії з'явилися, щоб гарантувати, що споживачі отримають високоякісну косметику, яка відповідає визначенням пробіотиків, пребіотиків тощо.* Немає сумніву, що використання пробіотиків у косметиці може призвести до нових підходів до покращення зовнішнього вигляду та здоров'я, що створить регулятивні труднощі для входу косметики в сектор охорони здоров'я. *Пропагуючи вдосконалення нормативних документів, ми повинні наполягати на клінічній валідації, перевірці безпеки продукції та суворих інструкціях щодо обробки, зберігання та використання предметів, які містять мікроби та їх побічні продукти або клітинні стінки.* Безпідставні твердження марні для всіх, тоді як наукові дослідження дають товари, які дуже корисні для здоров'я та благополуччя людини.

### 3.2. Пробиотики, що використовуються в протизапальних дерматологічних засобах

У світлі швидкого поширення пероральних пробіотиків було запропоновано численні місцеві пробіотичні препарати для лікування мікроекологічних захворювань шкіри та стимулювання імунологічного гомеостазу шляхом балансування мікробіоти шкіри [23]. Щоб підтримувати мікроекологічний баланс шкіри, вони виробляють антибактеріальні та протизапальні речовини, щоб зупинити інвазію патогенів і ріст умовно-патогенних мікроорганізмів [ 35 ].

Місцеві пробіотики різко зменшили ознаки та симптоми розацеа, атопічного дерматиту та акне в кількох невеликих клінічних дослідженнях. Хоча точний механізм невідомий, вважається, що *пробиотики мають протизапальну дію через стимуляцію регуляторних T-клітин, вироблення протизапальних цитокінів (таких як IL-10), конкуренцію з патогенами за поживні речовини, а також агрегацію та заміну патогенів. Пробиотичні штами з симбіотичними мікроорганізмами шкіри, такими як Lactobacillus , Bifidobacterium і Streptococcus, були пов'язані з імуномодулюючими ефектами шкіри шляхом запобігання розвитку біоплівки, зниження цитокінів, які викликають системне запалення, і прямого конкурентного інгібування сайтів зв'язування [ 23 ].*

У своїх дослідженнях Я. Хмаладзе та ін. [ 34 ] виявили, що Lactobacillus reuteri DSM 17938 та його лізати можуть зменшити подразнення шкіри, викликане впливом UVB (ультрафіолет В, довжина хвилі 280 нм ~ 320 нм, середньочастотне опромінення). Бактерії, які шкідливі для шкіри (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Bacillus acnes і Pseudomonas aeruginosa ), пригнічуються живим L. reuteri DSM 17938. За допомогою цього штаму можнавилікувати запальні захворювання шкіри. Вбитий теплом

водний екстракт *Lactococcus lactis* H61 змішується з косметичними інгредієнтами для місцевого застосування.

Лізат *Bifidobacterium longum* (BL) має протизапальні властивості. Додавання BL lysate до косметичних засобів може покращити різні параметри, пов'язані із запаленням (такі як вазодилатація, набряк, дегрануляція тучних клітин і зменшення вивільнення TNF- $\alpha$ ). Місцеве використання препарату BL сприяє гомеостазу шкіри та захищає від несприятливого впливу навколишнього середовища, що викликає чутливість шкіри (холод взимку, сухе повітря) [ 37 ].

### 3.2.1 Роль пробіотиків у лікуванні акне

Акне – це тривале запальне захворювання шкіри, яке вражає сальні залози та волосяні фолікули. Шкірні висипання, включаючи білі вугри, вугри, пустули, папули та кісти на обличчі, грудях, спині та плечах є основними клінічними симптомами. Основними факторами, що сприяють виникненню звичайних вугрів, є андрогени, надмірний кератоз на відкритті волосяних фолікулів і сальних залоз, бактеріальна колонізація та посилене виділення шкірного сала. У деяких пацієнтів також можуть відігравати роль ендокринні та генетичні порушення. Дослідження показують, що пробіотики можуть зменшити акне. Попит на пробіотичні добавки та косметичні засоби зростає. Існує надія для шкіри людей, які страждають від прищів, якщо використовувати домашні засоби, наприклад пробіотичні добавки та косметику.

Більшість косметичних засобів проти прищів здатні покращити клінічні результати. Засіб для вмивання слід використовувати всім, хто страждає від прищів; ті, що містять перексид бензоїлу або азелаїнову кислоту/саліцилову кислоту/триклозан, показали найбільшу ефективність. Продукти для управління шкірним салом, які містять цинк або ніацинамід, допомагають зменшити надмірне вироблення шкірного сала. Загоєння прищів можна

прискорити за допомогою косметичних засобів, що містять антибактеріальні та протизапальні речовини, такі як етиллактат, фітосфінгозин, ніацинамід або ресвератрол. Місцеві комедолітичні препарати можуть допомогти шкірі поглинати місцеві фармацевтичні препарати та мати комедолітичний ефект. Приклади включають ретиналь/гліколеву кислоту та молочну кислоту. Нарешті, всім, хто страждає від прищів, слід серйозно розглянути вибір спеціального зволожуючого засобу.

Щоб позбутися потенційних шкірних патогенів, нормальна шкіра людини може виділяти різноманітні антибактеріальні сполуки. Грампозитивна бактерія під назвою *L. plantarum* виробляє антимікробні пептиди, які можуть зменшити запалення та зміцнити природний захист шкіри від мікроорганізмів. *Екстракт лактобацил може успішно вилікувати легкі ураження вугрів і мінімізувати еритему шкіри, відновити шкірний бар'єр і зменшити шкірну мікробну асоціацію* [22].

Препарат *S. thermophilus*, оброблений місцевим ультразвуком, може підвищити рівень кераміду в роговому шарі шкіри та допомогти в лікуванні акне, оскільки керамід (рослинний сфінгозин) у *S. thermophilus* має антибактеріальну та протизапальну дію проти *Cutibacterium acnes* [25]. Місцеве застосування *Lactobacillus salivary* LS01 і *Bifidobacterium brevis* BR03 також можна використовувати для лікування розацеа [15]. Місцеве застосування пробіотиків може виступати в якості бар'єру для зупинки акне, спричиненого іншими патогенами, що вторгаються в шкіру [16]. Щоб боротися зі шкідливими мікробами та зменшити запалення, пробіотики останнім часом додають до щоденних засобів по догляду за шкірою.

### **3.3. Застосування пробіотичної ферментації у вирішенні проблем шкіри людини**

Пробіотична ферментація є нещодавнім відкриттям, яке може змінити хімічну структуру ліків для покращення епідермального поглинання та



зниження токсичності для найкращої фармакологічної ефективності. Водний екстракт кореня *Acanthopanax* корейського (АЕ), який піддався ферментації *L. plantarum* і *Bifidobacterium bifidum*, може зменшити внутрішньоклітинні АФК, спричинені УФВ. Корейський корінь акантопанакса також виявляв набагато сильніші антиоксидантні та антивікові властивості, ніж екстракти, виготовлені до ферментації. Після ферментації *L. rhamnosus* екстракт листя пачулі може посилити здатність шкіри протистояти фотостарінню. Лікування ферментованим екстрактом жасмину *L. rhamnosus* може значно уповільнити розпад колагену, передчасне старіння та старіння клітин шкіри, спричинене УФВ [ 18 ]. Він також може запобігти надмірному виробленню АФК, деградації колагену та передчасному старінню фібробластів шкіри. Можливим терапевтичним засобом для профілактики та лікування фотостаріння шкіри є ферментована ожина *L. plantarum*, яка може зменшити утворення зморшок і допомогти фібробластам шкіри людини протистояти фотостарінню. У фібробластах шкіри людини індуковане ультрафіолетовим випромінюванням виробництво MMP-1 і деградація колагену запобігають шляхом ферментації екстракту лаванди з *Pediococcus pentosaceus* DK1. Фізіологічна активність екстракту *fructus aurantii* значно посилюється шляхом глибокої ферментації з *Lactobacillus brevis*.

Використання пробіотиків та їх екстрактів у косметиці чинить антивіковий, антиоксидантний, відбілюючий і протизапальний ефект. Він підсумовує прогрес досліджень пробіотичної ферментації. Оскільки місцеве застосування пробіотиків не має відомих сенсibiliзуючих чи стимулюючих ефектів, існує ще великий потенціал для досліджень у цій галузі.

### **3.4 Розробку складу та технології дерматологічного емульсійного засобу з пробіотичним АФІ**

#### **3.4.1 Компоненти у складі кремів дерматологічних**

Креми поділяють на жирові (кремоподібний стан яких забезпечується комплексом жирів та жироподібних речовин); емульсійні (кремоподібний стан визначається наявністю та співвідношенням жирів і води, бувають типу вода/олія, олія/вода та змішаного); суспензійні (кремоподібний стан забезпечується консистенцією дисперсійного середовища, концентрацією твердої дисперсної фази); комбіновані (суспензійні креми, в яких як дисперсійне середовище використовуються емульсії); безжирові (креми, до складу яких не входять жири та жироподібні речовини).

