

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

повна назва випускової кафедри

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Розроблення складу та технології фармацевтичної композиції з
фотозахисними властивостями у формі крему

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконала: студентка групи МгХФ-1-23

Ірина МАТЮШЕНКО

Науковий керівник к. фарм. н. Олена РОЇК

Рецензент: к.х.н. Галина КУЗЬМІНА

Київ 2024 рік

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

т.в.о зав. кафедри ПФ

д.т.н, проф. Володимир БЕССАРАБОВ

“ 27 ” листопада 2024 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Матюшенко Ірині Сергівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

5. Тема кваліфікаційної роботи «Розроблення складу та технології фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему»

Науковий керівник роботи Роїк Олена Миколаївна к. фарм. Н.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

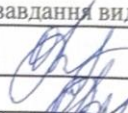
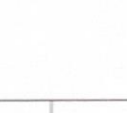
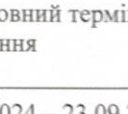
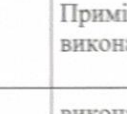
затверджені наказом вищого навчального закладу від “03_” вересня 2024 р. № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: наукові та науково-практичні джерела медичної та фармацевтичної літератури, методи інформаційного пошуку, порівняння та систематичного аналізу, вітчизняні та міжнародні нормативно-правові акти, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів

3. Зміст кваліфікаційної роботи (перелік питань, які потрібно опрацювати) провести дослідження використання сучасних лікарських засобів для лікування гіперпигментації шкіри; обґрунтувати загальну концепцію та методи дослідження; визначити теоретичні аспекти виробництва фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему

4. Дата видачі завдання 16 вересня 2024

5.Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Роїк О. М.к.ф.н, доцент		
Розділ 2	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Розділ 3	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		
Висновок	Роїк О.М. к.ф.н, доцент		

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	16.09.2024 – 23.09.2024	виконано
2	Розділ 1.	24.09.2024-07.10.2024	виконано
3	Розділ 2.	08.10.2024 – 15.10.2024	виконано
4	Розділ 3.	16.10.24- 30.10.24	виконано
5	Висновки	31.10.24-04.11.2024	виконано
6	Оформлення (чистовий варіант)	05.11.2024 – 19.11.2024	виконано
7	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) науковому керівнику для відгуку (за 14 днів до захисту)	20.11.24- 21.11.24	виконано
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024- 22.11.2024	виконано
9	Перевірка кваліфікаційної роботи (проекту) на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	22.11.2024 -25.11.2024	виконано
10	Подання кваліфікаційної роботи (проекту) на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	25.11.2024 - 27.11.2024	виконано

З завданням ознайомлений:

Студент



Ірина МАТЮШЕНКО

Науковий керівник роботи



Олена РОІК

АНОТАЦІЯ

Матюшенко І. Розроблення складу та технології фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему. – Рукопис.

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційну роботу присвячено розробці складу та технології виготовлення фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему. Здійснено вивчення впливу УФ-випромінювання на шкіру, оцінено ризики шкідливого впливу, механізми пошкодження. Обґрунтовано доцільність використання засобів сонцезахисних засобів з використанням фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів. Описано підходи до фармацевтичної розробки, включаючи вибір відповідної лікарської форми, складу препарату, технології виробництва.

Кваліфікаційна робота пропонує комплексне дослідження розробки фармацевтичної композиції з сонцезахисними властивостями у формі крему, від огляду впливу та захисту від УФ -випромінювання до обґрунтування нового засобу з фотозахисними властивостями.

Ключові слова: УФ-випромінювання, фотосенсибілізація, хімічні фільтри, фізичні фільтри, крем

ABSTRACT

Matyushenko I Development of composition and technology of a pharmaceutical composition with photoprotective properties in the form of a cream. - Manuscript.

Qualification thesis on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the development of the composition and manufacturing technology of a pharmaceutical composition with photoprotective properties in the form of a cream. The effect of UV radiation on the skin was studied, the risks of harmful effects and mechanisms of damage were assessed. The expediency of using sunscreens with physical and chemical sunscreen filters is substantiated. Approaches to pharmaceutical development are described, including the selection of an appropriate dosage form, drug composition, and production technology.

The qualification work offers a comprehensive study of the development of a pharmaceutical composition with sunscreen properties in the form of a cream, from a review of exposure and protection against UV radiation to the substantiation of a new product with photoprotective properties.

