

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: **«ВИБІР ПІНОУТВОРЮВАЧА У СКЛАДІ ЛІКАРСЬКОЇ
ФОРМИ – ПІНИ НАШКІРНОЇ З ПРОБІОТИКОМ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9801
напряму підготовки (спеціальності) 226
«Фармація, промислова фармація»
Сміюха Т.С.

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

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 Вагінальний мікробіом та фактори впливу. Роль інтимної гігієни у підтриманні здоров'я жінки (огляд літератури).....	6
1.1. Методи жіночої гігієни та вплив на мікробіом.....	6
1.1.1. Вагінальний мікробіом.....	8
1.1.2. Фактори, що впливають на мікробіом піхви.....	8
1.2 Вагінальний дисбактеріоз=Вагінальні інфекції?.....	13
1.3 Засоби та методи інтимної гігієни.....	15
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження.....	19
2.1 Центелла азійська (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb., <i>gotu kola</i>) роль тритерпенів у фармакологічній активності.....	22
2.1.1 Активні фармацевтичні інгредієнти, отримані з <i>Centella asiatica</i>. Методи одержання.....	25
Висновки до розділу 2.....	30
РОЗДІЛ 3 Розробка складу та технології піни нашкірної з пробіотиком.....	31
3.1. Піна як лікарська форма.....	31
3.2 Вибір піноутворювача у складі лікарської форми – піни нашкірної з пробіотиком.....	32
3.2.1 Фізико-хімічні властивості ПАР.....	33
3.2.2 Принцип складання рецептури піни нашкірної.....	38
3.3. Обґрунтування вибору піноутворювача у засобі	42
Висновки до розділу 3.....	49
Загальні висновки.....	51
Джерела літератури.....	53

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Здоров'я жінок є частиною здоров'я населення. Всесвітньою організацією охорони, здоров'я визначається, як «стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя», а не просто відсутність хвороб або недуг.

Бактеріальний вагіноз (дисбактеріоз) — це порушення мікрофлори піхви, що супроводжується зменшенням кількості лактобацил і надмірним зростанням патогенних мікроорганізмів. Лактобактерії виробляють молочну кислоту, яка підвищує кислотність і формує захисну плівку піхви. Низький рН (показник кислотності) сприяє відлущуванню клітин слизової оболонки піхви та вивільненню глікогену для живлення корисних бактерій. За переважання патогенної мікробіоти відбувається зниження кислотності та вивільнення амінів (органічних сполук, що руйнують епітеліальні клітини піхви), що спричиняє появу бактеріального вагінозу.

Бактеріальний вагіноз (БВ) — це неоптимальний стан, при якому вагінальна мікробіота порушується через ряд факторів, таких як стрес, прийом антибіотиків і сексуальна активність. Зниження відносної кількості захисних *Lactobacillus* spp. може підвищити рН піхви та забезпечити колонізацію цілого ряду патогенних організмів. Вагінальний мікробіом, пов'язаний з БВ, як правило, виснажується *Lactobacillus* із збільшенням відносної кількості анаеробних бактерій, таких як *G. vaginalis*, *Prevotella* та *Mobiluncus* spp.

БВ є найпоширенішою вагінальною інфекцією у жінок репродуктивного віку, і, за оцінками, вражає приблизно 25% жінок у всьому світі з оціночним річним глобальним економічним тягарем у 4,8 мільярда доларів США.

Симптоми БВ, які найчастіше спостерігаються, включають рясне виділення з піхви, запах риби, подразнення піхви та рН піхви понад 4,5.

Ефективним з позиції доказової медицини є застосування пробіотичних препаратів, зокрема лактобактерієвмісних, у лікуванні та профілактиці дисбіотичних процесів піхви. Пробіотичні властивості штаму *Lactobacillus casei* IMB B-7280 зумовлені продуктами метаболізму та структурою пептидоглікану клітинної стінки, під впливом якої змінюються показники імунореактивності організму, їх антагоністичною дією відносно патогенних мікроорганізмів, що пов'язано із синтезом молочної кислоти, перекису водню, бактеріоцинів, антибіотикоподібних речовин, а також з їх здатністю адгезуватися до клітин організму людини.

На ринку України представлені лише косметичні засоби з пробіотиками, тому вважаємо актуальним фармацевтичну розробку складу нашкірної піни з *Lactobacillus*, призначеної для інтимної гігієни жінок репродуктивного віку. В даній роботі представлено фрагмент фармацевтичної розробки лікарської форми, - піни а саме обґрунтування вибору піноутворювача.

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 піноутворювача, розробити склад нашкірної піни з *Lactobacillus*, призначеної для інтимної гігієни жінок репродуктивного віку. Для досягнення мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. проаналізувати та систематизувати дані наукової літератури щодо впливу мікробіому на здоров'я жінки; узагальнити дані Pubmed про мікробіоту при БВ та вплив пробіотиків;

2. експериментально обґрунтувати вибір ПАВ у складі піни для інтимної гігієни з *Lactobacillus*;
3. розробити оптимальний склад піни нашкірної з *Lactobacillus* та Centella Asiatica Extract,;
4. вивчити фізичні та фармако-технологічні показники якості розробленої лікарської форми.

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

Предмет дослідження – обґрунтування вибору піноутворювача у складі піни нашкірної 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 (час життя піни, піноутворююча здатність, рН).

Наукова новизна одержаних результатів. Обґрунтовано вибір ПАВ у складі піни нашкірної з пробіотичним штамом *Lactobacillus casei* IMB B-7280. Розроблено оптимальний склад піни для інтимної гігієни призначеної для жінок репродуктивного віку.

Апробація матеріалів кваліфікованої випускної роботи. Окремі результати кваліфікованої випускної роботи викладено та обговорено на III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.).

Публікації. За матеріалами кваліфікованої випускної роботи було опубліковано 1 тези доповідей та взято участь у III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології»

РОЗДІЛ 1

Вагінальний мікробіом та фактори впливу. Роль інтимної гігієни у підтриманні здоров'я жінки.

(огляд літератури)

Вагінальний мікробіом — це динамічне, чутливе мікросередовище, яке змінюється у відповідь на вагітність, менструальний цикл, використання контрацептивів і дієту. Вагінальна мікробіота живе у взаємозв'язку з господарем, забезпечуючи захист від патогенних бактерій в обмін на поживні речовини. Значний рівень захисту забезпечують бактерії з роду *Lactobacillus* spp., які виробляють молочну кислоту, яка сприяє кислому рН піхви. У нормальній здоровій мікробіоті домінують різноманітні *Lactobacillus* spp., включаючи *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*. Захисні титри *Lactobacillus* можуть бути легко порушені, що призводить до вагінального дисбактеріозу та схильності жінок до різноманітних несприятливих вагінальних захворювань, таких як бактеріальний вагіноз (БВ), кандидоз (молочниця) та інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [8].

1.1. Методи жіночої гігієни та вплив на мікробіом

Вагіна є органом самоочищення. Вагінальні виділення складаються з десквамованих епітеліальних клітин піхви, бактерій і секрету залоз і допомагають захистити від вульвовагінальних інфекцій. Виділення зазвичай білого або прозорого кольору і мають легкий неприємний запах. Якість виділень змінюється протягом менструального циклу: виділення густі, липкі та ворожі для сперми на початку циклу, а під час овуляції стають рідкими та водянистими через підвищення рівня естрогену. Для деяких жінок виділення

неприємні, і це призводить до використання засобів жіночої гігієни для видалення виділень і запаху з області статевих органів.

У деяких популяціях до 95% жінок використовували принаймні один жіночий гігієнічний засіб в області геніталій або навколо них. Тип і частота методів очищення різні і може бути пов'язана з особистими перевагами або суспільними, культурними та релігійними впливами. Крім вагінальних спринцювань, жінки також використовують засоби, спеціально призначені для інтимної зони, включаючи гелі, розчини, серветки та спреї. Деякі жінки використовують засоби загального очищення, такі як дитячі серветки, олії та зволожуючі креми.

Засоби жіночої гігієни, такі як спринцювання, серветки, спреї, миючі засоби та порошки, є частиною індустрії, яка швидко розвивається, вартістю 2 мільярди доларів США. Ці продукти продаються жінкам з метою підтримки «чистої та свіжої» піхви. Такі продукти, як «Femfresh» і «Vagisil», ароматизовані, щоб блокувати вагінальний запах, який у більшості випадків є абсолютно нормальним і здоровим.

Дослідження показують, що використання засобів жіночої гігієни може бути результатом «шкідливого впливу», коли жінки миються, щоб зменшити відчутний свербіж, запах і виділення, що призводить до більш значних чи додаткових симптомів в результаті частого миття та пов'язаного з цим порушення нормального мікробіому. Збільшуючи знання про засоби жіночої гігієни, вагінальний мікробіом і несприятливі стани вагінального здоров'я, жінки зможуть зробити усвідомлений вибір щодо використання цих продуктів для оптимізації свого репродуктивного здоров'я [8].

1.1.1. Вагінальний мікробіом

Вагінальний мікробіом — це динамічна екосистема, яка різниться між жінками залежно від кількох факторів. Фундаментальне дослідження Ravel et al. говорить про те, що мікробіоми жінок різних етнічних груп можуть наступними. У чотирьох із цих груп домінували *Lactobacillus* spp., (*L. crispatus*, CST I; *L. gasseri*, CST II; *L. iners*, CST III; *L. jensenii*, CST V), тоді як остання група (CST IV) характеризувалася низькою відносною кількістю *Lactobacillus* spp. з більш високими частками анаеробних бактерій. У 2012 році Gajer et al. розділив CST IV на два підстани, з CST IV-A, де домінували анаероби родів *Anaerococcus* sp., *Prevotella* sp. і *Streptococcus* sp., і CST IV-B більшою часткою родів *Atopobium* sp. і *Megasphaera* sp., серед інших.

Відтоді було визнано, що в здоровому вагінальному мікробіомі можуть домінувати *Bifidobacterium* sp.. *Bifidobacterium* sp. є групою грампозитивних анаеробів, які, як відомо, колонізують людську піхву, ротову порожнину та шлунково-кишковий тракт (ШКТ), де вони відіграють важливу роль у захисті від патогенів шляхом виробництва бактеріоцинів. *Bifidobacterium* здатні виробляти молочну кислоту і можуть переносити низький рН, який є типовим для здорової вагінальної рідини. Це свідчить про те, що *Bifidobacterium* spp. може бути таким же захисним, як *Lactobacillus* spp. у запобіганні вагінальній колонізації патогенними організмами [12].

1.1.2. Фактори, що впливають на мікробіом піхви

«Нормальний» вагінальний мікробіом важко визначити. Однак вважаються «здоровими» жінки, де є домінування видів *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*). Але мікробіоми піддаються змінам у відповідь на внутрішні фактори, такі як менструальний цикл і вагітність, а

також зовнішні фактори, такі як дієта, вплив диму та інших забруднювачів повітря, лікування антибіотиками, фізичні вправи та стрес.