За призначенням К.к. класифікують на гігієнічні, лікувально-профілактичні та декоративні. За консистенцією К.к. класифікують на рідкі, власне креми та густі. За ступенем впливу на шкірні структури К.к. умовно класифікують на креми поверхневої дії (епідермальні) та креми трансдермальної дії. До першої групи відносять К.к., рівень впливу яких обмежується зовнішнім шаром епідермісу і забезпечує очищення, зволоження шкіри та її захист від несприятливого впливу атмосфери, дії хімічних реагентів тощо. Друга група характеризується наявністю високоактивних біологічних добавок, здатних включатися в біохімічні процеси структур шкіри, стимулюючи трофіку тканин. Зазвичай цю групу К.к. називають живильними кремами [34,35].

Враховуючи анатомічні та фізіологічні особливості шкіри на різних ділянках (напр. відсутність підшкірної жирової клітковини в зоні шиї, навколо очей; інтенсивність секреції сальних і потових залоз на шкірі лоба, носа, волосистої частини голови), що визначають необхідність інтенсивного косметичного впливу і, відповідно, вимоги до складу, дерматологічні, косметичні, споживчі характеристики кремів (більш м'які, гіпоалергічні), створення К.к. на основі емульсії потребує використання цілого комплексу

допоміжних речовин, які забезпечують стабільність крему. Це формоутворювачі, емульгатори, консерванти, антиоксиданти, а також речовини, що покращують споживчі властивості косметичного препарату — барвники, запашки [36,37]..

Також допоміжні речовини проявляють біологічну активність, що дозволяє їм включатись у деякі біохімічні процеси структур шкіри, потенціюючи косметичну ефективність діючих інгредієнтів. Напр., високоактивні формоутворювачі — натуральні жири та олії — стимулюють процеси обміну в шкірі; ПАР ініціюють процеси всмоктування БАР і т.п. Компоненти масляної фази, що належать до групи формоутворювачів, мають різну хімічну структуру і належать до різних хімічних груп.

Природа гідрофобних формоутворювачів суттєво впливає на ступінь косметичного впливу. Особливе значення мають натуральні жири (тригліцериди), які за складом і фізико-хімічними характеристиками близькі до ліпідів шкіри і здатні функціонально їх замінювати, а також знижувати рівень втрати нативних ліпідів шкіри. Як формоутворювачі до рецептур К.к. входять рослинні олії (оливкова, кукурудзяна, жожоба та ін.). Також широко застосовують жири тваринного походження (норковий, байбака, курячий, черепаховий), які відзначаються високою проникною здатністю, добре живлять та пом'якшують шкіру. Відомо, що більшість природних жирів хімічно нестабільні і здатні розпадатись під дією кисню, світла, підвищення температури до вільних жирних кислот, змінюючи колір, смак та інші фізико-хімічні властивості.

З метою підвищення стабільності природні жири піддають гідруванню чи замінюють напівсинтетичними та синтетичними продуктами. Жирні кислоти натуральних олій — вихідна сировина для отримання низки допоміжних речовин (емульгаторів) з різноманітними властивостями: стеарин є сумішшю жирних кислот (стеаринова (40–45%), пальмітинова (55–60%) з можливими домішками міристинової, лауринової та олеїнової кислот).

Воски — складні ефіри вищих жирних кислот і вищих одноатомних спиртів. Вони характеризуються високою хімічною стабільністю, високою температурою плавлення, що робить їх незамінними компонентами К.к. як ущільнювачів, які підвищують термостабільність препаратів (спермацет, ланолін та його похідні, воски — бджолиний, карнаубський, канделільський, лавандовий). Поряд з формоутворювальними властивостями воски виявляють пом'якшувальну, зволожувальну, регенеруючу дію [38,39].

Вуглеводні є продуктами фракційної переробки нафти, очищеними від ненасичених і ароматичних сполук. Найчастіше застосовують вазелінове масло, парафін, церезин. Від натуральних жирів вуглеводні вигідно відрізняються хімічною стабільністю. Однак, будучи синтетичними аналогами жирів, продукти нафтопереробки практично не мають проникної здатності, внаслідок чого не можуть заміщувати ліпіди шкіри. При нанесенні на поверхню шкіри утворюють захисну водонепроникну плівку. Ці якості дозволяють використовувати як вуглеводневі, так і силіконові похідні при створенні К.к. поверхневої, покривної дії — водовідштовхувальних, фотозахисних, дитячих та очищувальних кремів .

Як емульгатори до їх складу входять ПАР, функціональні особливості яких багато в чому визначаються хімічною природою. У вітчизняному косметичному виробництві застосовують такі види емульгаторів та їх сумішей: пентол, сорбітанолеат, емульсійний віск, стеарат ПЕГ 400, олеат ПЕГ 400, МСГ, МГД та ін.

Антиоксиданти (лимонна, аскорбінова кислоти та їх похідні, вітамін Е, трилон Б) вводять до рецептури К.к. з метою попередження перекисного окиснення олій, що містять поліненасичені жирні кислоти. До складу К.к. входять найрізноманітніші за походженням, будовою та дією на шкіру БАР. Деякі з них мають поверхневий вплив на шкіру, інші проникають в різні шари шкіри. Природні поліпептиди — колаген, еластин, кератин — здатні значно знижувати рівень подразливого впливу з боку ПАР, знижувати їх

солюбілізувальний ефект на натуральні поліпептиди шкіри; виявляють захисну та зволожувальну дію.

Амінокислоти забезпечують інтенсифікацію процесів обміну, а також здатні утримувати вологу в роговому шарі шкіри. Їх гідратантна дія посилюється в присутності природних цукрів (фруктози, галактози, глюкози, рибози, ксилози) і нативних поліпептидів. До речовин, що сприяють зволоженню шкіри, належать водорозчинні сполуки епідермального шару — молочна кислота, піролідонкарбонова кислота та її натрієва сіль. Здатність цих речовин поглинати вологу визначає їх зволожувальну дію, яка підвищується при введенні амінокислот, колагену.

Ферменти є активним компонентом шкіри, їх вміст за різноманітністю та активністю переважає вміст в багатьох органах. Їх активність багато в чому пов'язана з обміном мінеральних речовин, особливо мікроелементів, значенням рН шкіри, вмістом вітамінів та гормонів. Вікові зміни еластичності, проникності шкіри пов'язані зі зниженням активності ферментів. Для використання в К.к. рекомендована ліпаза в поєднанні з протеазою; рибонуклеаза в комплексі з нуклеїновими кислотами. Будучи каталізаторами деяких обмінних процесів, ферменти нормалізують природний баланс шкірних покривів, сприяють ефекту оновлення та омолодження шкіри.

Вітаміни є біологічними каталізаторами низки реакцій обміну організму, стимулюють процеси життєдіяльності шкіри. Вітамін А бере участь у синтезі білка кератину, нормалізує синтез меланіну. При недостатності вітаміну А процес зроговіння порушується, що призводить до розвитку гіперкератозу, а також до кератодермії (вираженої сухості рогового шару, його потовщення, набирання сіруватого відтінку). Вітамін С впливає на утворення колагену, зменшуючи синтез кислих мукополісахаридів, які беруть участь у його формуванні, зумовлює вибілювальну функцію. С-авітаміноз призводить до втрати пружності, еластичності тканин шкіри,

спричиняє посилену пігментацію клітин. Вітаміни групи В є активаторами й учасниками синтезу амінокислот, нуклеїнових кислот, регуляторами тканинного дихання, вуглеводного, білкового, жирового і водного обмінів. Пантотенова кислота чинить значний вплив на меланогенез шкіри. Піридоксальфосфат (кофермент В6) при нашкодженні шкіри знижує рівень ліпідів на 58% порівняно з початковим; виявляє протизапальну дію, нормалізує рН. Оротова кислота (вітамін В13) стимулює білковий обмін, порушений під час старіння шкіри, ліпідний обмін, сприяє підвищенню еластичності шкіри, зменшенню сухості. Токоферол (вітамін Е) попереджує реакції окиснення (по суті будучи антиоксидантами жирів), запобігаючи шкідливим наслідкам дії вільних радикалів. Вітамін F є комплексом жирних ненасичених кислот — лінолевої, ліноленової, арахідонової та їх ізомерів. Дефіцит цих продуктів призводить до сухості шкіри, появи тріщин та дерматозів. Властивості вітаміну F як біогенного стимулятора зумовили його застосування як регенерувальної добавки при пошкодженні тканин. Також вітамін F здатний активізувати дію вітаміну А, Е, каротину. Вітамін РР (нікотинова кислота) входить до складу ферментів, які є носіями кисню, і бере участь у синтезі гемоглобіну; сприяє розширенню кровоносних судин, покращує кровообіг, стимулюючи таким чином підвищення тону та живлення шкіри.

Комплекси рослинного і тваринного походження активно стимулюють процеси метаболізму тканин шкіри. Природні сполуки біологічних активаторів містять високоактивні витяжки (екстракти) з плаценти (тканинний екстракт), лососевого молока, морського планктону та ін. Тканинні екстракти, зокрема навколоплідної рідини, плаценти, містять ферменти та гормони — пролан, ацетилхолін та інші естрогени.