Key words: UV radiation, photosensitisation, chemical filters, physical filters, cream

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

СЗФ	сонцезахисний фактор
SPF	Sun Protection Factor
ФЗЗ	фотозахисні засоби
УФ	ультрафіолет
БАР	біологічно активна речовина
ПКК	плоскоклітинна карцинома
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
GMP	Good manufacturing practice
СОП	стандартна операційна процедура

ЗМІСТ

ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	11
1.1 Ультрафіолетове випромінювання та меланома: історична перспектива	11
1.2 Фотодерматози – причини виникнення, симптоми захворювання, діагностика	15
1.3 Механізм впливу УФ-опромінення на шкіру	17
1.4 Характеристика фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів	20
1.5 Природні компоненти в сонцезахисних кремах: місцеві формули з сонцезахисним фактором (СЗФ)	30
Висновки до розділу 1	45
РОЗДІЛ 2. РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ З ФОТОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ У ФОРМІ КРЕМУ	46
2.1 Вибори концепції дослідження	46
2.2 Об'єкти дослідження	47
2.3 Методи досліджень	55
Висновки до розділу 2	58
РОЗДІЛ 3. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА КРЕМУ З ФОТОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ	58
3.1 Обґрунтування складу крему з фотозахисними властивостями	58
3.2 Обґрунтування вибору технології крему з фотозахисними властивостями	66
3.3 Аналіз ризиків для якості розробленої модельної композиції у формі крему	71
Висновки до розділу 3	75
ВИСНОВКИ	76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	77
ДОДАТКИ	86

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Розробка складу та технології фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему є надзвичайно актуальною та має велике значення в умовах сучасної медицини і косметології.

Виробництво сонцезахисних засобів є одним із пріоритетних напрямків парфумерно-косметичної галузі, що дає змогу покращити якість життя, та значно знизити рівень захворювань, пов'язаних з шкідливим впливом сонячного випромінювання. Зростаючий інтерес до здоров'я шкіри та профілактики шкірних захворювань, зокрема раку шкіри, обумовлює важливість просвітницької роботи серед населення. Дослідження й розробка нових фотозахисних засобів допомагають підвищити обізнаність про необхідність захисту від УФ-випромінювання і зменшити ризик розвитку шкірних захворювань у майбутньому. Сучасні наукові досягнення в галузі косметики і фармацевтики дозволяють створювати нові формули з високою ефективністю та низькими побічними ефектами. Актуальним є використання фізичних фільтрів, таких як оксид цинку та діоксид титану, які забезпечують широкий спектр захисту від УФ-променів та органічних фільтрів, які мають більш високий рівень поглинання УФ-випромінювання та відрізняються легкістю нанесення.

Відомо, що надлишок УФ випромінювання чинить пошкоджуючу дію на клітини дерми та епідермісу, спричиняючи утворення вільних радикалів, які підвищують ризик розвитку меланоми.

В зв'язку з цим, введення в ФЗС речовин рослинного походження, що володіють антиоксидантними, протизапальними та антимеланомними властивостями, видається важливим.

Мета: розробити склад та технологію фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему, що містить комбінації синтетичних УФ фільтрів та БАР рослинного походження.

Завдання дослідження:

1. Провести літературний огляд щодо впливу УФ випромінювання на шкіру та обґрунтувати ризики виникнення фотодерматозів.

2. Розглянути характеристики фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів та природних компонентів, що входять до складу сонцезахисних засобів.

3. Розробити оптимальний склад та обґрунтувати технологію приготування фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему;

4. Підібрати оптимальне технологічне обладнання та провести аналіз ризиків для якості розробленого модельного сонцезахисного засобу.

Об'єкти дослідження: основа - крем, активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини.

Предмет дослідження: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології та дослідження крему з фотозахисними властивостями.

Методи дослідження. Для досягнення мети під час дослідження були використані: бібліографічний метод, метод інформаційного пошуку, експериментальне дослідження компонентів та оптимального складу продукту, метод системного підходу, а також узагальнення та аналізу.

Практична цінність результатів полягає в розробці складу фотозахисного засобу у формі крему, який може бути використаний для промислового виробництва й розширити асортимент засобів захисту від сонячного опромінення.

Елементи наукової новизни. Обґрунтовано оптимальний склад фотозахисного засобу, що містить комбінацію фізичних та хімічних фільтрів Tinosorb S Lite Aqua та Z-cote та БАР рослинного походження. Розроблено технологічні стадії виробництва.

Публікації. Результати досліджень опубліковано у:

1. Роїк О.М., Мінська А. А., Матюшенко І. С. (2024) Маркетингове дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку антигеморагічних

лікарських засобів, Health & Education, (3) , 119-121, DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.13>,

2. XII Міжнародна науково-практична конференція «EUROPEAN CONGRESS OF SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS», 2-4.12.2024, Барселона, Іспанія, Розробка складу та технології фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему, Роїк О. М., Матюшенко І.С., Стадник А. В.