Етнічна приналежність

Дослідження північноамериканських, японських і китайських жінок показали, що в мікробіомах домінують один або кілька видів *Lactobacillus*. були найбільш поширеними. Fettweis та ін. додав європейських жінок до групи мікробіомів *Lactobacillus*, водночас показавши, що *афроамериканські жінки демонструють різноманітні мікробні профілі зі зниженою концентрацією Lactobacillus*. Зокрема, азіатські та білі жінки частіше мали *Lactobacillus*-домінантні вагінальні бактеріальні спільноти, ніж чорні та латиноамериканські жінки. Крім того, мікробіом, у якому переважають анаероби, був надмірно представлений у темношкірих та латиноамериканських жінок. Ці результати свідчать про те, що вагінальний мікробіом може бути генетично зумовлений, однак, враховуючи те, що дієта та гігієнічні методи також відрізняються залежно від культури та етнічної приналежності, на це, ймовірно, впливає широкий спектр факторів.

Дієта

Дослідження мікробіома кишечника виявило вплив дієти на бактеріальний склад кишечника, що впливає на самопочуття людей і їх сприйнятливість до таких захворювань, як ожиріння, запальні захворювання кишечника та метаболічні розлади. У контексті вагінального мікробіому дослідження показали, що недостатнє споживання мікроелементів, таких як вітаміни А, С, D, Е, β -каротин, фолієва кислота та кальцій, може збільшити ризик БВ. Є також докази того, що підвищене споживання вуглеводів може підживлювати *Lactobacillus* spp. ріст у піхві шляхом підвищення рівня вільного глікогену. Глікоген метаболізується до молочної кислоти

лактобактеріями, що сприяє кислому рН піхви. Проте було також продемонстровано, що вуглеводи з високим глікемічним індексом підвищують ризик БВ у жінок, стан, який зазвичай пов'язаний із низьким вмістом *Lactobacillus* spp.. Стосовно жирів дослідження Неггерса та ін. 1521 жінки виявили, що високе споживання жиру в їжі також було пов'язане з підвищеним ризиком БВ і що збільшення споживання мікроелементів, таких як вітамін Е, фолієва кислота та кальцій, знизило ризик тяжкого БВ на 60%.

Фізичні вправи та індекс маси тіла

Незважаючи на відомий вплив фізичних вправ та індексу маси тіла (ІМТ) на мікробіому кишечника, небагато досліджень оцінювали їхній вплив у контексті вагінального мікробіому. Пісня та ін. досліджували вплив фізичних вправ на вагінальний мікробіом. Вони виявили, що жінки, які брали участь у вправах вищої інтенсивності, частіше мали більшу альфа-різноманітність у своєму мікробіомі.

Реглан та ін. оцінили вагінальний бактеріальний склад жінок із ожирінням і жінок без ожиріння та повідомили, що жінки з ожирінням частіше мають вагінальні мікробіоми, збіднені *Lactobacillus*, і підвищену альфа-різноманітність, а також вищі локальні рівні цитокінів порівняно з жінками без ожиріння. Brookheart et al. виявили, що поширеність БВ була найвищою серед жінок із надмірною вагою та ожирінням порівняно з худими жінками, навіть після поправки на расу. Враховуючи суперечливі результати щодо ІМТ та поширеності БВ, необхідні подальші дослідження в цій галузі.

Стрес

Хронічний стрес стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, сприяючи вивільненню кортизолу з кори надниркових залоз. Вважається, що вагінальний дисбактеріоз, пов'язаний зі стресом, спричинений підвищенням рівня кортизолу, який пригнічує імунну активність, що призводить до

втрати домінування *Lactobacillus sp.*. Стрес під час вагітності є встановленим фактором ризику передчасних пологів. Психосоціальний стрес також підвищує ризик БВ. Culhane та ін. повідомили у 454 вагітних жінок, що хронічний стрес був значущим і незалежним фактором ризику БВ статусу, навіть після багатофакторного аналізу. Зокрема, жінки в групах із помірним і високим стресом (як визначено за шкалою сприйняття стресу Коена) мали в 2,3 і 2,2 рази більше шансів мати БВ, ніж жінки в групі з низьким стресом відповідно. Ці висновки були підтверджені в когорті невагітних Nansel та ін. з використанням даних поздовжнього дослідження вагінальної флори. Чорношкірі жінки також частіше піддавалися хронічним стресовим факторам на особистому та громадському рівнях, ніж білі жінки, що, ймовірно, пояснює значну расову невідповідність у поширеності БВ.

Куріння

Дослідження впливу куріння сигарет на вагінальний мікробіом виявили підвищену поширеність бактеріального вагінозу серед курців. Також відомо, що паління сигарет має антиестрогенну дію, що може негативно впливати на ріст *Lactobacillus spp.* у піхві. Westhoff та ін. виміряли концентрацію естрогенів і прогестинів у середині циклу та лютеїновій фазі у 175 жінок репродуктивного віку та помітили, що куріння було пов'язане зі зниженням рівня естрогену в обох фазах. Крім того, курці мали вищий рівень рН піхви та фарбування за Грамом, що свідчить про діагноз БВ, ніж некурці.

Можливим поясненням зниження титру *Lactobacillus*, що спостерігається у курців, може бути наявність бензопірендіолепоксиду (BPDE), хімічної речовини в сигаретному димі, яка була виявлена у вагінальних виділеннях курців. Павлова та ін. проаналізували BPDE на *Lactobacillus sp.* *in vitro* та повідомили про значне збільшення індукції фагів, що може пояснити більшу

ймовірність виснаження *Lactobacillus* у курців. Нельсон та ін. порівняли вагінальні метаболіти курців і некурців і виявили, що нікотин і метаболіти нікотину котинін і гідроксикотинін були значно вищими у вагінальних метаболомах курців. Вони також виявили, що курці з мікробіомами CST-IV мали значно вищі рівні біоамінів, які, як відомо, впливають на вірулентність інфекційних патогенів і сприяють вагінальному неприємному запаху. Це свідчить про те, що куріння може посилити неприємний запах і схилити жінок до вагінальних інфекцій.

Вік

Протягом життя жінки вагінальний мікробіом зазнає істотних змін через різні стресори, статеві гормони та звички. РН піхви є нейтральним або лужним у дитинстві, де домінують анаеробні бактерії, дифтероїди, коагулазонегативні стафілококи, *E. coli* та мікоплазми. Підвищення рівня естрогену, яке відбувається під час статевого дозрівання, сприяє гіперплазії епітелію слизової оболонки піхви та збільшує вміст клітинного глікогену. Ці зміни сприяють розвитку вагінального мікробіому, в якому домінують *Lactobacillus* sp. у багатьох, проте, також супроводжується збільшенням анаеробних видів, таких як *Atopobium* і *Prevotella*. Численні дослідження показали, що жінки репродуктивного віку, як правило, мають мікробіоми, в яких домінує один або більше *Lactobacillus* sp., або мають дефіцит *Lactobacillus*. Коли жінки наближаються до менопаузи, зниження рівня циркулюючого естрогену спричиняє зсув до мікробіому, збідненого *Lactobacillus*, із подальшим підвищенням рН піхви.

1.2 Вагінальний дисбактеріоз=Вагінальні інфекції?

Вагінальний дисбактеріоз — це неоптимальний стан, при якому вагінальна мікробіота порушується через ряд факторів, таких як стрес, прийом антибіотиків і сексуальна активність. Зниження відносної кількості захисних *Lactobacillus* spp. може підвищити рН піхви та забезпечити колонізацію цілого ряду патогенних організмів.

Вагінальні інфекції

Вагінальні інфекції можуть виникнути, коли дисбактеріоз піхви сприяє надмірному росту умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *E. coli*, *G. vaginalis* та бактеріальних бактерій, пов'язаних з вагінозом (BVAB), або під час впливу ряду патогенних організмів, таких як *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae* під час статевих активностей. Швидке виявлення та лікування цих інфекцій має вирішальне значення, оскільки вони можуть схилити жінок до низької репродуктивних захворювань, таких як передчасні пологи, ЗЗОМТ та безпліддя.

Бактеріальний вагіноз (БВ)

BV - це запальний стан, викликаний дисбактеріозом піхви. Вагінальний мікробіом, пов'язаний з BV, як правило, виснажується *Lactobacillus* із збільшенням відносної кількості анаеробних бактерій, таких як *G. vaginalis*, *Prevotella* та *Mobiluncus* spp.. BV є найпоширенішою вагінальною інфекцією у жінок репродуктивного віку, і, за оцінками, вражає приблизно 25% жінок у всьому світі, з оціночним річним глобальним економічним тягарем у 4,8 мільярда доларів США. Симптоми БВ, які найчастіше спостерігаються, включають рясне виділення з піхви, запах риби, подразнення піхви та рН піхви понад 4,5.

Кандидоз

Вульвовагінальний кандидоз є опортуністичною дріжджовою інфекцією, що викликає вульвовагініт і може проявлятися такими симптомами, як свербіж, густі білі виділення та дизурія. За приблизними підрахунками, воно вражає приблизно 70% жінок протягом життя, однак його абсолютна частота невідома, оскільки пацієнти не завжди звертаються за допомогою через доступність безрецептурного лікування. Найбільш відповідальним за інфекцію є *Candida albicans*, комменсальний грибок, який є частиною нормальної вагінальної мікробіоти багатьох жінок. Більшість жінок, колонізованих *C. albicans*, не виявляють жодних симптомів інфекції, але зміни в хазяїні та поведінкових факторах можуть призвести до кандидозу. Фактори ризику, пов'язані з господарем, включають використання естрогену, вагітність, імуносупресію, цукровий діабет і використання антибіотиків широкого спектру дії. Застосування антибіотиків широкого спектру дії, особливо з високою активністю проти грампозитивних мікроорганізмів, часто супроводжується кандидозом через виснаження захисних *Lactobacillus* sp. викликаючи вагінальний дисбактеріоз, який дозволяє умовно-патогенним організмам, таким як *C. albicans*, вторгтися в слизову оболонку піхви та викликати запальну реакцію. Було також визнано, що використання КОК, гормональних ВМС, а також деякі сексуальні, гігієнічні звички та одяг можуть схилити жінок до інфекції.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІМШ)

ІМШ вражають від 40 до 60% жінок принаймні один раз у житті. Жінки стикаються з ІМШ у чотири рази частіше, ніж чоловіки, і вважається, що це пов'язано з їхньою коротшою уретрою, що сприяє проникненню бактерій у сечовий міхур. Втрата захисних *Lactobacillus* spp. у піхві може сприяти колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів, пов'язаних із ІМШ, таких

як *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* та *Enterococcus* spp.. Ці бактерії піднімаються по уретрі, викликаючи дизурію, часте сечовипускання та гематурію [11].

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)

Порушення нормальної мікробіоти піхви може сприяти колонізації патогенних організмів, які викликають ІПСШ. Вагінальний дисбактеріоз постійно асоціюється з ІПСШ, включаючи вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус простого герпесу типу 2 (ВПГ-2), вірус папіломи людини (ВПЛ) і *трихомонаду вагінальну*. БВ також пов'язують із підвищеним ризиком зараження ІПСШ. Є також дані, які свідчать про те, що специфічні вагінальні КСТ можуть впливати на ризик зараження ІПСШ. Бротман та ін. виявили, що найбільша частка ВПЛ-позитивних зразків походить від жінок з «неоптимальними» мікробіомами. Такі жінки мають підвищений ризик ВПЛ та ряду інших ІПСШ, потенційно через відсутність кислого середовища, яке створюється через виробництво молочної кислоти, коли домінують види *Lactobacillus* [8].