Дія К.к. з так званним зволожувальним ефектом на шкіру зумовлена як за рахунок стимулювання проникнення вологи, так і за рахунок утворення захисної плівки, яка перешкоджає втраті вологи. В емульсійних системах о/в

гідратантна дія забезпечується завдяки введенню речовин, які потенціюють проникнення води в шкірні структури. Стимулювання проникнення води гідратантними кремами ґрунтується на введенні до їх складу факторів природного зволоження — лактату натрію, піролідонкарбонної кислоти, похідних амінокислот, протеїнів, гіалуронової кислоти. До вологозатримувальних компонентів відносять гліцерол, хоча його вологозатримувальна здатність (поглинає 40% води) нижча, ніж гідратантні можливості натрійпіролідонкарбонату (поглинає 60% води) [34,35,38].

### 3.4.2 Обґрунтування вибору емульгатора у складі крему

Емульгатори — дифільні ПАВ, які орієнтовано розподіляються на межі розділення двох рідин; їх умовно класифікують за структурою і властивостями молекул, механізмом дії, медичним призначенням. Е., адсорбуючись на межі фаз і накопичуючись на поверхні розділення, знижують поверхневий натяг, а головне, обволікаючи краплі диспергованої речовини, утворюють адсорбційну плівку, яка має механічну міцність, перешкоджає утворенню великих часток і злиттю крапель у суцільний шар (коалесценції) та надає емульсії стійкості.

Науковою школою академіка Ребіндера експериментально доведено, що утворена плівка — основний фактор стабілізації емульсій. Захисні плівки можуть складатися з одного або кількох молекулярних шарів Е. (моно- і полімолекулярні плівки). Молекули речовин-Е. складаються з полярної ділянки, утвореної однією або кількома полярними групами, і неполярної (вуглеводневої та ін. груп). Залежно від переважання в молекулі тієї чи іншої частини Е. краще розчинятиметься в полярному (вода) або неполярному (олія) розчиннику. Міцели, або молекули Е., які знаходяться у прилеглому шарі, мають векторні властивості, тобто певним чином орієнтовані. Характер цієї орієнтації залежить від відповідних полярних або неполярних груп міцел

або молекул. Полярні групи — гідрофільні — здатні до гідратації, причому гідратовані групи на поверхні розділення орієнтовані до водної фази і занурені в неї. Неполярні ділянки молекул або міцел не гідратуються, оскільки за своєю природою є гідрофобними, вони орієнтуються до олійної фази і розчиняються в ній. При виборі Е. для фармацевтичних емульсій рекомендується враховувати їх властивості, механізм їх стабілізації, токсичність, рівень рН, хімічну сумісність з ЛП. Для емульсій для орального застосування використовують Е., що не мають неприємного смаку, оскільки це обмежує використання більшості синтетичних ПАР. Е., що використовуються для отримання емульсій для парентерального застосування, не повинні мати гемолітичних властивостей. Для стабілізації емульсій Е. використовують в широкому діапазоні концентрацій від 0,1 до 25%.

За здатністю стабілізувати емульсії типу о/в або в/о їх можна розділити на Е. першого (о/в) і другого (в/о) роду. За хімічною природою Е. поділяють на три класи: речовини з дифільною будовою молекул, ВМС, неорганічні речовини. За способом отримання Е. можуть бути синтетичні, напівсинтетичні та природні. Останні поділяють на Е. тваринного і рослинного походження. Е. можна також розділити на низько- та високомолекулярні. До високомолекулярних належать желатин, білки, полівініловий спирт, полісахариди рослинного та мікробного походження та ін. На поверхні розділення фаз вони утворюють тривимірну сітку з певними параметрами і стабілізують емульсії за рахунок створення структурно-механічного бар'єра в об'ємі дисперсійного середовища. Властивості Е. залежать не тільки від загальної величини гідрофільної і ліпофільної частин їх молекул, а й від співвідношення між ними, яке виражається через гідрофільно-ліпофільний баланс. Найбільше значення як Е. мають низькомолекулярні ПАР.



За здатністю до іонізації у воді їх можна поділити на чотири класи: аніонні, катіонні, неіоногенні та амфолітні. 1) Аніонні ПАР містять у молекулі полярні групи і дисоціюють у воді з утворенням негативно заряджених довголанцюгових органічних іонів, що визначає їх поверхневу активність. З аніонних ПАР для стабілізації фармацевтичних емульсій як найбільш перспективні рекомендуються мила (солі вищих жирних кислот) та натрієві солі сульфоефірів вищих жирних спиртів, напр. натрію лаурилсульфат.

Властивості аніонних ПАР залежать від природи катіона. Натрієві, амонієві та триетаноламінові солі розчинні у воді і служать Е. типу о/в, а мила з такими катіонами, як кальцій, магній, алюміній і залізо, у воді нерозчинні і є Е. типу в/о; 2) катіонні ПАР дисоціюють у воді з утворенням позитивно заряджених органічних іонів, що визначає їх поверхневу активність.

Катіоноактивні ПАР, особливо солі четвертинних амонієвих і піридинієвих сполук, що мають виражену бактерицидну дію, рекомендується включати в ЛПІ як консерванти й антисептики. Найширше застосовують у фармації з цього класу ПАР бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, етоній; 3) неіоногенні ПАР не утворюють іонів. Розчинність їх у воді визначається наявністю полярних груп із сильною спорідненістю до води. До цього класу ПАР належать вищі жирні спирти та кислоти, складні ефіри гліколів і жирних кислот, спени (ефіри вищих жирних кислот та сорбіту). Найбільш поширені такі неіонні Е. типу о/в, як поліоксіетиленгліколеві ефіри спенів.

Полімери першого типу мають нижчі точки скаламучення й утворюють вищу піну порівняно з другим типом: їх мийна здатність однакова, але мол. м. становить від 5000 до 20 000 (в'язкі рідини, пастоподібні або тверді речовини). Розчинність блокспівполімерів у воді залежить від вмісту в молекулі гідроксильних оксіетиленових ланцюгів. Вони малогроскопічні,

розчинні в спиртах, розчинниках, що містять хлор; нерозчинні в гліцерині, мінеральних кислотах; малотоксичні, не подразнюють слизових оболонок, біологічно нешкідливі.

До неіоногенних ПАР належать також жиरोцукри, які залежно від будови молекул можуть виконувати роль Е. типу о/в або в/о. Жиरोцукри — неповні складні ефіри сахарози з вищими жирними кислотами (стеариною, пальмітиною, лауриною). Це порівняно новий клас ПАР твердої, в'язкої і рідкої консистенції з досить цінними властивостями. Не мають запаху і смаку. В організмі розкладаються на жирні кислоти, фруктозу і сахарозу. Жиरोцукри застосовують як солюбілізатори, емульгатори (для парентеральних емульсій), стабілізатори.

Для стабілізації фармацевтичних емульсій можна рекомендувати такі неіоногенні ПАР: твін-80, препарат ОС-20, пентол, емульгатор Т-1, Т-2, МГД, МД, спирти синтетичні жирні первинні фракції  $C_{16}-C_{21}$ ; 4) амфолітні ПАР містять кілька полярних груп; у воді залежно від рН вони можуть іонізуватися з утворенням або довголанцюгових аніонів, або катіонів, що надає їм властивості аніонних або катіонних ПАР.

Амфолітні ПАР зазвичай одночасно містять аміногрупу із сульфоефірною, карбоксильною або сульфатною групами. Типовими представниками цього класу ПАР є бетаїн та лецитин. Серед синтетичних ПАР менш токсичні неіоногенні ПАР, а катіонні — найтоксичніші; аніонні ПАР займають між ними проміжне положення.

Лецитин - натуральний емульгатор і один з найважливіших компонентів клітин. Це зустрічається в природі суміш дигліцеридів стеаринової, пальмітинової і олеїнової кислот, пов'язаних з холіновим ефіром фосфорної кислоти і яка відіграє важливу роль в метаболізмі клітини, особливо щодо проникнення через мембрани, і використовувалася в якості поверхнево-активної речовини в косметиці. Використання лецитину в косметиці раніше було обмежене через його окислення і нестабільності до

нагрівання, проте гідрогенізований лецитин (лецитин з додаванням водню) володіє всіма хорошими якостями природного лецитину, але його стабільність значно поліпшена. Лецитин покращує гомеостатаз шкіри. Як пом'якшувальний засіб, гідрогенізований лецитин має здатність пом'якшувати і заспокоювати шкіру. Його висока концентрація жирних кислот створює на шкірі захисний бар'єр, який ефективно утримує вологу, утримуючи елементи навколишнього середовища. Ця властивість робить гідрогенізований лецитин відмінним інгредієнтом для додавання в відновлюючі креми або в продукти, призначені для зрілої, сухої або перевантаженої шкіри.