Структура та обсяг роботи: кваліфікаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, переліку джерел посилання із 79 найменувань. Робота викладена на 86 сторінках друкованого тексту, містить 9 таблиць та 27 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Ультрафіолетове випромінювання та меланома: історична перспектива

Людство століттями захищалося від сонця та його впливу, але лише в середині минулого століття австрієць Франц Грайтер, американець Бенджамін Грін і француз Ежен Шуеллер розробили сучасний сонцезахисний крем. У той час як Schueller випустив «Ambre Solaire» у 1936 році, продукти Greiter та Green стали комерційно доступними у 1946 та 1956 роках відповідно.

Протягом наступних десятиліть значні досягнення в біології шкіри, фотобіології та епідеміології раку шкіри привели до кращого розуміння ролі різних довжин хвиль у фотоканцерогенезі, фотостарінні та фотодерматозах. Одним з важливих відкриттів стало те, що як UVB, так і UVA промені можуть пошкодити шкіру людини, і, як наслідок, промисловість почала стрімко розробляти сонцезахисні засоби широкого спектру дії, які забезпечують захист від UVB та UVA випромінювання.

Сонцезахисні засоби спочатку були розроблені для захисту від сонячних опіків, тобто гострого пошкодження в результаті впливу сонячного світла. Коли зв'язок між впливом сонця та раком шкіри став зрозумілим, використання сонцезахисного крему також стало важливою частиною загальної стратегії профілактики раку шкіри, яка також включає пошук тінистих місць, носіння фотозахисного одягу, капелюхів із широкими полями та сонцезахисних окулярів. Важливість використання сонцезахисного крему для профілактики раку шкіри, особливо плоскоклітинного раку, є беззаперечною, про що свідчить безліч досліджень [2-6].

Витрати на охорону здоров'я на лікування раку шкіри непропорційно високі у багатьох білих популяціях, але їх можна зменшити шляхом пропаганди дотримання сонцезахисної поведінки. У популяціях переважно зі світлою шкірою, які живуть у місцях із високим сонячним освітленням, витрати на

лікування раку шкіри становлять значний фінансовий тягар для системи охорони здоров'я. Злоякісна меланома шкіри є найбільш смертоносним раком шкіри, щороку спричиняє понад 8000 смертей у Сполучених Штатах [7] і понад 1200 смертей в Австралії [8]. Незважаючи на те, що вони рідко призводять до летального результату, велика кількість базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (СКК) у цих популяціях призводить до того, що на ці види раку витрачається непропорційно більше ресурсів, ніж на будь-які інші [9]. У Сполучених Штатах лікування раку шкіри коштує приблизно 2 мільярди доларів щороку. Крім того, вартість інших захворювань шкіри, пов'язаних із сонцем, таких як актинічний кератоз (АК), поширеність яких коливається від 6% до 25% у Сполученому Королівстві та США до 40–60% в Австралії [10], і є одним із найсильніших провісників раку шкіри. Управління АК спричиняє додаткові витрати на охорону здоров'я в Сполучених Штатах на 1,2 мільярда доларів США.

До початку 1980-х років не було єдиної думки про те, що сонячний вплив сонця є основною екологічною причиною меланоми. На відміну від плоскоклітинної карциноми (ПКК) та її попередників (актинічного кератозу), які розвиваються на хронічно опромінених ділянках тіла і вже давно пов'язані з кумулятивним впливом сонячного світла впродовж життя [11], меланоми вважалися скоріше генетичного походження або спричинені іншими факторами, окрім УФ-випромінювання, оскільки вона розвивається переважно серед людей з блідою шкірою, блакитними або карими очима, світлим або рудим волоссям та численними невусами на зазвичай захищених від сонця поверхнях тіла [12, 13].

Зменшення широти проживання є маркером поступового збільшення хронічного впливу сонця. Дослідження 1970-х років пов'язували старіння і зменшення географічної широти проживання зі збільшенням захворюваності на всі види раку шкіри [14, 15]. Однак, якщо для немеланомного раку шкіри градієнт широти градієнт був сильним то для меланоми цей градієнт був менш вираженим.