1.3 Засоби та методи інтимної гігієни

Використання жіночих гігієнічних засобів і практик жінками для очищення в області геніталій і навколо них з метою усунення вагінальних виділень і лікування ІПСШ є поширеним явищем. Однак використання цих продуктів і практик було пов'язано з несприятливими наслідками для здоров'я піхви [4].

Вагінальні спринцювання

Вагінальне спринцювання асоціюється з BV, PID, РТВ і зниженням фертильності. Жінки проводять спринцювання для загальної чистоти, для запобігання або лікування запаху та інфекцій, а також після статевого акту та

менструації. Існує безліч досліджень щодо впливу вагінального спринцювання на здоров'я статевих органів [4].

Інші спеціалізовані засоби жіночої гігієни

Окрім спринцювань, жінки використовують різноманітні інші засоби жіночої гігієни та практики для очищення в області статевих органів або навколо них, щоб видалити надлишок поту, сечі, запаху та виділень. Дослідження Кранна та ін. виявили, що жінки, які повідомили про використання будь-якого жіночого гігієнічного засобу або практики, мали в три рази більше шансів повідомити про несприятливі стани здоров'я, такі як BV, ІСШ або ІПСШ. Вони також повідомили, що учасники, які використовували жіночі миючі засоби/гелі, мали в 3,5 та 2,5 рази більше шансів повідомити про BV та ІСШ відповідно. Виявляється, що ці продукти можуть зменшити відносну чисельність видів *Lactobacillus*. Фашемі та ін. досліджували вплив вагінального зволожувача (Вагісил), ноноксинолу-9 та спринцювання на *L. crispatus* in vitro. Через дві години ноноксинол-9 і вагісил пригнічували ріст *Lactobacillus* і через 24 години мали повний бактерицидний ефект. Крім того, лубрикант мав бактерицидну дію протягом 24 годин, однак істотного впливу спринцювання на ріст бактерій не було. Сабо та ін. вивчали зв'язок між промиванням піхви та вагінальними концентраціями бактерій у жінок Кенії та США. Серед жінок США вагінальне промивання асоціювалося зі значно вищою ймовірністю виявлення BVAB1/2, *A. vaginae*, *G. vaginalis* і *Megasphaera* spp., серед інших бактерій. Кранн та ін. виявили, що багато жінок також використовують продукти, які не продаються для області статевих органів, включаючи дезінфікуючі засоби для рук, дитячі серветки, олії, креми для гоління та лосьйони для тіла. Наприклад, 41,6% і 2,1% використовували дитячі серветки зовнішньо і внутрішньо відповідно [2, 14].

Висновки до розділу 1

1. Вагінальний мікробіом — це динамічне, чутливе мікросередовище, яке змінюється у відповідь на вагітність, менструальний цикл, використання контрацептивів і дієту
2. Значний рівень захисту забезпечують бактерії з роду *Lactobacillus spp.*, які виробляють молочну кислоту, яка сприяє кислому рН піхви.
У нормальній здоровій мікробіоті домінують різноманітні *Lactobacillus spp.*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*. Захисні титри *Lactobacillus* можуть бути легко порушені, що призводить до вагінального дисбактеріозу та схильності жінок до різноманітних несприятливих вагінальних захворювань, таких як бактеріальний вагіноз (БВ), кандидоз (молочниця) та інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).
3. Вагінальний дисбактеріоз, пов'язаний зі стресом, спричинений підвищенням рівня кортизолу, який пригнічує імунну активність, що призводить до втрати домінування *Lactobacillus sp.*
4. У контексті вагінального мікробіому дослідження показали, що недостатнє споживання мікроелементів, таких як вітаміни А, С, D, Е, β-каротин, фолієва кислота та кальцій, може збільшити ризик БВ
5. Жінки з ожирінням частіше мають вагінальні мікробіоми, збіднені *Lactobacillus*.
6. Афроамериканські жінки демонструють різноманітні мікробні профілі зі зниженою концентрацією *Lactobacillus*
7. Коли жінки наближаються до менопаузи, зниження рівня циркулюючого естрогену спричиняє зсув до мікробіому, збідненого *Lactobacillus*.

8. Паління сигарет має антиестрогенну дію, що може негативно впливати на ріст *Lactobacillus spp.* у піхві.
9. Багато жінок також використовують продукти, які не продаються для області статевих органів, включаючи дезінфікуючі засоби для рук, дитячі серветки, олії, креми для гоління та лосьйони для тіла. Ці продукти можуть зменшити відносну чисельність видів *Lactobacillus*.

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.

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*, *Lactococcuslactis* 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 [5].

Екстракт листя Центелли Азіатської Сировиною для отримання екстракту служать листя і стебла Центелли Азіатської (*Centella Asiatica*), рід Центелла (*Centella*), родина Зонтичні (*Apiaceae* або *Umbelliferae*). У складі екстракту містяться сапоніни (азіатикозид, мадекасозид, азіатікова та мадекасова кислоти), вітаміни А, В і С, флавоноїди, фенольні кислоти, амінокислоти та багато інших активних компонентів. Екстракт листя Центелли Азіатської відомий своєю здатністю загоювати пошкодження та рани, не утворюючи при цьому рубців. Він справляється з акне, екземою, псоріазом та іншими захворюваннями шкіри, усуває свербіж та почервоніння, заспокоює чутливу шкіру. Активні компоненти екстракту листя Центелли Азіатської мають властивості стимулювати вироблення колагену, еластину та гіалуронової кислоти, запобігаючи таким чином передчасному старінню шкіри, розгладжують зморшки, надають шкірі пружності та підтягнутого вигляду. Екстракт відмінно зволожує шкіру, запобігає трансепідермальній втраті води та підтримує оптимальний баланс зволоженості шкіри. Завдяки антиоксидантним, протинабряковим та судинозміцнювальним властивостям екстракт листя Центелли Азіатської відмінно захищає шкіру від впливу УФ-променів та руйнівної дії вільних радикалів, усуває набряки та судинні зірочки [3].

Допоміжні речовини:

Експериментальні зразки крему.

Методи дослідження.

1. Зовнішній вигляд визначають візуально у прозорій ємності за температури 22 ± 2 °С.

2. Колір визначають візуально в порівнянні з контрольним зразком при температурі 22 ± 2 °С в пробірках діаметром від 15 до 44 мм.

3. Запах визначають органолептично при температурі 22 ± 2 °С.

4. Водневий показник (рН) визначають потенціометрично у водному розчині з масовою часткою засобу 10%.

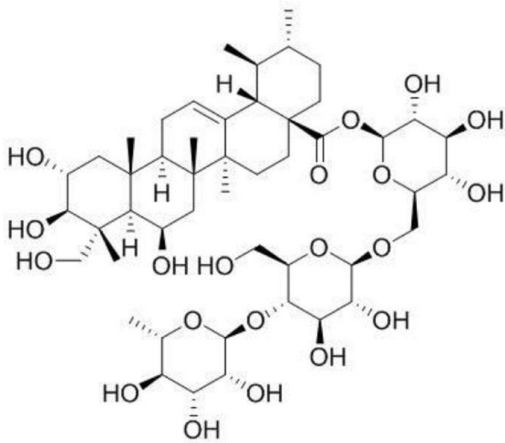
5. Піноутворювальну здатність визначають у 3%-ному розчині засобу.

Методи дослідження. Визначення терміну придатності піномийні засоби були закладені на зберігання у ПЕТ флакони (ТУ.У 25.2-19046619-012:2007) вмістом по 250 мл з дозатором ТУ У 25363020-01-98) та без. Дослідження проводили згідно діючої нормативної документації при наступних температурних режимах (8-15)С і (15-25) С.

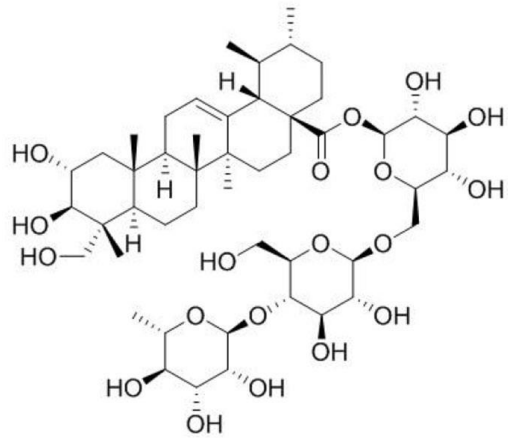
Вивчення стабільності піномийного засобу проводили на п'яти серіях кожного засобу розфасованого у первинному пакуванні. Стабільність за однією серією розробленого піномийного засобу 4 оцінювали відразу після виготовлення згідно з ТУ.У 24.5-31640335-002:2007: зовнішній вигляд, колір (відповідає кольору використаної сировини), запах (відповідає запаху еталона), показник концентрації водневих іонів, од. рН (3,8-4,4), піноутворювальна здатність (пінне число не менше 75,0 мм., стійкість піни не менше 0,85 ум.од.).

2.1 ЦЕНТЕЛЛА АЗИАТСЬКА (CENTELLA ASIATICA (L.) URB. , GOTU KOLA) роль тритерпенів у фармакологічній активності

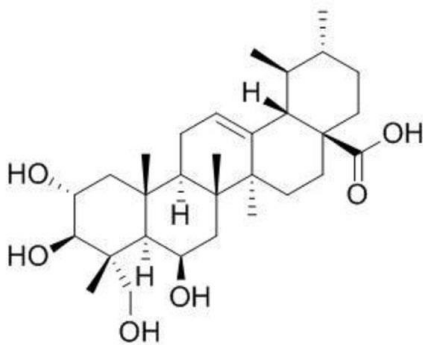
Центелла азіатська (також відома як *Centella asiatica* (L.) Urb. або *Gotu kola*) — традиційний китайський лікарський засіб із великою лікувальною цінністю, який широко використовується в країнах Південно-Східної Азії. *C. asiatica* та його тритерпеноїди мають великий сприятливий вплив на неврологічні та шкірні захворювання, що було підтверджено клінічними дослідженнями. Вони продемонстрували протизапальну, антиоксидантну, антиапоптозну дію та покращили функцію мітохондрій. Центелла містить кілька пентациклічних тритерпеноїдів, включаючи азіатикозид, брахмозид і мадекасову кислоту, а також інші компоненти, такі як центелоза, центеллозид і мадекасозид. Основними хімічними компонентами, відповідальними за його фармакологічну активність, є тритерпени, переважно азіатикозид, азіатова кислота, мадекасозид і мадекасова кислота (рис. 2.1.1) [3].