PEG-60 Hydrogenated Castor Oil є неіонним емульгатором і солюбілізатором для приготування косметичних емульсій. Використовується для створення різноманітних косметичних засобів і засобів особистої гігієни. Розчиняє парфумерні олії, ефірні олії та інші гідрофобні речовини. Він допомагає утворювати емульсії, зменшуючи поверхневий натяг речовин, що емульгуються. Гідрогенізована касторова олія PEG-60 в основному використовується як миючий засіб у засобах особистої гігієни завдяки своїй універсальності та сумісності з усіма типами поверхнево-активних речовин. Він також забезпечує емульгуючу та солюбілізуючу функціональність для покращення естетики формули та ефективності засобів для догляду за шкірою та волоссям. (По суті, це означає, що він сприяє змішуванню інгредієнтів олії та води, а також дозволяє іншим інгредієнтам згуртовано розчинятися для отримання приємного результату.) Як окрему сировину, PEG-60 гідрогенізована касторова олія була описана як така, що має білу пасту або схожий на сало. PEG-60 гідрогенізована касторова олія виявилася безпечним і ефективним інгредієнтом; ідентифіковані концентрації в косметиці коливаються від 0,00004% до 18% (згідно зі звітом 2015 року). Оцінки безпеки показали, що навіть вищі концентрації можна використовувати на шкірі без негативних результатів.

***Cetearyl Olivatе, Sorbitan Olivatе (сорбітан оліват)*** Сорбітан оліват - унікальний природний емульгатор, який містить ПЕГ, з оливкової олії. Зменшує втрату вологи в шкірі, володіє високою зволожуючою дією, гіпоалергенний і біомімізує шкіру. Сорбітан Оліват отримують з жирних кислот оливкової олії. Він використовується, щоб змішати компоненти в наших продуктах разом і діяти як емульгатор. Цей шовковистий, ультралегкий інгредієнт сприяє утриманню вологи в шкірі і підвищує стійкість активного інгредієнта до води або поту. Sorbitan Olivatе має пом'якшувальний ефект і надає нашим кремам гладкий і розкішний вигляд.

***Каприлові Тригліцериди*** - складні ефіри гліцерину з каприловою та каприковою кислотами, C8-C10 тригліцериди, натуральні пом'якшувачі, отримані з кокосової олії. Пом'якшують шкіру, не залишаючи важкого жирного відчуття, покращують сенсорні характеристики, розтікання продукту. Мають гарну зволожуючу здатність, запобігаючи трансепідермальної втрати води випаровування води зі шкіри. Усувають неприємне відчуття стягнутості та сухості шкіри. Заповнюють нестачу ліпідів у міжклітинному цементі, насичують шкіру жирними компонентами, мають високу стабільність до окислення. Мають м'які дерматологічні властивості, не є комедогенними; енансери рекомендуються для косметичних продуктів для розчинення/доставки маслорозчинних активних компонентів і особливо УФ фільтрів. Можуть бути повними або частковими заміниками ліпідної фази емульсіях. Поширені як емомент у «oil-free» продуктах, можуть бути використані в косметиці «натурального» напрямку.

***Олія зародків пшениці Triticum Vulgare (Wheat) Germ Oil-*** жирна напіввисихаюча олія, одержувана із зародкових пластівців пшениці (*Triticum vulgare*), що залишаються у відходах після переробки зерна. Вміст олії у яких становить середньому 14%. Олію вилучають CO<sub>2</sub>-екстракцією, екстракцією з використанням органічних розчинників, а також холодним пресуванням. М.З.П. містить вітаміни В та Е, вітаміни В, мікроелементи: цинк, залізо,

калій, сірку, фосфор, лінолеву кислоту 44%, А-ліноленову кислоту (10%), олеїнову (28%). Ліпідний склад багато в чому залежить від способу виділення. Містить максимальну кількість вітаміну Е з усіх відомих рослинних олій, з переважанням а-токоферолу. Сумарна кількість у-, б-токоферолів - 93 мг%, ацетату токоферолу - 83 мг%. Висока харчова цінність обумовлена поєднанням великої кількості ненасичених жирних кислот та вітамінів. М.З.П. - антиоксидант, сприяє збереженню та відновленню еластичності та пружності шкіри, зміцнює волосся. Знімає подразнення, відновлює водно-ліпідну мантію епідермісу, здатне стимулювати регенерацію шкіри. Особливо підходить для сухої, старіючої, потрісканої шкіри, усуває лущення шкіри, свербіж. Використовується в кремах для сухої шкіри, бальзамах для губ, дитячій косметиці, корисно при псоріазі, екземі, сонячних опіках. Його додають в інші олії у кількості, не більше 10%.

**Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат** використовується як пом'якшувач і загусник/підсилювач текстури в косметичних формулах. Це водорозчинний дієфір неопентилгліколю та суміші каприлової та капринової кислот. Він може бути синтетичним або рослинним, причому обидва типи ефективні для шкіри. Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат є прозорою або жовтуватою рідиною в сирому вигляді. Комісія експертів з огляду косметичних інгредієнтів визнала неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат безпечним. Відсоток вводу від 0,017 до 22,7%.

Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат є складним ефіром неопентилгліколю та сумішшю каприлової, пеларгонової та капринової кислот. Він належить до групи моноалкілгліколевих діалкілових ефірів кислот. Випускається у вигляді прозорої рідини світло-жовтого кольору.

Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат є неіонною рідиною, як і будь-яка інша олія або розчинник, але її можна використовувати з усіма видами поверхнево-активних речовин. У будь-якому випадку ця властивість не має значного впливу на шкіру, але з точки зору виробництва його можна вважати

універсальним інгредієнтом. Оскільки це комбінація спиртової та ефірної груп, вона ліпофільна і швидко вбирається в шкіру завдяки ліпофільним компонентам шкіри. Крім того, він може утворювати шар поверх шкіри і не пропускає вологу в атмосферу. Таким чином, він зволожує шкіру та підтримує шкіру зволоженою. Це може бути дуже корисним у разі догляду за сухою шкірою. Він дуже легкий у нанесенні, забезпечує особливий ефект на шкірі та залишає на шкірі відчуття шовковистості та гладкості. Він особливо використовується в продукті для щоденного використання і вважається таким же безпечним. Він використовується в таких продуктах, як губна помада, засоби для макіяжу очей, креми та лосьйони.

**Токоферол Ацетат** – продукт ацетилювання токоферолу, ефір токоферолу. Жовта кристалічна речовина, що практично не розчиняється у воді, розчиняється у спирті, ефірах, ацетоні, рослинних оліях. Ефективний як антиоксидант, що запобігає окисленню ненасичених ліпідів. Має вітамінну активність, проникаючи в глибокі шари епідермісу гідролізується у вітамін Е. Вводиться в косметичні засоби для догляду за шкірою. Ацетат токоферолу є одним із багатьох типів вітаміну Е. Як і інші форми вітаміну Е, він забезпечує значні антиоксидантні переваги для шкіри. Це включає в себе захист шкіри від забруднення та інших факторів навколишнього середовища, які призводять до ознак старіння. Як і інші форми вітаміну Е, токоферолу ацетат, який також може бути зазначений як токоферил ацетат, також допомагає довше зберігати делікатні інгредієнти в косметиці стабільними. Для цієї мети вітамін Е часто поєднується з чистим вітаміном С (аскорбіновою кислотою). Незалежна комісія з огляду косметичних інгредієнтів визнала всі форми вітаміну Е безпечними для використання в косметиці. Типовий діапазон використання коливається між 0,1–0,5%, хоча можна використовувати до 10% залежно від потреб формуляра та бажаних переваг.

**Леусидаль® SF Компліт (Leucidal SF Complete)** – натуральний косметичний інгредієнт, консервант нового покоління, що використовується для виготовлення зеленої косметики для догляду за шкірою та волоссям.

**Лецитин Hydrogenated Lecithin-** натуральний емульгатор і один з найважливіших компонентів клітин. Це зустрічається в природі суміш дигліцеридів стеаринової, пальмітинової і олеїнової кислот, пов'язаних з холіновим ефіром фосфорної кислоти і яка відіграє важливу роль в метаболізмі клітини, особливо щодо проникнення через мембрани, і використовувалася в якості поверхнево-активної речовини в косметиці. Використання лецитину в косметиці раніше було обмежене через його окислення і нестабільності до нагрівання, проте гідрогенізований лецитин (лецитин з додаванням водню) володіє всіма хорошими якостями природного лецитину, але його стабільність значно поліпшена. Лецитин покращує гомеостатаз шкіри. Як пом'якшувальний засіб, гідрогенізований лецитин має здатність пом'якшувати і заспокоювати шкіру. Його висока концентрація жирних кислот створює на шкірі захисний бар'єр, який ефективно утримує вологу, утримуючи елементи навколишнього середовища. Ця властивість робить гідрогенізований лецитин відмінним інгредієнтом для додавання в відновлюючі креми або в продукти, призначені для зрілої, сухої або перевантаженої шкіри.