Більше того, хоча градієнт з півночі на південь існував у США та Австралії, в Європі захворюваність на меланому слідувала за градієнтом з півдня на північ, що паралельно зростанню чутливості до сонця від середземноморських до північних популяцій. Ці спостереження привели до гіпотези, що рак шкіри пов'язаний з кумулятивним впливом сонця впродовж життя, тоді як меланоми скоріше пов'язані з епізодичним сонячним опроміненням осіб, які проводили більшу частину свого часу в приміщенні. Нові дослідження підтвердили цю гіпотезу: у Норвегії та Швеції ризик розвитку меланоми виявився найвищим серед осіб, які часто подорожують до країни південних широт; австралійське дослідження, яке розрізняло хронічну (наприклад, під час окупації) та під час роботи) та переривчастим (наприклад, сонячні ванни, заняття спортом на свіжому повітрі) сонячним впливом показало, що вищий ризик поверхневого розповсюдження меланоми скоріше пов'язаний з останнім типом, але не з першим типом впливу; і, нарешті, онкологічні реєстри показали що у всіх світлошкірих популяціях зростання захворюваності на меланому була вищою на захищених від сонця ділянках (тулуб у чоловіків і нижні кінцівки у жінок), ніж на відкритих для сонця ділянках, таких як голова і шия [16].

Епідеміологічні дослідження (включаючи дослідження «випадок-контроль» та когортні дослідження) та їх мета-аналізи задокументували підвищений ризик розвитку меланоми, пов'язаний з використанням солярію, особливо, коли використання починається в підлітковому або в молодому віці. У жінок норвезької популяції які відвідували солярій з ультрафіолетовим випромінюванням з метою отримання засмаги, діагноз меланома був поставлений в середньому на 2 роки раніше [17]. Користувачі солярію без сонячних опіків, мають найвищий ризик, пов'язаний з використанням солярію, що вказує на ризик необмеженого використання солярію за відсутності сонячних опіків [18]. Так, з 1995 по 2005 роки в Ісландії, північній країні де яскраве сонце буває рідко, спостерігалася епідемія меланоми. Цю епідемію пов'язують із надмірним використанням соляріїв [19]. У молодих жінок епідемія в основному стосувалася меланоми що виникала на тулубі, оскільки в апаратах для засмаги

тулуб є зоною найбільшого впливу, що піддається дії ультрафіолету. Аналогічно, в країнах, де тенденція використання соляріїв є поширеною, захворюваність на меланому шкіри тулуба у жінок зросла більш стрімко, ніж на інших ділянках тіла [20].

На прохання Європейської Комісії Науковий комітет з питань охорони здоров'я [21], навколишнього середовища та нових ризиків проаналізував останні дані, щоб оновити Висновок Наукового комітету з питань споживчих товарів 2006 року про біологічний вплив ультрафіолетового випромінювання (УФВ) на здоров'я, зокрема солярії в косметичних цілях. Термін «солярій» відноситься до всіх типів пристроїв для ультрафіолетової засмаги, що використовуються в косметичних цілях. УФ-випромінювання, включаючи УФ-випромінювання, що випромінюється соляріями, є повноцінним канцерогеном, оскільки воно діє як ініціатор і як промотор канцерогенів. На основі наявних наукових доказів, Комітет робить висновок, що існують переконливі докази того, що вплив ультрафіолетового випромінювання, в тому числі випромінювання соляріїв, викликає шкірну меланому і плоскоклітинний рак, плоскоклітинну карциному в будь-якому віці, і що ризик розвитку раку вищий, коли перший вплив відбувається в молодому віці. Існують також помірні докази того, що вплив ультрафіолету, в тому числі випромінюваного солярієм, також підвищує ризик розвитку базальноклітинної карциноми та меланоми очей.

Позитивні наслідки використання солярію, такі як вироблення вітаміну D, не переважають над негативними ефектами, що виникають під час відвідування солярію. Немає необхідності використовувати солярій для індукції вироблення вітаміну D, оскільки альтернативні джерела вітаміну D є легкодоступними.

Не існує порогового рівня ультрафіолетового опромінення та дози ультрафіолету для індукції раку шкіри. Отже, не існує безпечної межі для впливу УФ-випромінювання від соляріїв [21].

1.2 Фотодерматози – причини виникнення, симптоми захворювання, діагностика.

Світлочутливість відноситься до різних симптомів, захворювань і станів (фотодерматозів), спричинених або загострених впливом сонячного світла [22]. Вони класифікуються за п'ятьма категоріями: первинний фотодерматоз, екзогенний фотодерматоз, фотодерматози, що посилюються, метаболічний фотодерматоз і генетичний фотодерматоз.