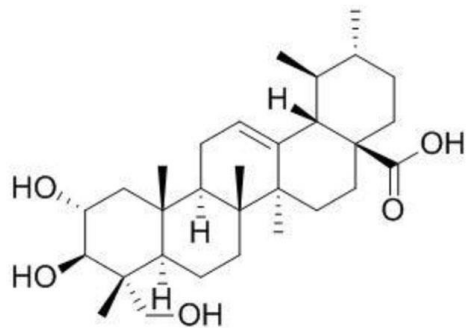
Madecassoside
 $C_{48}H_{78}O_{20} = 975.13$



Asiaticoside
 $C_{48}H_{78}O_{19} = 959.12$



Madecassic acid
 $C_{30}H_{48}O_6 = 504.70$



Asiatic acid
 $C_{30}H_{48}O_5 = 488.7$

рис. 2.1.1 Хімічна формула мадекасозиду, азіатикозиду, мадекасової кислоти та азіатової кислота відповідно

Експерименти на тваринах і клітинах показали, що *C. asiatica* та його тритерпеноїди покращують ступінь повторної епітелізації, збільшують синтез колагену, зменшують запалення навколо ран і не викликають явного подразнення шкіри. При лікуванні atopічного дерматиту *C. asiatica* значно знижувала реакцію запалення (TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-8 ↓, IL-4 ↓ та IL-13 ↓), а також місцевий імунітет відповідь (IgE ↓) (рис. 2.1.2).

Disease model	Type	Solvent composition of extract	Animal/cell	Signaling pathway	Major findings	References
Acne	<i>In vitro</i>	Madecassoside	Human dermal fibroblasts, HaCaT and human monocytic cell line THP-1	TLR2/NF- κ B	IL-1 β ↓, TLR2 ↓, cyto p65 ↑, AQP3 ↑, LOR ↑, IVL ↑, HA ↑, HAS1 ↑, HAS2 ↑, HAS3 ↑, ROS ↓	(Shen et al., 2019)
Baldness	<i>In vitro</i>	Titred extract of CA	Human hair follicle dermal papilla cells	JAK/STAT	Diameters of spheroids ↑, SOCS1 ↓, SOCS3 ↓, STAT5 ↓, STAT3 ↓, ALP ↑, VCAN ↑, BMP2 ↑, NOG ↑	(Choi et al., 2017)
Incision and burn	<i>In vitro</i>	ECa 233	HaCaT cells	ERK/MAPK, FAK/Akt	Skin keratinocyte migration ↑, Rac1 ↑, RhoA ↑, p-FAK ↑, p-Ak t↑, p-ERK1/2 ↑, p-p38 ↑	(Singkhorn et al., 2018)
Vitiligo	<i>In vitro</i>	Madecassoside	Human melanocytes	–	MMP ↑, [Ca ²⁺] ↓, Vv ↓, Sv ↓, Nv ↓, LC3-II/LC3-I ↑	(Ling et al., 2017)
–	<i>In vitro + in vivo</i>	Extract of CA	L-929 mouse fibroblast cells, male SD rats	–	Collagen synthesis ↑, antibacterial, capillary number ↓, granulation thickness ↑, wounds ↓	(Yao et al., 2017)
Atopic dermatitis	<i>In vitro + in vivo</i>	Ethanol extract of CA	RAW 264.7 murine macrophages, HR-1 mice	NF- κ B	IgE ↓, WBC ↓, neutrophil ↓, Lymphocytes ↓, B cells ↓, dendritic cell ↓, iNOS ↓, COX-2 ↓, TNF- α ↓, IL-1 β ↓, I κ B α ↓, p65 ↓, p50 ↓, IL-8 ↓, IL-4 ↓, IL-13 ↓	(Ju Ho et al., 2018)
Atopic dermatitis	<i>In vitro + in vivo</i>	Titred extract of CA	RAW 264.7 cells/HR-1 mice	NF- κ B	Lymph node weight ↓, iNOS ↓, COX-2 ↓, IgE ↓, TNF- α ↓, IL-6 ↓, IL-1B ↓, p65 ↓, p50 ↓, p-I κ B α ↓	(Park et al., 2017)
Skin wound	<i>In vivo</i>	Asiaticoside	Male SD rats	–	Skin flap survival ↑, tissue water content ↓, SOD ↑, MDA ↓, TNF- α ↓, IL-6 ↓, neutrophil density ↓, neovascularization ↑, VEGF ↑, TNF- α ↓, IL-6 ↓, IL-1 β ↓, Flap blood flow ↑	(Feng et al., 2019)
Tongue wound	<i>In vivo</i>	<i>Centella asiatica</i> extract	Male SD rats	–	MPO ↓, MDA ↓, degree of reepithelialization ↑, CD31 ↑	(Camacho-Alonso et al., 2019)
Wound	<i>In vivo</i>	Methanol extract of CA	Male Wistar rats	–	Wound healing ↑	(Sawatdee et al., 2016)
Wound	<i>In vivo</i>	Asiaticoside-rich hydrogel formulation	Rabbits	–	wound size ↓, epithelization period ↑	(Sh Ahmed et al., 2019)

TLR2, toll-like receptor-2; AQP3, aquaporin-3; LOR, loracin; IVL, involucrin; HA, hyaluronan; HAS, HA synthases; ALP, alkaline phosphatase; VCAN, versican; BMP2, bone morphogenetic protein 2; NOG, noggin; Rac1, Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; RhoA, Ras homolog gene family, member A; FAK, focal adhesion kinase; Akt, protein kinase B; ERK, extracellular signal-regulated kinases; Vv, volume density; Sv, surface density; Nv, numeral density; IgE, immunoglobulin E; WBC, white blood cell; MPO, myeloperoxidase.

рис. 2.1.2 Результати експериментів на тваринах на клітинах *C. asiatica*

Мадекасозид, специфічний компонент *C. asiatica*, мав певну покращувальну дію на вітіліго, і можливий механізм дії полягав у зменшенні відповіді на окислювальний стрес і ослабленні пошкодження мітохондрій окислювальним стресом [матрична металопротеїназа (MMP) ↑ і [Ca²⁺] ↓]. Крім того, було виявлено, що співвідношення LC3-II/LC3-I меланоцитів, оброблених мадекасозидом, значно збільшилося, що свідчить про те, що він посилює активацію аутофагії клітин, тим самим захищаючи клітини шкіри від фізіологічного та патологічного старіння. Нарешті, *C. asiatica* також продемонстрував позитивну активаційну дію на дермальний сосочок, покращив життєздатність клітин дермального сосочка та посилив експресію характерних генів, пов'язаних із ростом волосся в клітинах, таким чином забезпечуючи хороші перспективи застосування для облісіння.

Хоча *C. asiatica* та його тритерпеноїди мають низьку трансдермальну абсорбцію, поточні експерименти на тваринах і експерименти на клітинах виявили, що вони можуть ефективно сприяти загоєнню ран, зменшувати запальні захворювання шкіри та, здається, мають певний вплив на вітіліго та облісіння. Механізм дії *C. asiatica* та його інгредієнтів у лікуванні шкірних захворювань полягає в основному в протизапальній, антиокислювальній дії та послабленні пошкодження мітохондрій окисним стресом, що узгоджується з патогенезом цих захворювань [3].

2.1.1 Активні фармацевтичні інгредієнти, отримані з *Centella asiatica*. Методи одержання.

Експертна група з безпеки косметичних інгредієнтів оцінила безпеку 9 інгредієнтів, отриманих з *Centella asiatica*, які, як повідомляється, функціонують переважно як агенти для кондиціонування шкіри в косметичних

продуктах. Екстракт центелли азіатської, культура калюсу центелли азіатської, екстракт квітки/листя/стебла центелли азіатської, екстракт культури листя центелли азіатської, екстракт листя центелли азіатської, вода листя центелли азіатської, культура клітин меристем центелли азіатської, культура клітин меристем центелли азіатської Екстракт і екстракт кореня центелли азіатської є безпечними за існуючої практики використання та концентрації в косметиці, як описано в цій оцінці безпеки, якщо формула не викликає сенсibiliзації [3].

Екстракт центелли азіатської

При виробництві екстракту центелли азіатської стебла та листя центелли азіатської мацерують у пропіленгліколі та воді протягом кількох днів. Потім матеріал зливають і пресують, після чого проводять стерилізаційну фільтрацію. Згідно з іншим джерелом, висушену сировину (*Centella asiatica*) екстрагують 80% розчином пропіленгліколю або етанолом. Для екстракту пропіленгліколю екстракція супроводжується фільтрацією, осадженням, фільтрацією та пакуванням. Для етанольного екстракту екстракція супроводжується фільтруванням, концентруванням, осадженням, фільтрацією та пакуванням.

Метанольний екстракт центелли азіатської був приготовлений наступним чином: Вся рослина була промита, висушена і подрібнена в порошок. Сухий порошок (5 г) екстрагували 50 мл 80% метанолу, екстракт фільтрували, а фільтрат упарювали насухо у вакуумі. Вихід екстракту без розчинника становив 20% (тобто 1 г).

Екстракт листя центелли азіатської. Екстракт листя центелли азіатської був приготовлений наступним чином: Рослину центелли азіатської очищали тричі дистильованою водою, листя відокремлювали та ліофілізували. Листя

кип'ятили в тричі дистильованій воді, потім екстракт ліофілізували і зберігали при -80°C . Згідно з іншим методом, свіже листя рослини *Centella asiatica* сушать на повітрі при 40°C і подрібнюють до порошку, який потім піддають вичерпній екстракції етанолом в апараті Сокслета. Темно-зелений рідкий екстракт концентрують під вакуумом, а отриманий висушений екстракт ліофілізують і зберігають у холодильнику при 4°C [3].

Культура клітин меристем *Centella Asiatica*

Культуру клітин меристем *Centella Asiatica* отримують із культури клітин *Centella asiatica*, що складається з популяції недиференційованих стовбурових клітин, що походять із листя. Потім клітини фільтрують, щоб видалити культуральне середовище.

До складу рослинного екстракту центелли азійської входять:

- рослинні стероли, флавоноїди, дубильні речовини (20-25%), незамінна кислота (0,1% з β -харіофіленом, транс- β -фарнезенем і гермахреном D), фітостерини (кампестерин, ситостерин, стигмастерин), слизи, смоли, вільні амінокислоти (аланін, серин, амінобутират, аспартат, глутамат, лізин, треонін), флавоноїди (похідні херцетину і кемпферолу), алкалоїд (гідрохотин), валерін, жирні кислоти (лінолева, ліноленова, олеїнова, пальмітинова, стеаринова кислоти).

Згідно з іншим джерелом, і етаноловий, і пропіленгліколевий екстракти центелли азійської містять дубильні речовини та сапоніни.

Сапоніни можуть становити від 1% до 8% усіх компонентів *Centella asiatica*. Змінна кількість сапонінів залежить головним чином від походження рослини і може бути встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим детектором (HPLC-UV). Інші компоненти центелли азійської, ідентифіковані як центеллозиди, є переважно пентациклічними тритерпеноїдними сапонінами урсанового та олеананового

типу. Фармакологічна активність (наприклад, лікування венозної гіпертензії) центеллозидів пояснюється сполуками азіатикозиду, мадекасозиду, азіатової кислоти та мадекасової кислоти. Азіатикозид також індукує синтез колагену I типу та стимулює ангиогенез. Інші центеллозиди, що зустрічаються в *Centella asiatica*, включають тритерпенові кислоти (наприклад, брамінову кислоту, мадазіатову кислоту, термінолову кислоту, центеллієву кислоту), а також їх глікозиди, а саме брамінозид, мадазіатикозид і центеллозид. Центелла азійська також містить фітонциди (0,1%).

Тонкошаровий хроматографічний аналіз кореня, стебла, листя та черешків *Centella asiatica* на алкалоїди, флавоноїди, терпеноїди та сапоніни вказав, що ці частини рослини схожі за своїм складом і що найбільша концентрація компонентів міститься в листі [15].