Були виготовлені та досліджені модельні суміші крему, виготовлені на основі емульсії. Готували емульсії, в яких варіювали склад емульгуючої суміші, а склад масляної фази (дисперсної фази) залишався незмінним. Склад масляних компонентів впливає не лише на консистентні властивості кремів, але і на тактильні відчуття при нанесенні крему на тіло, час поглинання та очікуваний лікувальний ефект. Масла по різному поведуть себе на поверхні шкіри: розподіляються швидше або повільніше, поглинаються швидко або утворюють плівку. Якщо спеціально комбінувати масла за їх властивістю до

розподілення (розтікання) по поверхні, це значно може покращити вплив АФІ та ДР на шкіру, тактильні відчуття та пролонгованість дії.

Таблиця 3.1

## Складові експериментальних зразків

| Інгредієнти (%)                                      | ЕЗ №1 | ЕЗ №2 | ЕЗ №3 |
|--|-------|-------|-------|
| <b>Ліпофільна фаза</b>                               |       |       |       |
| Cetearyl Olivatе, Sorbitan Olivatе (сорбітан оліват) | 4%    | 6%    | 8%    |
| Caprylic/Capric Triglyceride                         | 10    | 10    | 10    |
| Wheat germ oil (олія зародків пшениці)               | 5     | 5     | 5     |
| Токоферолу ацетат                                    | 2     | 2     | 2     |
| <b>Гідрофільна фаза</b>                              |       |       |       |
| <i>Вода очищена</i>                                  | 67    | 59    | 53    |
| <i>Lactobacillus casei IMB B-7280</i>                | 1     | 1     | 1     |
| <i>Екстракт кори Phellodendron amurense</i>          | 2     | 2     | 2     |
| <i>Leucidal SF complete</i>                          | 4     | 4     | 4     |
| <i>Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат</i>          | 5     | 10    | 15    |

Таблиця 3.2

## Складові експериментальних зразків

| Інгредієнти (%)                       | ЕЗ №1 | ЕЗ №2 | ЕЗ №3 |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| <b>Ліпофільна фаза</b>                |       |       |       |
| Hydrogenated Lecithin                 | 4%    | 6%    | 8%    |
| Caprylic/Capric Triglyceride          | 10    | 10    | 10    |
| Peg-60 Hydrogenated Castor Oil        | 5     | 10    | 15    |
| Токоферолу ацетат                     | 2     | 2     | 2     |
| <b>Гідрофільна фаза</b>               |       |       |       |
| <i>Вода очищена</i>                   | 67    | 54    | 43    |
| <i>Lactobacillus casei IMB B-7280</i> | 1     | 1     | 1     |



|   |   |    |    |
|---|---|----|----|
| <i>Екстракт кори Phellodendron amurense</i> | 2 | 2  | 2  |
| <i>Leucidal SF complete</i>                 | 4 | 4  | 4  |
| <i>Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат</i> | 5 | 10 | 15 |



*Рис.3.1* Модельні суміші крему

*Щоб досягнути рівномірного розподілу м'якої ЛФ на поверхні шкіри повинно бути певне співвідношення між поверхневим та міжфазним натягом. При раціональному виборі емульгатора, він адсорбується на межі масло/вода з утворенням мономолекулярної плівки, зменшуючи вільну енергію*

*між фазою та середовищем та утворює структурно-механічний бар'єр навколо крапель емульсії, запобігає їх злиттю.*

Властивості емульсій залежать від складу емульгаторів та їх концентрації. Вибір складу емульгуючої суміші здійснювали згідно правила адитивності при визначенні «необхідного» ГЛБ для масляної фази та керуючись теоретичними даними щодо застосування системи ГЛБ, відповідно до яких рекомендується використовувати дві ПАР, одна з яких має високе значення числа ГЛБ, а друга низьке.

Відповідно до концепції реології, науки про деформацію та плинучість різних тіл, до основних реологічних (або структурно-механічних) властивостей МЛФ відносяться: пластичність, еластичність, структурна в'язкість, тиксотропність та ін., визначення яких може слугувати ефективним і об'єктивним контролем їх якості при виробництві та зберіганні.

ДФУ вимагає, щоб всі ЛЗ, що мають консистентні властивості, володіли постійними реологічними параметрами, оскільки вони відображують як лікувальні, так і споживчі характеристики препарату [36].

Дослідження в'язко-пластичних властивостей є обов'язковим етапом ФР м'яких ЛП. Саме ці показники дозволяють охарактеризувати дисперсні системи з позиції споживчих властивостей (намазуваність, екструзія з туби) та визначити технологічні параметри процесу виробництва ЛФ у вигляді крему.

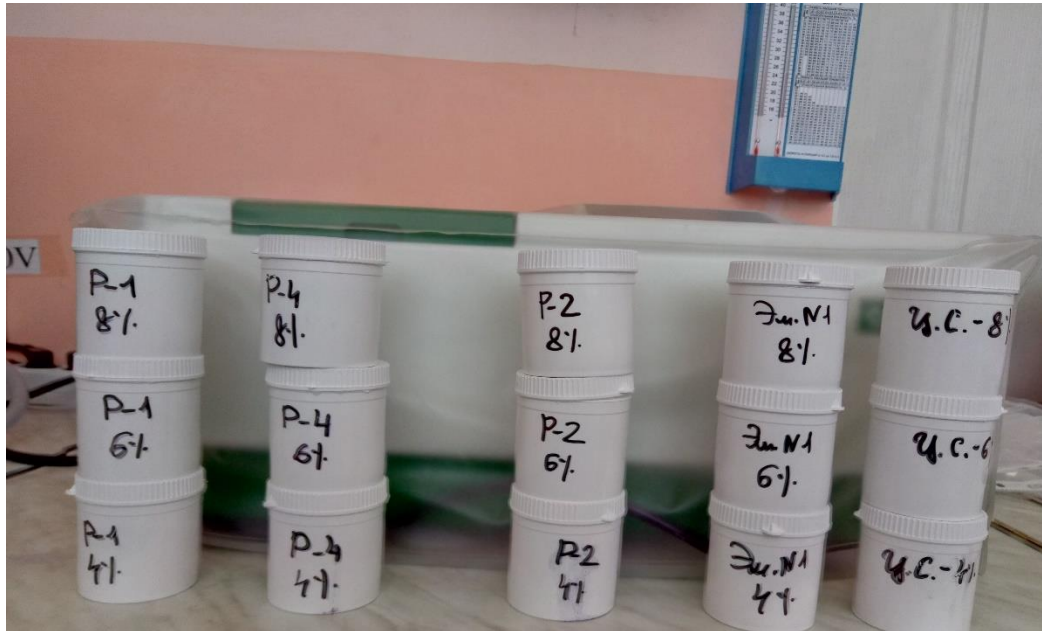


Рис.3.2 Зразки крему з різною концентрацією емульгаторів

### 3.5. Розробка складу та технології емульсійного крему

Високодисперсні емульсійні системи отримують шляхом механічного або ультразвукового диспергування. Спосіб одержання залежить від типу емульсій.

Для забезпечення стабільності емульсійних систем застосовують також стадію гомогенізації – протирання через сита і вальцові машини (для емульсій в/м) або інші методи. Важливе значення для процесу емульгування має температурний режим.

У виробництві емульсійних кремів здебільшого застосовують так званий високо/високо температурний режим, при якому окремо готують масляну фазу і водну при нагріванні до 80-90° С. Потім додають масляну фазу до водної або навпаки при 80°С і емульгують за допомогою гомогенізатора до досягнення ступеня дисперсності 1-2 мкм. Далі продовжують постійно перемішувати (не інтенсивно) емульсію до повного охолодження (не менше 60 хв.). Формування консистенції емульсії і остаточне загущення проходить протягом наступних 1-2 днів, після чого крем фасують у відповідну тару. *Введення термолабільних речовин,*

запашника проводять при 45° С, а фасування – при 30-32° С. Більш економними є режими високо/низькотемпературної дії і низько/низько температурної дії. Низько/низько температурний режим є найкращим для рецептур, гідрофобна фаза яких не містить тугоплавких компонентів. Процес емульгування при цьому проводять при 15-30°С. Холодне емульгування можна застосовувати при готуванні рідких емульсій типу м/в (гідрофільного косметичного молочка).

Метод високо/низько температурної дії полягає в тому, що в гарячу масляну фазу додають холодну воду або водні розчини (15-30°С), що значно скорочує тривалість виробничого процесу. Цей метод придатний для одержання рідких емульсій типу в/м (“жирного” косметичного молочка).

Емульсійні креми обох типів доцільно готувати при високо/високо температурному режимі з врахуванням температур плавлення окремих інгредієнтів.

#### Технологічні стадії виробництва емульсійного крему

Технологія виробництва емульсійних кремів складається з таких стадій:

- приготування водної фази;
- приготування масляної фази;
- емульгування;
- охолодження;
- введення термолабільних БАР;
- парфумування;
- фасування і упакування.

Реологічні дослідження дозволяють характеризувати зразки за сукупністю таких показників, як тип плинну (ньютонівський, псевдопластичний або пластичний), межа плинну, тиксотропність, структурна в'язкість.