Фотопошкодження шкіри є насамперед результатом хронічного запалення, імуносупресії та фотоканцерогенезу (рис. 1.1)

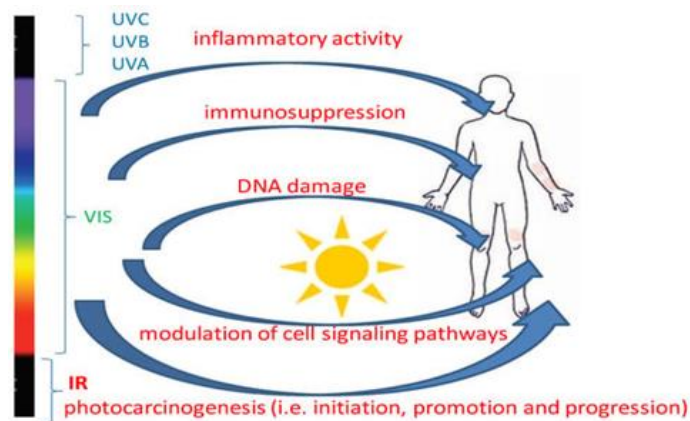


Рисунок 1.1 Фактори, що сприяють фотоушкодження шкіри

Фотодерматози є періодично рецидивуючими шкірними захворюваннями, обумовлені підвищеною чутливістю до сонячного світла. Запальний процес, який провокує серйозні структурні зміни епідермісу, можуть викликати і відбиті сонячні промені.

Неадекватну реакцію шкіри на вплив ультрафіолету стимулюють світлові сенсibilізатори - біологічно активні речовини, розташовані в шкірних покривах, які активують вільні радикали. Вплив сонячного випромінювання провокує їх вивільнення і реагування з антигенами, його результатом є такі ефекти:

- фото-травматичний - після тривалого перебування під прямими променями сонця на шкірі виникає опік;

- фото-токсичний - безконтрольне застосування фармакологічних засобів спричиняє появу гіперемії, набрякості та пухирів;
- фото-алергічний - характеризується дрібним шорстким висипом.

Розвитку фотодерматозів сприяє спадкова схильність, хронічні захворювання травних і ендокринних органів, авітаміноз, імунодефіцит, схильність до алергічних реакцій.

Фотодерматози — це група захворювань шкіри, які виникають внаслідок впливу ультрафіолетового (УФ) випромінювання або видимого світла. Основні типи фотодерматозів включають:

- Первинні або аутоімунні фотодерматози;
- Поліморфне світлове висипання [23].
- Ювенільне весняне висипання
- Актинічний фолікуліт
- Актинічний пруриго [24].
- Сонячна кропив'янка [25].
- Хронічний актинічний/фоточутливий дерматит[26].
- Гідроа вакциноподібна (асоційована з вірусом Епштейна-Барра)[27].

Екзогенні або медикаментозні/хімічні фотодерматози [28][29].

Медикаментозна фоточутливість: поширеними фотосенсибілізуючими препаратами є тіазиди, тетрацикліни, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), фенотіазини, вориконазол, хінін, вемурафеніб та багато інших[28].

Фотоконтактний дерматит: через фототоксичні хімічні речовини, такі як псоралени в рослинах, овочах, фруктах; ароматизатори в косметичі; сонцезахисні хімічні речовини; барвники та дезінфікуючі засоби [30].

Псевдопорфірія: індукована ліками та/або нирковою недостатністю [31].

Причини появи фотодерматозів

Вважається, що під впливом сонячного світла в шкірі маніфестують реакції підвищеної чутливості до одного або кількох шкірних антигенів, проте самі антигени досі не виявлені. Припускають генетичну схильність до фотодерматозів.

Ультрафіолетовий вплив викликає різні види реакції в організмі:

фототравматична реакція - опіки, що виникають унаслідок тривалого перебування під прямими сонячними променями;

фототоксична і фотоалергічна реакції - реакція, що виникає на шкірі у відповідь на застосування деяких лікарських препаратів або контакт із хімічними агентами, а також контакт із деякими рослинами.

Фотодерматози можуть бути спричинені патологіями щитоподібної залози, хворобами печінки, порушеннями обміну речовин, зниженням імунітету, нестачею певних вітамінів і мікроелементів, алергією в анамнезі.