Культура клітин меристем *Centella Asiatica* і калюсна культура *Centella Asiatica*

Культура меристем *Centella asiatica* складається в основному з первинних метаболітів (ліпідів, глюкозидів (вуглеводів) і амінокислот). Похідні сапоніну з азійської та мадекасової кислот у цьому продукті ніколи не були виявлені.

Відповідно до VCRP 2015 року, найбільша частота використання – це екстракт центелли азійської (454 препарати, переважно незмивні), за яким слідує екстракт листя центелли азійської (66 препаратів, переважно незмивні). Результати дослідження концентрації використання, проведеного Радою з питань особистої гігієни і надані в 2015 році, показують, що екстракт центелли азійської має найвищу максимальну концентрацію використання; він використовується в концентраціях до 0,5% у продуктах.

Косметичні продукти, що містять інгредієнти, отримані з *центелли азійської*, можуть наноситися на шкіру та волосся або, випадково, можуть

контактувати з очима та слизовими оболонками. Продукти, що містять ці інгредієнти, можна наносити так часто, як кілька разів на день, і вони можуть контактувати зі шкірою або волоссям протягом різного часу після нанесення. Щоденне або періодичне використання може тривати багато років [10].

Центелла азійська

Трава *Centella asiatica* (також відома як готу кола) використовується в традиційній азійській медицині протягом багатьох років, особливо для лікування дерматологічних захворювань, включаючи невеликі рани, подряпини та опіки, а також як засіб для загоєння гіпертрофічних ран і протизапальний засіб, особливо при екземі. Однак готу кола, екстракт центелли азійської та мазь, яка містить екстракт центелли азійської (мазь Madecassol), не є схваленими FDA лікарськими засобами [10].

Екстракт центелли азійської

Екстракт зі свіжого та висушеного листя та стебел *центелли азійської* містить тритерпенові похідні (мадекасинову кислоту, азіатову кислоту та азіатикозид), які, як було показано, сприяють епітелізації та мають антицелюлітну та вазотонічну дію.—Згідно з іншим джерелом, діюча основа *Centella asiatica* є тритерпеновою похідною, з якої отримують гліколевий екстракт. За повідомленнями, цей гліколевий екстракт широко використовується місцево в дерматології для сприяння епітелізації ран і виразок, а також як антицелюлітний і вазотонічний засіб.

Препарати центелли азійської використовуються як лікарські засоби в Європі. Європейське агентство з лікарських засобів повідомляє, що для нанесення на шкіру при лікуванні виразок на ногах, ран, опіків тощо мазі містять 1% титрованого екстракту *Centella asiatica* (ТЕСА). Порошок для шкіри, що містить 2% ТЕСА, використовується для лікування шрамів, келоїдних рубців та опіків [10].

Висновки до розділу 2

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

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. Дія пробіотиків заснована на їх зв'язуванні з поверхнею епідермісу, пригніченні патогенних мікроорганізмів, виробленні антимікробних речовин і посиленні імуномодуючих властивостей.

Centella Asiatica Extract. Експерименти на тваринах і клітинах показали, що *C. asiatica* та його тритерпеноїди покращують ступінь повторної епітелізації, збільшують синтез колагену, зменшують запалення навколо ран і не викликають явного подразнення шкіри. Інші центеллозиди, що зустрічаються в *Centella asiatica*, включають тритерпенові кислоти (наприклад, брамінову кислоту, мадазіатову кислоту, термінолову кислоту, центеллієву кислоту), а також їх глікозиди, а саме брамінозид, мадазіатикозид і центеллозид. Центелла азіатська також містить фітонциди (0,1%).

Препарати центелли азіатської використовуються як лікарські засоби в Європі. Європейське агентство з лікарських засобів повідомляє, що для нанесення на шкіру при лікуванні виразок на ногах, ран, опіків тощо мазі містять 1% титрованого екстракту *Centella asiatica* (ТЕСА). Порошок для шкіри, що містить 2% ТЕСА, використовується для лікування шрамів, келоїдних рубців та опіків.

2. Наведено методики контролю якості.

РОЗДІЛ 3

Розробка складу та технології піни нашкірної з пробіотиком

3.1. Піна як лікарська форма

Піни медичні (*Musci medicati*) — лікарська форма, що зазвичай містить одну або більше діючих речовин, ПАР, яка забезпечує утворення піни, а також інші допоміжні речовини. П.м. призначені для нанесення на шкіру або слизову оболонку, які утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого ЛП, що знаходиться у контейнері під тиском. Контейнер має бути споряджений клапаном і насадкою натискного типу. П.м. призначені для застосування на великих відкритих ранах або на ушкодженій шкірі, мають бути стерильними [9, 18].

Піни – дисперсні системи, що представляють собою сукупність бульбашок газу (пари), розділених тонкими прошарками рідини. Піни за розміром бульбашок відносяться до грубодисперсних систем. Загальний об'єм газу, що вони включають, може в сотні разів перевершувати об'єм дисперсійного середовища – рідини, що знаходиться в прошарках. Відношення об'єму піни до об'єму рідкої фази називають кратністю піни. При формуванні високократних пін бульбашки перетворюються на багатогранні осередки, а рідкі прошарки – у плівки товщиною кілька сотень, іноді кілька десятків нанометрів. Такі плівки утворюють просторовий каркас, що має деяку пружність і міцність. Тому піни мають властивості структурованих систем. Одна з основних характеристик піни – стійкість, яку визначають за часом зменшення на 50 % об'єму (кількості) або висоти шару піни, а також зміною її дисперсності та іншими методами. Утворення піни, або спінювання, відбувається при диспергуванні газу в рідкому середовищі та під час виділення нової газової фази в об'ємі рідини. Виникнення стійких високодисперсних пін

обумовлено присутністю в рідині стабілізаторів піни, або піноутворювачів. Ці речовини полегшують спінювання і затримують відтік рідини з пінних плівок, перешкоджаючи коалесценції (злиттю) бульбашок. Для утворення піни необхідно зменшити поверхневий натяг води, використовуючи при цьому ПАР [1, 19].

3.2 Вибір піноутворювача у складі лікарської форми – піни нашкірної з пробіотиком

Одним з найважливіших компонентів дисперсних систем є поверхнево-активні речовини (ПАР). Вони нерівномірно розповсюджуються в розчині, а внаслідок свого амфіфільного (гідрофільно-гідрофобного) характеру концентруються (адсорбуються) на поверхнях поділу фаз, утворюючи адсорбційні шари. Наслідком цього процесу є зниження міжфазного натягу. Молекули поверхнево-активних речовин містять у своєму складі ліпофільну (гідрофобну) та гідрофільну функціональні групи. У принципі всі емульгатори можна вважати за ПАР [1, 20].

ПАР повинні відповідати таким специфічним вимогам: токсикологічна безпека; високий біологічний розпад; підтверджена сумісність зі шкірою та слизовими оболонками людини; гарантований статус допуску до використання: наявність паспорта та включення до фармакопеї або реєстрація в INCI. Доцільно також виконати ще ряд умов, таких як багатофункціональність (наприклад отримання додаткового косметичного ефекту), а також досягти таких важливих переваг, як можливість використання емульгатора в низькій концентрації, що приводить до енергозбереження [13].

3.2.1 Фізико-хімічні властивості ПАР

Після досягнення певної концентрації молекули ПАР здатні утворювати порівняно великі молекулярні агрегати — міцели. Цю характерну для кожної ПАР концентрацію називають критичною концентрацією міцелоутворення (ККМ). Цей процес зворотній: при розведенні розчину розчинником нижче ККМ міцели ПАР знову розпадаються на окремі молекули (мономери). Між мономерами та міцелами встановлюється термодинамічна рівновага, при цьому не має значення, де розміщені мономерні молекули ПАР — на межі поділу фаз чи в об'ємі розчину.

Міцели можуть мати різні форми та розміри. Число мономерів у міцелі коливається біля середнього значення, характерного для кожної ПАР. Неіонні, низькомолекулярні ПАР, мають кількість агрегації порядку 50–1000; а в аніонних, катіонних — заряджених вона становить близько 50. Це пояснюється тим, що електростатичне відштовхування між однаково зарядженими групами не створює умов для подальшої агрегації. Крім сферичної, термодинамічно стійкими формами агрегації можна назвати також еліпсоїди, палице- та дископодібні міцели.

Макроскопічні властивості розчинів, які містять ПАР, особливо їх в'язкість, залежить від розмірів та форми агрегатів. Для багатьох сфер використання, особливо в косметичці, це має таке саме велике значення, як і той факт, що молекули, розподілені в розчині, мають лише незначну розчинність або навіть зовсім не розчиняються. Вони можуть бути лише вмонтовані всередині міцели і тим самим переведені в розчин. Цей процес називається солюбілізацією, або колоїдною розчинністю (Солюбілізацію слід розуміти, як поліпшення розчинності за допомогою ПАР, які здатні переводити погано розчинні або зовсім нерозчинні речовини в прозорі або ж,

у крайньому випадку, в опалесцентні розчини без зміни їх хімічної структури. Для солюбілізації використовують головним чином ПАР з низьким значенням ККМ і щоб вони були індиферентні до хімічних взаємодій.

Подальше збільшення концентрації ПАР у розчинах приводить до того, що все більше скорочується відстань між міцелами. При концентрації ПАР значно вище ККМ із сферичних міцел утворюються спочатку стрижнеподібні міцели, а потім, при подальшому збільшенні концентрації, з'являється менш в'язка ламелярна фаза. Вона складається з макроскопічно довгих ділянок подвійних шарів ПАР — бімолекулярних шарів, між якими знаходиться вода. Всередині подвійного шару молекули ПАР розміщені паралельно одне до одного і перпендикулярно до площини шару.

Додавання води до мезофази веде до зворотного процесу — знов до утворення міцелярного, а потім — молекулярно-дисперсного становища. Утворення рідких кристалів можна пояснити структурними особливостями використовуваних ПАР. Залежно від розміщення молекул (агрегатів) у просторі і по відношенню один до одного розрізняють кубічну, гексагональну та ламілярні фази. Дві останні легко виявляються за допомогою поляризаційного мікроскопа за виникненням кольорових явищ. Рідкокристалічні структури вносять значний вклад у формування пастоподібних систем та стабілізацію емульсій.

Хімічна класифікація Якщо розглядати емульгатори, що використовуються в косметичі, то можна констатувати, що велика кількість торгових емульгаторів зводиться до значно меншої кількості структурних елементів. Як поверхнево-активні речовини емульгатори в основному мають амфіфільний характер. Ліпофільні частини — це аліфатичні, або ароматичні, або кремнійорганічні, або їх комбінації. Гідрофільні групи утворені полярними структурними елементами, які можуть бути електрично

зарядженими, або незарядженими, тому виходячи з цього розділяють іоногенні і неіоногенні емульгатори [16].