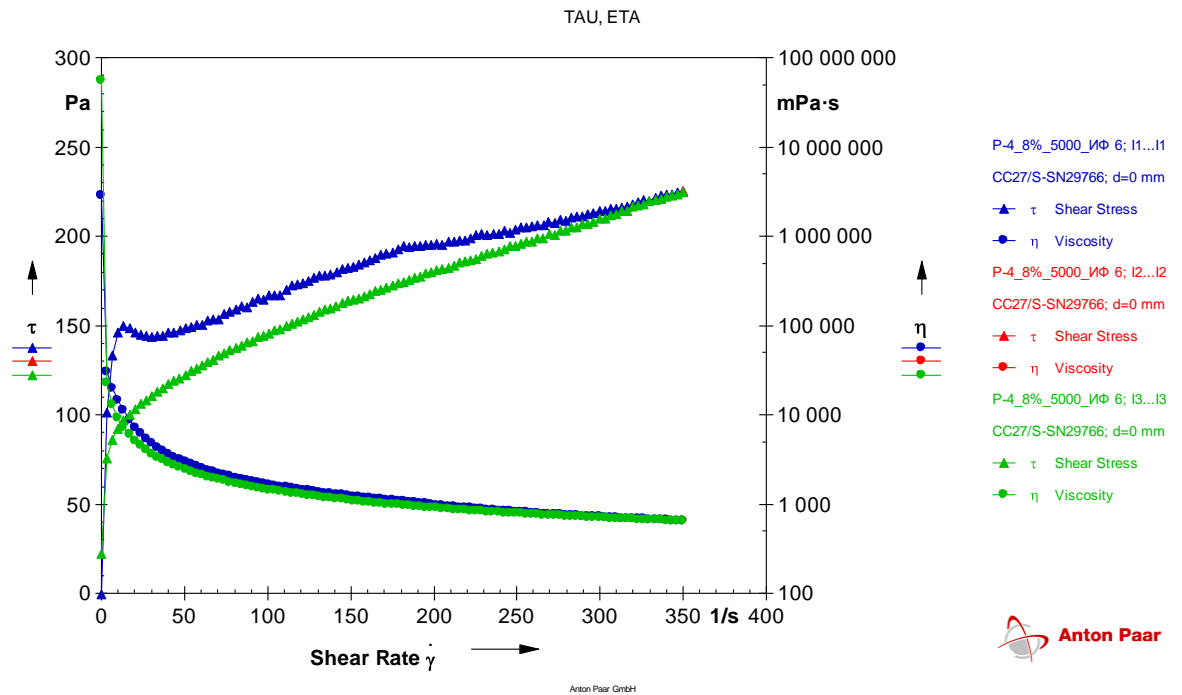


Рис. 3.3 Крива плинину та крива в'язкості зразка

На рис. 3.3 наведено криву плинину зразка, з якого видно, що плин зразка починається не відразу, а після деякого прикладеного зусилля зсуву, напруга зсуву збільшується непропорційно збільшенню швидкості зсуву, що свідчить про псевдопластичний тип течії в інтервалі досліджуваних швидкостей зсуву.

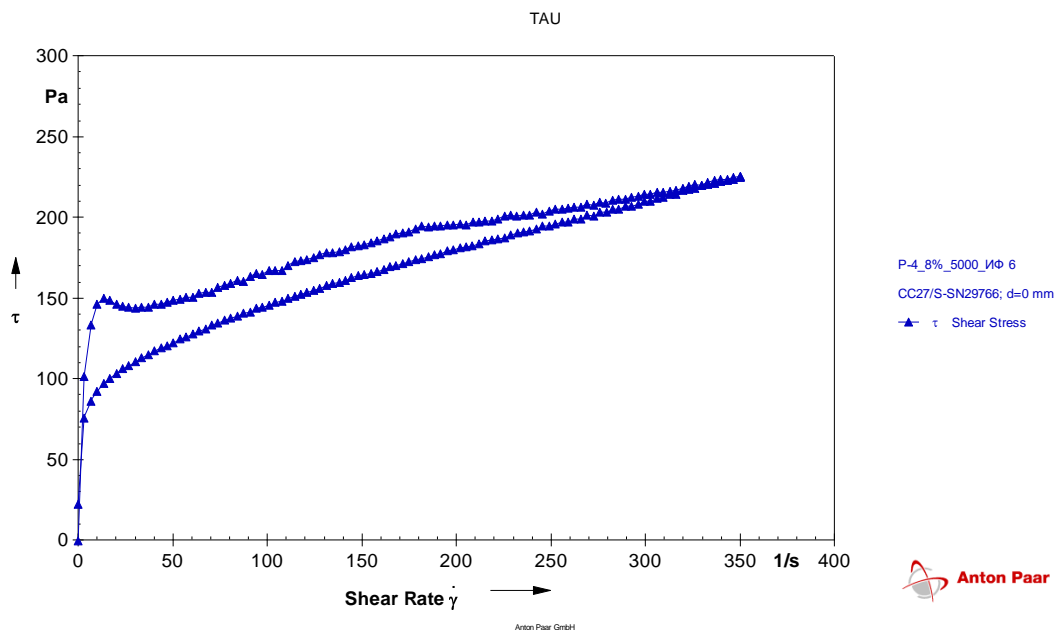


Рис. 3.4 Крива плинину та крива в'язкості зразка

Процес нанесення та зусилля, витрачені на розподіл крему по шкірі, аналогічні процесу, що відбувається під час зсуву гелю в віскозиметрії, і зусилля - напрузі зсуву, що характеризує опірність матеріалу зсувним деформаціям. Реологічні властивості кремів впливають на такі терапевтичні та споживчі показники, як вивільнення лікарських речовин, фасування та екструзія з туб, зручність та легкість нанесення на шкіру. Структурно-механічні властивості є важливими факторами, що визначають терапевтичні та споживчі властивості м'яких лікарських форм [43].

Дослідження реологічних характеристик дозволило нам оцінити вплив допоміжних та діючих речовин на структурно-механічні та пружно-пластичні властивості крему. Структурно-механічні властивості (в'язкість, гранична напруга зсуву) є факторами, що впливають швидкість дифузії лікарської речовини, від яких залежить терапевтичний ефект крему.

Креми піддали реологічним методам дослідження, які засновані на наявності структури коагуляційного типу, що характеризується пружно-в'язкопластичними властивостями.

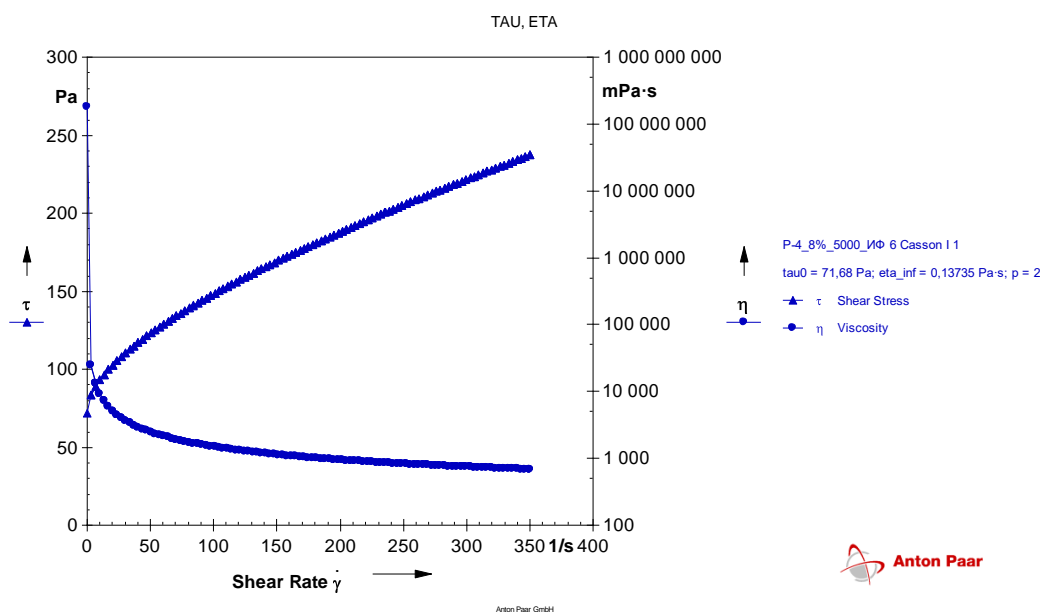


Рис. 3.5 Крива плинута та крива в'язкості зразка

У період руйнування структурованих систем (висхідна крива) за допомогою наростаючої швидкості обертання внутрішнього циліндра відбувається розрідження системи (зменшення їхньої в'язкості), яке ніколи не доходить до кінця, тому що деяка частка зв'язків оборотно відновлюється навіть за великих швидкостей. Нисхідна крива відбиває здатність системи до відновлення при поступовому зменшенні швидкості зсуву. Площа, укладена між висхідною та низхідною кривою називається петлею гістерезису. По площі петлі гістерезису можна говорити про механічну стійкість структурованих систем: чим вона менше, тим найбільш механічно стійка система.