1.3 Механізм впливу УФ-опромінення на шкіру

Сонячне світло складається з безперервного спектру електромагнітного випромінювання, яке поділяється на три основні області довжин хвиль (рис. 1.2): ультрафіолетове (УФ), видиме та інфрачервоне

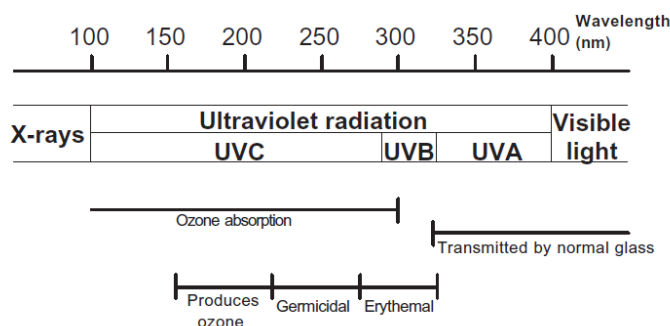


Рисунок 1.2 Спектр ультрафіолетового випромінювання та його хімічні, фізичні та біологічні ефекти.

Ультрафіолетове випромінювання включає довжини хвиль від 200 до 400 нм, діапазон довжин хвиль трохи коротший, ніж у видимого світла (400–700 нм). УФ-випромінювання далі поділяється на три частини, кожна з яких має різні біологічні ефекти: UVA (320–400 нм), UVB (280–320 нм) і UVC (200–280 нм). Озоновий шар стратосфери ефективно блокує потрапляння ультрафіолету на поверхню Землі, хоча випадкове опромінення може статися через штучні джерела, наприклад бактерицидні лампи. УФА- та УФ-випромінювання досягає поверхні Землі в кількостях, достатніх для того, щоб мати важливі біологічні наслідки для шкіри та очей. Довжини хвиль в області UVB сонячного спектру поглинаються шкірою, викликаючи еритему, опіки та, зрештою, рак шкіри. Хоча UVA є основним компонентом сонячного ультрафіолетового випромінювання, якому ми піддаємося, вважається, що воно є слабо канцерогенним і викликає старіння та зморшки на шкірі.

Клінічні аспекти стану шкіри людини після гострого УФ-опромінення опромінення включають сонячні опіки та імуномодуляцію (рис. 1.3).

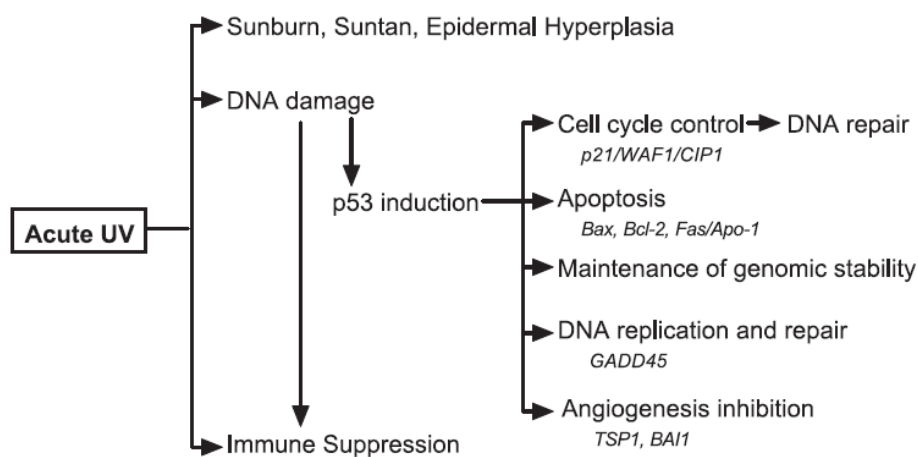


Рисунок 1.3 Вплив гострого УФ-опромінення на шкіру

Білок p53, зупинка клітинного циклу та апоптоз.

Незважаючи на здатність людських клітин відновлювати пошкодження ДНК, спричинені ультрафіолетовим випромінюванням, деякі пошкодження залишаються. Клітини шкіри містять механізми, які запобігають такому

пошкодженню ДНК не призвести до канцерогенезу шкіри. Один з цих механізмів є зупинка росту з подальшою репарацією ДНК, а інший - загибель клітин шляхом апоптозу. Обидва ці механізми запобігають передачу мутацій дочірнім клітинам, що може призвести до трансформації та канцерогенезу. Білок p53 відіграє важливу роль в обох цих механізмах.

Після пошкодження ДНК гострим ультрафіолетовим опроміненням транскрипція p53 підвищується, і білок p53 активується шляхом фосфорилування серину 15 і серину 20. Накопичення активованого білка p53 індукує зупинку клітинного циклу на фазі G1, що дозволяє відновити пошкодження ДНК до її реплікації в S-фазі. У цьому шляху було відкрито p21/WAF1/CIP1 як інгібітор Cdk-активуючої кінάзи (CDK), індукція якої пов'язана з експресією p53. p21/WAF1/CIP1 інактивує комплекс Cdk-активуючої кінάзи шляхом конкурентного утворення комплексу з CDK, таким чином приводячи клітину до зупинки G1.