Аніонні емульгатори Аніонні емульгатори у водному розчині дисоційовані. Відповідальними за емульгуючу дію є аніон, але протиіон також визначає технологічні властивості. Важливим емульгатором у косметичних продуктах є мила жирних кислот (C12–C18). Уточнення: милами називають тільки водорозчинні, або колоїдно-дисперговані натрієві, калієві, амонійні або ж амінні солі, в той час як нерозчинні у воді кальцієві, магнієві, цинкові та алюмінієві солі називають металевими милами». З хімічної точки зору під милами мають на увазі солі лужних металів жирних кислот, які утворюються після нейтралізації жирних кислот лугом.

Очищаюча дія амфифільних солей жирних кислот полягає в тому, що їх розчини змочують поверхню шкіри, диспергують, емульгують або солубілізують прилиплі до поверхні частинки забруднення, а потім переводять їх у розчин. Але мила використовуються для очистки тільки здорової шкіри. До того ж мила в жорсткій воді утворюють нерозчинні кальцієві та магнієві мила, які можуть відкладатися у порах шкіри, спричинюючи «шкіряні» реакції від легкого подразнення до «лужної екземи». Довголанцюжкові ж солі лужних металів пальмітинової та стеаринової кислот мають дуже хороші емульгуючі властивості. Вони лише чутливі до солей жорсткості води та несумісні з катіонними ПАВ.

Сульфатуванням вищих жирних спиртів отримують алкілсульфати — ефективні емульгатори, які разом з деякими спиртами використовують для отримання стабільних систем кремів. У них поверхнево-активний жирний спирт є фактором, який регулює консистенцію крему, а алкілсульфати є емульгуючою основою. На відміну від мил, алкілсульфати мають приблизно нейтральну реакцію, вони менш чутливі до електролітів. Частково аніонний

характер мають також змішані ефіри гліцерину із харчовими жирними кислотами та лимонною або молочною кислотою, тому їх теж можна називати ефірами -гідроксикарбонових кислот. Ці частково нейтралізовані та етерифіковані моно- або дигліцериди харчових жирних кислот є поширеними харчовими емульгаторами.

Катіонні емульгатори Катіонні емульгатори утворюють у водному розчині органічні катіони. Через іонний характер вони дуже гідрофільні. На відміну від аніонних емульгаторів, вони мають сильні консервувальні властивості, тому особливу увагу потрібно приділяти дерматологічній сумісності. Використання катіонних емульгаторів у косметичних емульсіях обмежено їх можливою взаємодією з аніонними сполуками, і це може зменшувати їх емульгуючу здатність.

Емульсії на основі катіонних емульгаторів на шкірі легко руйнуються, що пояснюється сильною взаємодією з поверхнею шкіри. Висока адсорбційна здатність зумовлена електростатичним притягінням між різнойменними зарядами поверхні шкіри та катіоном емульгатора. У цьому випадку гідрофобні залишки їх молекули спрямовані на зовнішній бік шкіри. Як наслідок утворюється гідрофобізована поверхня шкіри; вона здається еластичною та м'якою.

Амфолітні емульгатори Амфолітні емульгатори об'єднують в одній молекулі обидва типи іонів. Найважливіші їх представники — лецитини та фосфоліпіди. Обидва вони належать до групи фосфатидів, тому що складаються із залишків фосфорної кислоти, жирних кислот, спирту та азотомісткого компонента.

Лецитин виробляють із яєчних жовтків або із рослин — соєвих бобів. Склад жирних кислот, які він містить, дуже впливає на його технологічні властивості.

Фосфоліпіди як природні поверхнево-активні речовини здатні стабілізувати емульсії різного типу і можуть бути допоміжними диспергаторами в суспензіях. Вони здатні утворювати везикули у формі ліпосом, а у вищих концентраціях — ламелярні рідкокристалічні фази. Ці фази дуже стабільні і мають достатній розбіг у вмісті води та жиру. Рецептури з лецитином відрізняються від інших особливою стабільністю. Це дає можливість складати рецептури емульсій та кремів, котрі залежно від кількості води матимуть ліпофільний або гідрофільний характер. До того ж фосфоліпіди нетоксичні, не спричинюють алергії та подразнення. Здатність до зв'язування та утримання води може зробити їх зволожувальними речовинами.

Неіонні емульгатори Неіонні емульгатори не утворюють іонів у водному середовищі, тому вони мають певні переваги перед іонами іонними емульгаторами. Електроліти не впливають на їх властивості, і вони поведуться надто індефернтно до хімічних взаємодій у рецептурах.

Тенденція ринку в бік переваги натуральної, відтворюваної сировини підготувала підстави до відродження виробництва ПАР на основі цукрів, тим більше, що воно обходиться з мінімальною кількістю розчинників. Складні і прості ефіри сахарози, глюкози нетоксичні, біорозщеплювані, та мають добру сумісність зі шкірою і слизовою оболонкою людини, а також володіють ефектом стабілізації вологості шкіри з гарними технологічними властивостями. Ефіри сахарози та жирної кислоти — це неіонні емульгатори, їх отримують етерифікацією жирними кислотами однієї або декількох гідроксильних груп молекули сахарози. Різним ступенем заміщення можна отримати широкий асортимент продуктів різного призначення. Змішані складні ефіри пальмітинової та стеаринової кислот з високим вмістом моноефірів є добрими емульгаторами типу «олія у воді», тоді як диефіри,

поряд з їхньою здібністю утворювати везикули, можуть також з успіхом використатись як емульгатори для емульсій «вода в олії» [13].

3.2.2 Принцип складання рецептури піни нашкірної

Поверхнево-активні речовини – речовини, здатні накопичуватися на межі розподілу двох тіл. На міжфазній поверхні поверхнево-активні речовини утворюють адсорбційний шар. Будь-яка речовина у вигляді компонента рідкого розчину чи пари при відповідних умовах може проявити поверхневу активність, тобто адсорбуватися під дією міжмолекулярних сил на тій чи іншій поверхні, знижуючи її вільну енергію. Однак поверхнево-активними зазвичай називаються лише ті речовини, адсорбція яких з розчинів вже при дуже малих концентраціях призводить до різкого зниження поверхневого натягу [25].

У якісних ПМЗ вміст ПАР повинен бути у межах 10–20 %. Для ароматизації засобів по догляду використовують натуральні ефірні олії: лавандову, кедрову, ялівцеву, трояндову, евкаліптову та м'ятну. Але частіше в якості віддушок використовують синтетичні духмяні речовини. Віддушки стають все складнішими з великим розмаїттям ароматів.

Для регулювання водневого показника рН у засобах для миття інтимних ділянок використовують природні м'які кислоти — лимонну, винну, аскорбінову та молочну [17, 24].

Нами обрані наступні компоненти піни:

Динатрію лаурилсульфосукцинат (DLS) — м'яка поверхнево-активна речовина, яка піниється з водою та очищає шкіру. Поверхнево-активні речовини частково розчиняються у воді та частково в олії, що дозволяє масляним і водним інгредієнтам формули добре змішуватися, але також добре змиватися [26].

Кокамідопропил бетаїн - амфотерне ПАР. Похідне амідів жирних кислот кокосової олії. Прозора малов'язка рідина світло-жовтого кольору. Стійкий у кислих та лужних середовищах у присутності солей кальцію та магнію. Має низьку здатність, що загущає. Є со-ПАВ в композиціях шампунів та інших піномиючих засобів з дуже хорошими очищаючими та піноутворюючими властивостями. Має більш м'яку дію на шкіру, ніж аніонні ПАР, у комбінації з якими значно покращуються дерматологічні якості кінцевого косметичного виробу. Може використовуватись у косметиці «натурального» напрямку.

Триэтаноламин n-кокоил-l-глутамат OLI-4907 Tea-Cocoyl Glutamate - це слабокисла аніонна поверхнево-активна речовина на основі амінокислот, яка складається з м'яких миючих засобів. Залишає шкіру м'якою та гладкою, але не сухою та стягнутою після миття.

Динатрію кокоамфодіацетат є м'якою амфотерною поверхнево-активною речовиною. «Амфо» в назві позначає його амфотерність, що означає, що він несе різний заряд при різних рівнях рН. Якщо він кислий, він веде себе як катіонна поверхнево-активна речовина, яка має суттєвий вплив на шкіру, пропонуючи зволожуючі і кондиціонуючі властивості. Якщо він лужний, він веде себе як аніонна поверхнево-активна речовина з хорошими піноутворювальними і миючими властивостями. Використовується в якості поверхнево-активної речовини; він не подразнює очі і він дуже м'який. Він створює дуже ніжний очищувальний засіб, який не видалить багато олії з шкіри. Динатрію кокоамфодіацетат підвищує піну і в'язкість, і використовується в якості дуже ніжного миючого засобу для чутливої шкіри. Кокоамфодіацетат динатрію фактично збільшує м'якість суміші поверхнево-активних речовин і збільшує в'язкість продукту.

Бутиленгліколь

1,3-бутиленгліколь (1,3-бутандіол, метилтриметиленгліколь) аліфатичний діол, двоатомний спирт. Безбарвна в'язка низьколетюча рідина солодкуватого смаку. Має хорошу вологоутримуючу здатність. У рецептурах косметичних виробів часто використовують як хімічний енхансер, тобто компонент, що посилює дію інших інгредієнтів, наприклад, консервантів, ароматизаторів, зволожуючих добавок. Має хорошу антимікробну активність, нетрадиційний консервант. Бутиленгліколь — це молекула гліколю, що складається з прямого ланцюга з чотирьох атомів вуглецю з двома приєднаними гідроксильними (-ОН) групами. Цей хімічний склад важливий з двох причин: по-перше, дві гідроксильні групи дозволяють цьому інгредієнту функціонувати як зволожувач, а по-друге, прямий ланцюг вуглеців дозволяє цьому інгредієнту працювати як розчинник. Вологість бутиленгліколю, завдяки його двом гідроксильним групам, досить значна. Хоча він не такий потужний зволожувач, як гліцерин, який містить три гідроксильні групи, це другий найкращий варіант. Така поведінка ґрунтується на притягуванні гідроксильних груп до води. Тому, коли бутиленгліколь наноситься на шкіру через лосьйон, крем або сироватку, він притягує вологу до шкіри з навколишнього середовища або з глибших шарів шкіри. Окрім роботи як зволожувач, бутиленгліколь також може служити розчинником. Завдяки своїй гідрофільній природі та масляній вуглецевій основі він може допомогти розчинити інгредієнти на водній та масляній основі, які зазвичай несумісні один з одним. Нарешті, ця прозора безбарвна рідина також може контролювати в'язкість, оскільки вона знижує в'язкість продуктів, коли її додають.

1,2-Гександіол є високоефективним і м'яким сполучною агентом і зволожувачем. Він особливо корисний при склеюванні силіконових продуктів

і може використовуватися в більш низьких концентраціях, ніж багато інших сполучні агенти, що знижує ймовірність його подразнення. Має здатність посилювати антимікробні властивості інших консервантів. Є хорошим розчинником, здатний розчиняти такі компоненти, як пігменти, екстракти, корисний при додаванні ароматизаторів у продукти, оскільки забезпечує стабілізацію та рівномірний розподіл по всьому продукту. Має пом'якшувальні властивості, заспокоює шкіру, утворює захисну зволожуючу плівку. Ефективний у діапазоні рН 3-10. Стабільний до 40 °С, тому його необхідно додавати у водну фазу, або після того, як емульсія охолола. Синтетичний консервант, емомент і вологоутримуючий агент відноситься до категорії високомолекулярних гліколей. Часто використовується у засобах для догляду за шкірою. Вважається несенсибілізуючим. 1,2-гександіол додають у зволожуючі засоби так як він має гігроскопічні властивості [6, 7, 23].