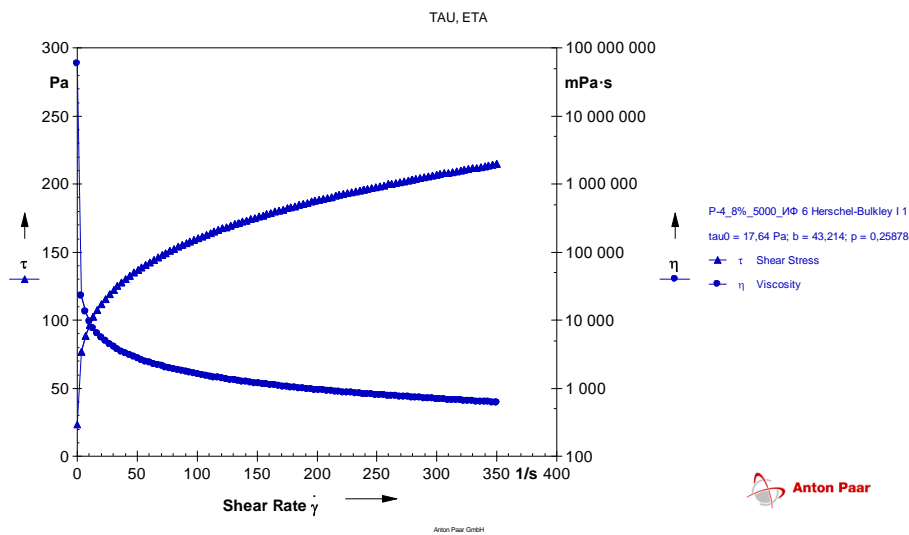


Рис. 3.6 Крива плинун та крива в'язкості зразка

Для характеристики пластично-в'язких властивостей МЛФ використовується і ступінь тиксотропії. Тиксотропія називається здатність структурованої системи розріджуватися під дією постійного механічного впливу та збільшувати в'язкість у стані спокою. Задаються умови, що визначають початкову в'язкість (швидкість зсуву 1 с<sup>-1</sup>, кількість точок виміру – 5, час вимірювання кожної точки – 5 с) після чого відбувається руйнування з постійною швидкістю (швидкість зсуву 100 с<sup>-1</sup>, кількість точок виміру – 100, час виміру кожної точки – 0,5 с), а потім визначають власне

тиксотропію (швидкість зсуву 1 с<sup>-1</sup>, кількість точок виміру – 500, час виміру кожної точки – 0,5 с

Таким чином, на основі проведених досліджень, нами обрано наступний склад крему емульсійного:

| Інгредієнти (%)                                      | ЕЗ №1 |
|--|-------|
| <b>Ліпофільна фаза</b>                               |       |
| Cetearyl Olivatе, Sorbitan Olivatе (сорбітан оліват) | 4%    |
| Caprylic/Capric Triglyceride                         | 10    |
| Wheat germ oil (олія зародків пшениці)               | 5     |
| Токоферолу ацетат                                    | 2     |
| <b>Гідрофільна фаза</b>                              |       |
| <i>Вода очищена</i>                                  | 67    |
| <i>Lactobacillus casei IMB B-7280</i>                | 1     |
| <i>Екстракт кори Phellodendron amurense</i>          | 2     |
| <i>Leucidal SF complete</i>                          | 4     |
| <i>Неопентилгліколь дикаприлат/дикапрат</i>          | 5     |

Визначення термостабільності проводили на п'яти зразках емульсійних засобів, кожен із яких поміщали в скляні пробірки діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки зі зразками термостатували за температури (42,5 ± 2,5) °С протягом 7 діб. Перенесли досліджувані зразки на 7 діб у холодильник із температурою (6 ± 2) °С, після чого протягом 3-х діб їх витримували за кімнатної температури. Результат оцінювали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Дослідження колоїдної стабільності проводили за допомогою лабораторної центрифуги, набору пробірок, ртутного термометра, секундоміра і водяної бані. Пробірки наповнювали модельними зразками гелю на 2 / 3 об'єму таким чином, щоб їх маси не відрізнялися більш ніж на 0,02 г, і зважували з точністю до 0,01 г. Ставили досліджувані зразки у водяну баню за температури (42,5 ± 2,5) °С на 20 хв. Після цього їх центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об / хв. Стабільність досліджуваних модельних зразків визначали візуально за відсутністю розшарування.



### Висновки до розділу 3:

1. Вивчено сучасні допоміжні речовини що входять до складу кремів.
2. Виготовлені та досліджені модельні суміші крему, виготовлені на основі емульсії. Готували емульсії, в яких варіювали склад емульгуючої суміші, а склад масляної фази (дисперсної фази) залишався незмінним.
3. Дослідження в'язко-пластичних властивостей є обов'язковим етапом фармацевтичної розробки м'яких лікарських форм. Саме ці показники дозволяють охарактеризувати дисперсні системи з позиції споживчих властивостей (намазуваність, екструзія з туби) та визначити технологічні параметри процесу виробництва ЛФ у вигляді крему. Обрано зразок з оптимальними реологічними параметрами
4. Проаналізовано залежність реологічної поведінки, фізичної та колоїдної стабільності, дисперсності досліджуваних зразків від зміни співвідношення емульгаторів. На підставі проведених експериментальних досліджень, за сукупністю фізичних, структурно-механічних показників у складі крему емульсійного обґрунтовано використання для стабілізації емульсійної системи комбінацію ПАР сорбітан олівату та каприлові тригліцериди.
5. Експериментально обґрунтовано вибір емульгатора, розробити склад та технологію виготовлення дерматологічного емульсійного засобу (крему) з *Lactobacillus*, призначеного для шкіри з акне.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано дані наукової літератури щодо впливу мікробіому на стан шкіри людини; узагальнено дані Pubmed про мікробіоту при акне та вплив пробіотиків;
2. На підставі проведених експериментальних досліджень, за сукупністю фізичних, структурно-механічних показників у складі крему емульсійного з *Lactobacillus casei* IMB B-7280 обґрунтовано використання для стабілізації емульсійної системи комбінацію ПАР сорбітан олівату та каприлові тригліцериди.
3. Розроблено склад та технологію виготовлення дерматологічного емульсійного засобу (крему) з *Lactobacillus casei* IMB B-7280, призначеного для шкіри з акне.
4. Вивчено фізичні та фармако-технологічні показники якості розробленої лікарської форми.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Singhal M., Khanna S., Nasa A. Cosmeceuticals for the Skin: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research*. 2011. Vol. 4, p. 1–6.
2. Dou J, Feng N, Guo F, Chen Z, Liang J, Wang T, Guo X, Xu Z. Applications of Probiotic Constituents in Cosmetics. *Molecules*. 2023 Sep 22;28(19):6765. doi: 10.3390/molecules28196765.
3. Chilicka K, Dzieńdziora-Urbińska I, Szyguła R, Asanova B, Nowicka D. Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris-A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022 Mar 15;12(3):422. doi: 10.3390/life12030422.
4. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014, 11, 506–514.
5. Bermudez-Brito, M.; Plaza-Díaz, J.; Muñoz-Quezada, S.; Gómez-Llorente, C.; Gil, A. Probiotic mechanisms of action. *Ann. Nutr. Metab*. 2012, 61, 160–174.
6. Puebla-Barragan, S.; Reid, G. Probiotics in Cosmetic and Personal Care Products: Trends and Challenges. *Molecules* 2021, 26, 1249
7. Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017, 14, 491–502.
8. Kober, M.M.; Bowe, W.P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int. J. Womens Dermatol*. 2015, 1, 85–89
9. Krutmann, J. Pre-and probiotics for human skin. *J. Dermatol. Sci*. 2009, 54, 1–5.

10. Yu, J.; Ma, X.; Wang, X.; Cui, X.; Ding, K.; Wang, S.; Han, C. Application and mechanism of probiotics in skin care: A review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022, 21, 886–894
11. Gao, T.; Wang, X.; Li, Y.; Ren, F. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. *Nutrients* 2023, 15, 3123.
12. Duarte, M.; Oliveira, A.L.; Oliveira, C.; Pintado, M.; Amaro, A.; Madureira, A.R. Current postbiotics in the cosmetic market-an update and development opportunities. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022, 106, 5879–5891.
13. Karnwal, A.; Shrivastava, S.; Al-Tawaha, A.; Kumar, G.; Singh, R.; Kumar, A.; Mohan, A.; Yogita; Malik, T. Microbial Biosurfactant as an Alternate to Chemical Surfactants for Application in Cosmetics Industries in Personal and Skin Care Products: A Critical Review. *Biomed. Res. Int.* 2023, 2023, 2375223.
14. Teng, Y.; Huang, Y.; Danfeng, X.; Tao, X.; Fan, Y. The Role of Probiotics in Skin Photoaging and Related Mechanisms: A Review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022, 15, 2455–2464
15. Xu, J.; Zhang, X.; Song, Y.; Zheng, B.; Wen, Z.; Gong, M.; Meng, L. Heat-Killed *Lacticaseibacillus paracasei* Ameliorated UVB-Induced Oxidative Damage and Photoaging and Its Underlying Mechanisms. *Antioxidants* 2022, 11, 1875
16. Ra, J.; Lee, D.E.; Kim, S.H.; Jeong, J.W.; Ku, H.K.; Kim, T.Y.; Choi, I.D.; Jeung, W.; Sim, J.H.; Ahn, Y.T. Effect of oral administration of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on epidermal hydration in ultraviolet B-irradiated hairless mice. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2014, 24, 1736–1743.
17. Ishii, Y.; Sugimoto, S.; Izawa, N.; Sone, T.; Chiba, K.; Miyazaki, K. Oral administration of *Bifidobacterium breve* attenuates UV-induced barrier perturbation and oxidative stress in hairless mice skin. *Arch. Dermatol. Res.* 2014, 306, 467–473.