Якщо пошкодження ДНК, спричинені ультрафіолетовим опроміненням, занадто серйозні і не піддаються відновленню, активуються апоптотичні шляхи для знищення пошкоджених клітин. p53 також відіграє провідну роль в апоптичних шляхах. Як трансактиватор транскрипції, білок p53 може індукувати апоптоз, регулюючи експресію генів, що сприяють апоптозу, таких як Bax, Fas/Apo-1, або знижуючи експресію генів, що пригнічують апоптоз, таких як Bcl-2 [32]. Крім того, білок p53 дикого типу може активувати ген Fas шляхом зв'язування з сайтом активації транскрипції всередині гена Fas, а також з його промоторною ділянкою. Нещодавні дослідження показали, що взаємодія Fas/Fas-L є важливими для індукції клітин сонячних опіків в опроміненій ультрафіолетом шкірі мишей. Білок p53 також сприяє підтримці геномної стабільності, сприяє правильній реплікації ДНК та репарації ДНК через ген GADD4, а також інгібує ангіогенез через гени TSP1 та BAI1, що є критичним фактором у прогресуванні до злоякісності. Таким чином, білок p53 відіграє

ключову роль у захисті геному, клітин і тканин шкіри тканин від ультрафіолетового опромінення [33].

1.4 Характеристика фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів

Ключовими компонентами сонцезахисних засобів є ультрафіолетові фільтри. Їхнє завдання - допомогти скоротити кількість ультрафіолетових (УФ) променів, що потрапляють на шкіру.

Вони зазвичай поділяються на дві основні категорії:

- синтетичні чи органічні фільтри, які поглинають ультрафіолетове світло;
- мінеральні або неорганічні фільтри, такі як діоксид титану, які в основному відбивають ультрафіолетове світло.

Оскільки різні УФ-фільтри мають тенденцію бути ефективними проти УФ-хвиль різної довжини, більшість сонцезахисних засобів включають фільтри як УФА, так УФВ. Це означає, що вони забезпечують широкий спектр захисту у всьому діапазоні ультрафіолетових променів

У використанні сонцезахисних засобів зручно спиратися на ультрафіолетовий індекс (UV index, далі - UVI). UVI обчислюється з використанням еталонного спектра дії (2), що викликає УФ-індуковану еритему (почервоніння) на шкірі людини. Обчислюється він на плоскій горизонтальній поверхні згідно формули (рис. 1.4).

$$I_{UV} = k_{er} \cdot \int_{250 \text{ nm}}^{400 \text{ nm}} E_{\lambda} \cdot s_{er}(\lambda) d\lambda$$

Рисунок 1.4 Формула розрахунку УФ-фільтра

де E_λ - сонячне спектральне випромінювання, виражене Вт/(м²·нм) на довжині хвилі λ , а $d\lambda$ - інтервал довжин хвиль, що використовується при підсумовуванні. $ser(\lambda)$ - спектр дії еритеми, а ker - постійна, що дорівнює 40 м²/Вт. Нюанс у тому, що почервоніння переважно викликають UVB промені, тоді як дія А-променів залишається поза оцінкою UVI. UVI відображається в будь-якому прогнозі погоди, є спеціальні мобільні програми для його відстеження, а ВООЗ рекомендує користуватися сонцезахисними засобами, починаючи з UVI 3.

Принцип захисту шкіри від сонця будується на двох реакціях: відобразити сонячні промені, або трансформувати їх у нешкідливу форму енергії, наприклад, тепло. За першим принципом працюють фізичні УФ-фільтри, їх ще називають мінеральні чи неорганічні, за другим – хімічні чи органічні.

Фізичні УФ-фільтри

До фізичних сонцезахисних фільтрів відносяться діоксид титану (Titanium Dioxide) та оксид цинку (Zinc Oxide). Механізм їх дії полягає у здатності заломлювати ультрафіолет від поверхні шкіри та захищати її від отримання сонячного опіку. При нанесенні вони не вбираються в шкіру, а лише створюють на поверхні епідермісу свого роду захисний екран, який за принципом дзеркала відштовхує UVB-промені. Класичний приклад: ніс, що згорів знизу у альпіністів, винуватець — відбите від білого снігу сонце. Оксид цинку покриває весь спектр УФ-випромінювання UVB і UVA від 280 до 400 нм, діоксид титану трохи менше від 280 до 380 нм. Щоб нівелювати білизну фізичних фільтрів, їх можуть подрібнювати до мікро- або нано-розміру, а також «запаковувати» в силікон [34].