Нами приготовані 3 рецептури піни нашкірної, в яких варіювали ПАР (піноутворювач) (таблиця 3.2.1.1).

Таблиця 3.2.1.1 Дослідні рецептури піни нашкірної

1 зразок	2 зразок	3 зразок
Water	Water	Water
Sodium Chloride	Sodium Chloride	Sodium Chloride
Glycerin	Glycerin	Glycerin
TEA-Cocoyl Glutamate	Disodium laureth sulfosuccinate	Cocamidopropyl Betaine
Centella Asiatica Extract	Centella Asiatica Extract	Centella Asiatica Extract
Lactobacillus casei IMB B-7280	Lactobacillus casei IMB B-7280	Lactobacillus casei IMB B-7280
Butylene Glycol	Butylene Glycol	Butylene Glycol
Disodium Cocoampho diacetate	Disodium Cocoampho diacetate	Disodium Cocoampho diacetate
1,2-Hexanediol	1,2-Hexanediol	1,2-Hexanediol
Caprylyl Glycol	Caprylyl Glycol	Caprylyl Glycol

3.3. Обґрунтування вибору піноутворювача у засобі

Сучасні засоби для інтимної гігієни повинні володіти наступними характеристиками:

- мати задовільні споживчі характеристики (мати приємний запах, не містити штучних ароматизаторів, мати приємний зовнішній вигляд);
- легко наноситися та змиватися зі слизових оболонок статевих органів;
- містити безпечні поверхнево-активні речовини (ПАР) та активні речовини, повинні володіти помірною антимікробною дією;
- мати рівень рН близький до фізіологічного значення рН у статевих органів жінок - 3,8-4,4.

Метою нашої роботи стало обґрунтування вибору піноутворювачів та допоміжних речовин для отримання стабільної піномийної основи для розроблюваного засобу. Нами розроблено 3 варіанти піни з різними варіаціями ПАР. Була обрана низка сучасних детергентів, які необхідні для створення стабільної піномийної основи піни для інтимної гігієни, який буде відповідати всім зазначеним критеріям безпеки.

Якість піни – дуже важлива характеристика і не тільки за естетичними мірками, адже під час миття важливими є відчуття свіжості та відсутність небажаних фектів (сухість, подразнення). Сучасний піномийний засіб – це давно вже не просто спеціалізований засіб для миття тіла, а складна композиція, здатна виконувати важливі функції: видаляти забруднення, виконувати захисну функцію; профілакувати певні патологічні стани [21].

Проблема сумісності різних компонентів у складі піни – найскладніше завдання з усіх, що стоять перед розробниками. Наприклад, масла, можуть бути ефективними гасителями піни, але це означає, що добавка подібних пом'якшувальних компонентів в засіб повинна неминуче позначитися на кількості та якості піни, а значить – погіршити миючі властивості складу. З метою уникнення цього явища, в суміш вводять емульгатори – речовини,

здатні обволікати нерозчинні у воді крапельки жирів. Мікроплівка з емульгатора не дозволяє взаємодіяти маслу з поверхнево-активними речовинами безпосередньо, а також перешкоджає розшаруванню засобу, не даючи крихітним частинкам масла зливатися [22].

Складним завданням є поєднання в одному засобі аніонних складових з катіонними. Це стало можливо тільки після винаходу амфотерних і криптоаніонних ПАР, молекули яких несуть як позитивний (переважно на азоті), так і негативний заряд. Вони балансують взаємозв'язок між миючою речовиною і молекулою кондиціонуючої речовини, утворюючи з ними слабкі зв'язки, що дозволяє компонентам ПМЗ (піномийного засобу) діяти відносно незалежно.

Якість піни – реологічна властивість ПМЗ, що впливає на його здатність виконувати своє функціональне призначення. Піноутворення є показником певного хімічного складу мийних косметичних засобів, що містять ПАР. Кожен мийний косметичний засіб, зокрема піна на шкіру, включає певний набір ПАР, котрі змінюють поверхневий натяг рідини, полегшуючи розтікання і знижуючи міжфазний натяг на межі двох рідин, зменшують поверхневу енергію, реалізують певне очікуване функціональне призначення.

Наступною частиною дослідницького етапу стало вивчення структури піни розроблених зразків піномийних основ. Експериментальні зразки свіжоприготовленого масиву піни накладали на предметне скло та проводили дослідження під мікроскопом та фіксували, що всі піни є структурованими системами, у яких дрібні бульбашки розташовуються впорядковано навколо великих, створюючи рівноважну структуру в об'ємі піни. Передусім великі бульбашки розташовувалися не хаотично і мали форму п'яти- або чотиригранників (Рис.3.3.1, 3.3.2, 3.3.3)

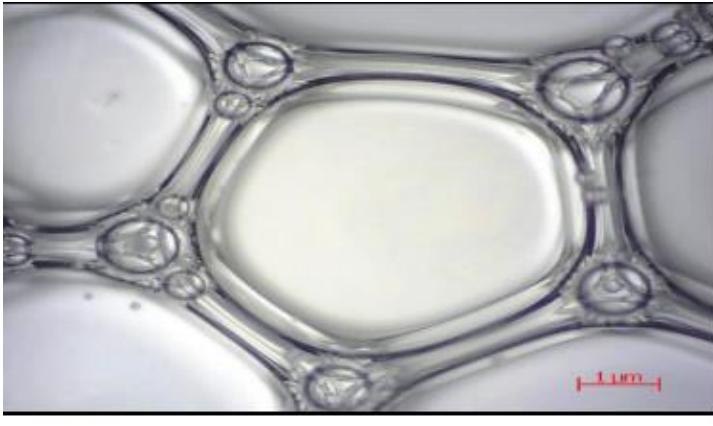


рис.3.3.1 Будова бульбашок піни з TEA-Cocoyl Glutamate

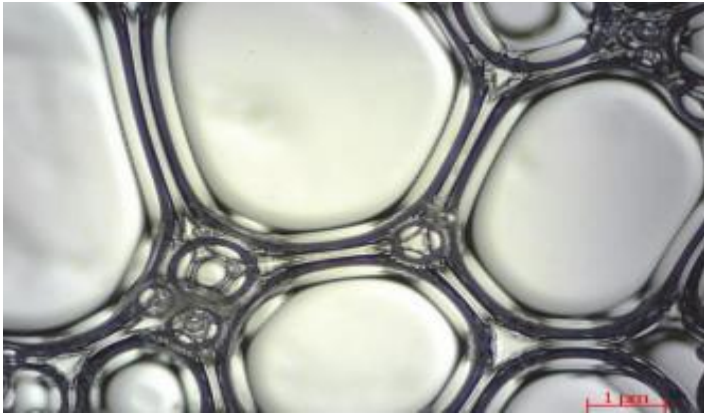


рис.3.3.2 Будова бульбашок піни з Disodium laureth sulfosuccinate

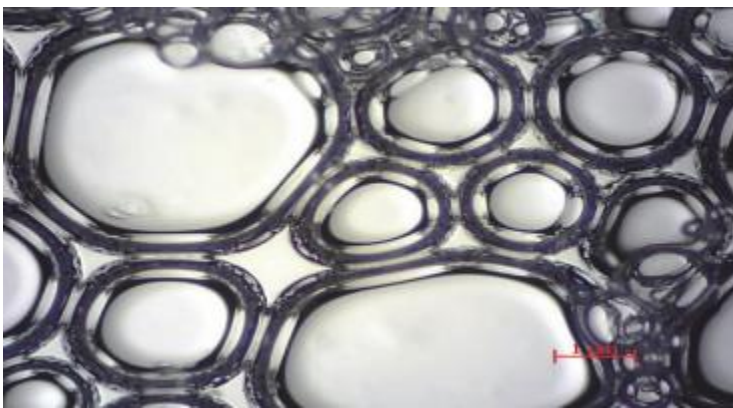


рис.3.3.3 Будова бульбашок піни з Cocamidopropyl Betaine

Проте, під час зберігання відбулися зміни у розчині ПАВ (Disodium laureth sulfosuccinate), спостерігається відносно швидка руйнація структури піни – коалесценція (рис. 3.3.4), що своєю чергою може негативно впливати на показники часу життя піни, попри достатньо високі показники піноутворювальної здатності.

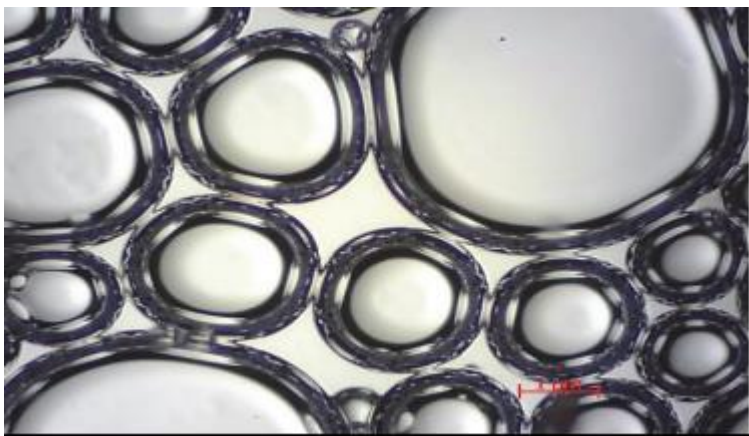


рис.3.3.4 Коалесценція розчину з Disodium laureth sulfosuccinate

Реологічними показниками піномийних косметичних засобів є піноутворююча здатність, яка перевіряється за двома параметрами, а саме: пінне число і стійкість піни.

Згідно ДСТУ 4315:2004 Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови, нормоване значення пінного числа становить не менше, ніж 145 мм [18].

За стандартизованою методикою здійснювалися випробування піни за нормованими показниками. При цьому визначалися пінне число і стійкість піни. Дані випробування здійснювалися за допомогою приладу Росс-Майлса і при збереженні необхідних стандартних умов (таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1 Результати випробування піни нашкірної

№	склад	Зовнішній вигляд	pH	Пінне число, мм	Стійкість піни, ум.од
1	Water Sodium Chloride Glycerin TEA-Cocoyl Glutamate Centella Asiatica Extract Lactobacillus casei IMB Butylene Glycol Disodium Cocoampho diacetate 1,2-Hexanediol Caprylyl Glycol	Однорідний розчин прозорого кольору	3,9	230	0,86
2	Water Sodium Chloride Glycerin Disodium laureth sulfosuccinate Centella Asiatica Extract Lactobacillus casei IMB Butylene Glycol Disodium Cocoampho diacetate 1,2-Hexanediol Caprylyl Glycol	Однорідний розчин прозорого кольору	4,0	220	0,95
3	Water Sodium Chloride Glycerin Cocamidopropyl Betaine Centella Asiatica Extract Lactobacillus casei IMB Butylene Glycol Disodium Cocoampho diacetate 1,2-Hexanediol Caprylyl Glycol	Однорідний розчин прозорого кольору	4,2	215	0,85

Нормоване значення пінного числа становить не менше, ніж 145 мм. Результати випробувань за стандартизованою методикою показують, що при

пінне число знаходиться в межах норми. Кількість утвореної піни залежить від складу піноутворювача, а стійкість піни – заряду активного іону ПАР.