18. Imokawa, G.; Abe, A.; Jin, K.; Higaki, Y.; Kawashima, M.; Hidano, A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiologic factor in atopic dry skin? *J. Investig. Dermatol.* 1991, 96, 523–526.
19. McGrath, J.A.; Uitto, J. The filaggrin story: Novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol. Med.* 2008, 14, 20–27.
20. Shin, M.; Truong, V.L.; Lee, M.; Kim, D.; Kim, M.S.; Cho, H.; Jung, Y.H.; Yang, J.; Jeong, W.S.; Kim, Y. Investigation of phenyllactic acid as a potent tyrosinase inhibitor produced by probiotics. *Curr. Res. Food Sci.* 2023, 6, 100413.
21. Kim, S.; Seo, H.; Mahmud, H.A.; Islam, M.I.; Sultana, O.F.; Lee, Y.; Kim, M.; Song, H.Y. Melanin Bleaching and Melanogenesis Inhibition Effects of *Pediococcus acidilactici* PMC48 Isolated from Korean Perilla Leaf Kimchi. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020, 30, 1051–1059.
22. Kim, H.R.; Kim, H.; Jung, B.J.; You, G.E.; Jang, S.; Chung, D.K. Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* inhibits melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells. *Mol. Cells* 2015, 38, 163–170.
23. Tsai, W.H.; Chou, C.H.; Chiang, Y.J.; Lin, C.G.; Lee, C.H. Regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-GMNL6 on human skin health by improving skin microbiome. *Int. J. Med. Sci.* 2021, 18, 1114–1120.
24. Khmaladze, I.; Butler, É.; Fabre, S.; Gillbro, J.M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938-A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. *Exp. Dermatol.* 2019, 28, 822–828.
25. Kimoto-Nira, H.; Sekiyama, Y.; Moriya, N. Towards application of water extract from heat-killed *Lactococcus lactis* H61 as a cosmetic ingredient. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019, 68, 530–536.
26. Lim, H.Y.; Jeong, D.; Park, S.H.; Shin, K.K.; Hong, Y.H.; Kim, E.; Yu, Y.G.; Kim, T.R.; Kim, H.; Lee, J.; et al. Antiwrinkle and Antimelanogenesis Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* KCCM12625P. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1620.
27. Im, A.R.; Lee, B.; Kang, D.J.; Chae, S. Skin Moisturizing and Antiphotodamage Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302. *J. Med. Food* 2018, 21, 1016–1023.

28. Zhou, X.; Du, H.H.; Ni, L.; Ran, J.; Hu, J.; Yu, J.; Zhao, X. Nicotinamide Mononucleotide Combined with *Lactobacillus fermentum* TKSNO41 Reduces the Photoaging Damage in Murine Skin by Activating AMPK Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.* 2021, 12, 643089.
29. Jo, C.S.; Myung, C.H.; Yoon, Y.C.; Ahn, B.H.; Min, J.W.; Seo, W.S.; Lee, D.H.; Kang, H.C.; Heo, Y.H.; Choi, H.; et al. The Effect of *Lactobacillus plantarum* Extracellular Vesicles from Korean Women in Their 20s on Skin Aging. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022, 44, 526–540.
30. Kim, S.H.; Yoem, S.H.; Kim, J.H.; Hong, J.W.; Oh, Y.S.; Kim, J.W. Enhancement of TRP Gene Expression and UV Absorption by Bioconverted Chestnut Inner Shell Extracts Using *Lactiplantibacillus plantarum*. *Molecules* 2022, 27, 4940.
31. Boo, Y.C. Arbutin as a Skin Depigmenting Agent with Antimelanogenic and Antioxidant Properties. *Antioxidants* 2021, 10, 1129. [
32. Saeedi, M.; Eslamifar, M.; Khezri, K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 110, 582–593.
33. Lin T., Zhong L., Santiago J. L. Santiago Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, p. 3–21.
34. 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.
35. Допоміжні речовини у розробці лікарських засобів: фармакологічні, фармацевтичні та технологічні аспекти / Д. С. Савченко, Ю. А. Курапов, Є.П. Воронін, І. С. Чекман. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т.13,
36. Podder I., Gokhale N., Jagadeesan S. Use of vegetable oils in dermatology: An overview. *International journal of dermatology*. 2017. Vol. 11, p. 45–54.
37. Креми косметичні: ДСТУ 4765:2007 (Національний стандарт України). К.: Держспоживстандарт України, 2008. 7 с.
38. Міщенко О. І., Тихонов О.І. Вивчення впливу емульгаторів на реологічні властивості комбінованої м'якої лікарської форми хондропротекторної дії. *Вісник фармації*. 2011. № 3 (67). С. 3-7.

39. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
40. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Київ, 2004. 15 с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-1-2004/>
41. Настанова 42-3.3:2004 СТ–Н МОЗУ Лікарські засоби. Випробовування стабільності. Київ, 2004. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/stn-mozu-42-3-3-2004/>
42. Настанова СТ–Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ, 2011. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
43. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.6:2004. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. Київ: Моріон, 2004. 12с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-6>

Додаток А  
**Список публікацій**  
*Тези доповідей*

1. Полова Ж.М., Блалі Е.Е. Актуальність фармацевтичної розробки крему з пробіотиками при акне. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023 року). Київ: НМУ, 2023. С.315.



## SUMMARY

**Amir Blali**

JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF AN EMULSIFIER AGENT IN THE COMPOSITION OF THE DOSAGE FORM - CREAM WITH PROBIOTIC

**Department of pharmacy and industrial technology of drugs**

**Scientific supervisor:** Zhanna Polova, Doctor Science of Pharmacy, Prof., Head of the Department of pharmacy and industrial technology of drugs, Bogomolets National Medical University,

**Keywords:** acne, cream, probiotics, emulsifier agent

**Introduction.** Over the past few decades, research into the effects of beneficial microorganisms on skin health has expanded and attracted much attention from researchers around the world.

Due to the wide profiles of components and various physiological effects, probiotics have a significant impact on the microbiome of the human body and the skin in particular. The most famous microorganisms with probiotic action are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Only cosmetics with probiotics are available on the market of Ukraine, so we consider the pharmaceutical development of the composition and technology of a dermatological cream with *Lactobacillus*, intended for acne-prone skin, to be relevant. This work presents a fragment of the pharmaceutical development of a soft dosage form, namely the rationale for choosing an emulsifier.

**Materials and methods.** Research object cream with *Lactobacillus*. Research subject: elements of pharmaceutical development of dosage form for topical treatment of acne. Methods: literature monitoring, physical, physical-chemical.

**Results.** Data from the scientific literature on the influence of the microbiome on the condition of the human skin were analyzed and systematized; summarized Pubmed data on the microbiota in acne and the effect of probiotics. Modern excipients included in creams have been studied. Produced and tested model cream mixtures made on the basis of emulsion. Emulsions were prepared in which the composition of the emulsifying mixture was varied, while the composition of the oil phase (dispersed phase) remained unchanged.

The study of viscoplastic properties is a mandatory stage of pharmaceutical development of soft dosage forms. It is these indicators that make it possible to characterize dispersed systems from the point of view of consumer properties (spreadability, extrusion from a tube) and to determine the technological parameters of the production process of dosage form in the form of a cream. A sample with optimal rheological parameters was selected. The dependence of the rheological behavior, physical and colloidal stability, dispersibility of the studied samples on the change in the ratio of emulsifiers was analyzed. Based on the conducted experimental studies, based on the combination of physical, structural and mechanical parameters in the composition of emulsion cream, the use of a combination of surfactant sorbitan olivate and caprylic triglycerides to stabilize the emulsion system is justified. The choice of an emulsifier was experimentally substantiated, to develop the composition and manufacturing technology of a dermatological emulsion agent (cream) with *Lactobacillus* intended for skin with acne.

**Conclusions.** Based on the conducted experimental studies, based on the set of physical, structural and mechanical indicators in the composition of the emulsion cream with *Lactobacillus casei* IMB B-7280, the use of a combination of surfactant sorbitan olivate and caprylic triglycerides to stabilize the emulsion system is substantiated. The composition and manufacturing technology of a dermatological emulsion product (cream) with *Lactobacillus casei* IMB B-7280, intended for acne-prone skin, was developed. The physical and pharmaco-technological indicators of the quality of the developed dosage form were studied.