З метою стабілізації та підвищення значення в'язкості (за рахунок електролітного загущення) до розробленої піномийної основи було введено 8 % розчин натрій хлориду. Доцільність введення розчину електроліту пов'язана із запобіганням утворенню високих локальних концентрацій, що насамперед може призвести до появи желерування. Розчин електроліту було введено наприкінці, після охолодження піномийної основи за кімнатної температури з метою визначення раціональної концентрації. Експериментально доведено, що оптимальним інтервалом концентрацій натрій хлориду є діапазон від 1,5 до 2,0 %.

Таким чином, на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір піноутворювача (триетаноламин n-кокоил-1-глутамат) у складі №1 лікарської форми – піни нашкірної з пробіотиком.

Висновки до розділу 3

1. Піни медичні (*Musci medicati*) — лікарська форма, що зазвичай містить одну або більше діючих речовин, ПАР, яка забезпечує утворення піни, а також інші допоміжні речовини. П.м. призначені для нанесення на шкіру або слизову оболонку, які утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого ЛП, що знаходиться у контейнері під тиском.
2. Виникнення стійких високодисперсних пін обумовлено присутністю в рідині стабілізаторів піни, або піноутворювачів. Ці речовини полегшують спінювання і затримують відтік рідини з пінних плівок, перешкоджаючи коалесценції (злиттю) бульбашок.
3. Обґрунтовано вибір піноутворювачів та допоміжних речовин для отримання стабільної піномийної основи для розроблюваного засобу. Нами розроблено 3 варіанти піни з різними варіаціями ПАР. Була обрана низка сучасних детергентів, які необхідні для створення стабільної піномийної основи піни для інтимної гігієни.
4. Вивчено структуру піни розроблених зразків піномийних основ. Всі зразки піни є структурованими системами, у яких дрібні бульбашки розташовуються впорядковано навколо великих, створюючи рівноважну структуру в об'ємі піни. Проте, під час зберігання відбулися зміни у розчині ПАВ (*Disodium laureth sulfosuccinate*), спостерігається відносно швидка руйнація структури піни – коалесценція, що своєю чергою може негативно впливати на показники часу життя піни, попри достатньо високі показники піноутворювальної здатності.
5. За стандартизованою методикою здійснювали випробування піни за нормованими показниками. Визначалися пінне число і стійкість піни.

Результати випробувань за стандартизованою методикою показують, що при пінне число знаходиться в межах норми.

6. Таким чином, на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір піноутворювача (триетаноламин n-кокоил-1-глутамат) у складі №1 лікарської форми – піни нашкірної з пробіотиком.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вагінальний мікробіом — це динамічне, чутливе мікросередовище, яке змінюється у відповідь на вагітність, менструальний цикл, використання контрацептивів і дієту. Значний рівень захисту забезпечують бактерії з роду *Lactobacillus* spp., які виробляють молочну кислоту, що сприяє кислому рН піхви.
2. Багато жінок також використовують засоби, які не призначені для інтимних ділянок, включаючи дезінфікуючі засоби для рук, дитячі серветки, олії, креми для гоління та лосьйони для тіла. Ці продукти можуть зменшити відносну чисельність видів *Lactobacillus*.
3. Обрано об'єкти дослідження (АФІ) для виготовлення ЛФ: *Lactobacillus casei* IMB B-7280, Centella Asiatica Extract. Препарати центелли азійської використовуються як лікарські засоби в Європі.
4. Піни медичні— лікарська форма, що зазвичай містить одну або більше діючих речовин, ПАР, яка забезпечує утворення піни, а також інші допоміжні речовини.
5. Виникнення стійких високодисперсних пін обумовлено присутністю в рідині стабілізаторів піни, або піноутворювачів. Ці речовини полегшують спінування і затримують відтік рідини з пінних плівок, перешкоджаючи коалесценції (злиттю) бульбашок. Обґрунтовано вибір піноутворювачів та допоміжних речовин для отримання стабільної піномийні основи для розроблюваного засобу. Нами розроблено 3 варіанти піни з різними варіаціями ПАР. Була обрана низка сучасних

детергентів, які необхідні для створення стабільної піномийної основи піни для інтимної гігієни.

6. Вивчено структуру піни розроблених зразків піномийних основ. Всі зразки піни є структурованими системами, у яких дрібні бульбашки розташовуються впорядковано навколо великих, створюючи рівноважну структуру в об'ємі піни. Проте, під час зберігання відбулися зміни у розчині ПАВ (Disodium laureth sulfosuccinate), спостерігається відносно швидка руйнація структури піни – коалесценція, що своєю чергою може негативно впливати на показники часу життя піни, попри достатньо високі показники піноутворювальної здатності.
7. За стандартизованою методикою здійснювали випробування піни за нормованими показниками. Визначалися пінне число і стійкість піни. Результати випробувань за стандартизованою методикою показують, що при пінне число знаходиться в межах норми.
8. Таким чином, на підставі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір піноутворювача (триетаноламин n-кокоил-1-глутамат) у складі №1 лікарської форми – піни нашкірної з пробіотиком.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Baranova, I. I. Determination of the shelf-life and storage conditions for an antimicrobial foam cleanser / I. I. Baranova, O. V. Zhuk, Yu. V. Kovtun // Вісник фармації. – 2014. – Ф 1 (77). – С. 12–16.
2. Benhur AM, Pingali S, Amin S. Application of Biosurfactants and Biopolymers in Sustainable Cosmetic Formulation Design. *J Cosmet Sci.* 2020.
3. Bylka W, Znajdek-Awizeń P, Studzińska-Sroka E, Dańczak-Pazdrowska A, Brzezińska M. Centella asiatica in dermatology: an overview. *Phytother Res.* 2014.
4. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond).* 2017.
5. 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.
6. 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.
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. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The Vaginal Microbiome in Health and Disease-What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play *Microorganisms.* 2023.

9. ISO 22716:2007. Cosmetics — Good Manufacturing Practices (GMP) — Guidelines On Good Manufacturing Practices (Косметика. Надлежащая производственная практика (GMP)). — ESMA, 2009. — 27 p.
10. Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Gill LJ, Heldreth B. Safety Assessment of *Centella asiatica*-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol.* 2023.
11. Kober, M.M.; Bowe, W.P. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int. J. Womens Dermatol.* 2015, 1, 85–89
12. Krutmann, J. Pre-and probiotics for human skin. *J. Dermatol. Sci.* 2009, 54, 1–5.
13. Moldes AB, Rodríguez-López L, Rincón-Fontán M, López-Prieto A, Vecino X, Cruz JM. Synthetic and Bio-Derived Surfactants Versus Microbial Biosurfactants in the Cosmetic Industry: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021.
14. Regulation (EC) No 1223/2009 // European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products // Official Journal of the European Union. – 2009. – P. L 342/59- L 342/209.
15. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, Kudo M, Gao M, Liu T. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol.* 2020.
16. 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
17. Державні санітарні правила та норми: ДСанПіН 2.2.9.027 – 99. – [Чинний від 1999–01–07]. – К.: Держстандарт України, 1999. – 116 с. – (Національний стандарт України).

18. ДСТУ 2472—94. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять. — Вид. офіц.; введ. 2007-01-07. — К.: Держспоживстандарт України, 2007. —Ш, 66 с. — (Національний стандарт України).
19. Засоби косметичні для догляду та очищення поверхні шкіри» : ТУ У 24.5–31240335–002:2007–16 с.
20. Засоби косметичні для очищення шкіри та волосся. Загальні технічні умови : ДСТУ 4315:2004 – Вперше. – [Чинний від 2005–07–01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2005. –8 с.
21. Про стандартизацію : Закон України від 05.06.2014 р. № 1315-VII. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1315-18>
22. Про стандартизацію і сертифікацію : Декрет Кабінету Міністрів України від 10.05.1993 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/46-93>
23. Про технічні регламенти та оцінку відповідності : Закон України від 15.01.2015 р. №124- VIII [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/124-19>
24. Технологія косметичних засобів: навч. посіб. для студ. фармац. спец. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, Н. П. Половко, Т. М. Ковальова [та ін.]. — Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. — 360 с.
25. Український ринок парфумерно-косметичної продукції // Асоціація «Парфумерія та косметика України [Електронний ресурс].
26. Шампуні та піномийні засоби. Мікробне забруднення. Метод виявлення бактерій сім. Enterobacteriaceae: ДСТУ 3034 – ГОСТ 30282–95. – Введ. з 01.07.1996. – 9 с.

Додаток А

1. Сміюха Т.С., Полова Ж.М. Обґрунтування значення рН піни нашкірної з побіотиком. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- С. 522

SUMMARY

Smiukha Taisiia

CHOICE OF FOAMING AGENT IN DOSAGE FORM - FOAM WITH PROBIOTIC FOR SKIN

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: skin, foam, probiotics, foaming agent

Introduction. Bacterial vaginosis (dysbacteriosis) is a violation of the microflora of the vagina, which is accompanied by a decrease in the number of lactobacilli and an excessive growth of pathogenic microorganisms.

Effective from the point of view of evidence-based medicine is the use of probiotic preparations, in particular those containing lactobacilli, in the treatment and prevention of dysbiotic processes of the vagina.

Only cosmetics with probiotics are presented on the market of Ukraine, therefore we consider the pharmaceutical development of the composition of skin foam with *Lactobacillus*, intended for the intimate hygiene of women of reproductive age, to be relevant. This work presents a fragment of the pharmaceutical development of the dosage form - foam, namely the rationale for choosing a foaming agent.

Materials and methods. The following methods were used to solve the tasks set in the qualified final paper: generalization and structuring of information from literature sources; organoleptic (appearance, color, smell); pharmaco-technological (foam lifetime, foaming capacity, pH).

Results. The structure of the foam of the developed samples of foam cleaning bases was studied. All foam samples are structured systems in which small bubbles are arranged in an orderly manner around large ones, creating an equilibrium structure

in the foam volume. However, during storage, there were changes in the surfactant solution (Disodium laureth sulfosuccinate), a relatively rapid destruction of the foam structure is observed - coalescence, which, in turn, can negatively affect the indicators of the foam's life time, despite sufficiently high indicators of foaming ability.

According to the standardized method, foam tests were carried out according to standardized indicators. Foam number and foam stability were determined. The results of the tests according to the standardized method show that the foam number is within the normal range.

Thus, on the basis of experimental studies, the choice of a foaming agent (triethanolamine n-cocoyl-l-glutamate) in the composition of dosage form No. 1 - epidermal foam with a probiotic is justified.

Conclusions. Medical foams are pharmaceutical forms that usually contain one or more active substances, surfactants that provide foam formation, and other auxiliary substances.

The occurrence of stable highly dispersed foams is caused by the presence of foam stabilizers or foaming agents in the liquid. These substances facilitate foaming and delay the outflow of liquid from foam films, preventing coalescence (merging) of bubbles. The choice of foaming agents and auxiliary substances to obtain a stable foaming base for the product under development is justified. We have developed 3 variants of foam with different variations of surfactants. A number of modern detergents were selected, which are necessary to create a stable foam base for intimate hygiene.