Цинк і титан мають схожі між собою властивості: вони здатні відбивати сонячні промені і буквально позбавляють їх здатності пошкоджувати клітини шкіри. Мінеральні фільтри є гіпоалергенними і вважаються найбільш безпечними, тому рекомендовані лікарями-дерматологами для захисту чутливої, роздратованої та дитячої шкіри. Ще один незаперечний плюс фізичних фільтрів

– це те, що вони не руйнуються під впливом ультрафіолету, тому довше зберігають свою фотостабільність (здатність відбивати сонячні промені від шкіри) [35].

З недоліків використання сонцезахисних засобів на основі фізичних фільтрів можна виділити щільну текстуру та білі розлучення на шкірі після нанесення. Так як фізичні фільтри базуються на поверхні епідермісу, легко змиваються водою або стираються одягом. Важливо оновлювати шар сонцезахисного крему на їх основі не рідше, ніж кожні 2 години та після кожного контакту з водою. Також засоби з фізичними фільтрами (великим вмістом діоксиду титану) можуть закупорювати пори та стати причиною висипів на тлі жирної проблемної шкіри.

Види хімічних фільтрів

На відміну від фізичних, органічних фільтрів налічують понад десяток. Варто зазначити, що деякі косметичні бренди розробляють власні сонцезахисні формули. Найбільш поширені та безпечні хімічні фільтри:

Авобензон (Avobenzone) поглинає UVA-промені;

Мексорил (Mexoryl SX захищає від UVB-променів, Mexoryl XL захищає від UVA- та UVB-променів);

Тиносорб (Tinosorb S захищає від UVA-променів та Tinosorb M захищає від UVB-променів);

Октокриклен (Octocrylene) поглинає UVB-промені.

Принцип дії хімічних фільтрів ґрунтується на їх здатності поглинати ультрафіолет та перетворювати його на теплову енергію. Тому засоби на їх основі необхідно наносити за 20 хвилин до виходу на сонце, щоб вони встигли всмоктатися та подіяти.

Перевагою хімічних УФ-фільтрів є те, що вони стабільніші ніж фізичні фільтри (гірше змиваються водою і стираються одягом). Ще один їхня перевага – здатність захищати шкіру як від UVB, так і від UVA-випромінювання.

Хімічні фільтри активуються безпосередньо при взаємодії з UV-випромінюванням, руйнуючи його енергію, при цьому руйнуються самі. Для підтримки їхньої стабільності протягом дня, необхідно регулярно оновлювати шар захисту від сонця. Також існує міф, що хімічні фільтри є шкідливішими для шкіри, але це не так. Сучасні формули санскринів включають лише безпечні компоненти.

SPF – фактор

В основі ефективності сонцезахисних засобів лежать показники т.зв. SPF (Sun Protection Factor) - сонцезахисного фактора. Річ у тім, що в складі косметики з SPF присутні речовини і компоненти, які частково поглинають промені ультрафіолетового спектра, унеможливлуючи отримання опіків. На кожній упаковці з сонцезахисним засобом є цифри, що вказують на ступінь захисту від сонця:

від 2 до 4 SPF - засоби з мінімальним захистом, що нейтралізують від 50% до 75% ультрафіолету;

від 4 до 10 SPF - середній показник захисту і поглинання ультрафіолетових променів (до 85%);

від 10 до 20 SPF - високий ступінь захисту, нейтралізує до 95% променів УФ спектра;

від 20 до 30 SPF - інтенсивний захист від сонячного випромінювання, що не пропускає 97% ультрафіолету;

50 SPF - ідеальний сонцезахисний фільтр, що дає максимальний захист 99,5%.

Крім ступеня фільтрації сонячних променів цифри SPF вказують на безпечний час перебування на сонці. Він може становити від півгодини до кількох годин. При цьому, чим вищий показник сонцезахисного фактора, тим довше можна засмагати без наслідків. Захисні засоби не працюють від

одноразового застосування весь день і вимагають повторного нанесення через певний час. Також необхідно враховувати, що під час купання в морі вони легко змиваються і теж потребують оновлення.

Одним із визначальних чинників є персональний фототип шкіри, що визначає схильність людини до обгорання на сонці:

Тип 1. Дуже світла шкіра і волосся. Класичний тип скандинавів, більшу частину життя позбавлених сонячного тепла. Для захисту необхідні засоби з SPF щонайменше 20-30 за максимального часу сонячних ванн до 10 хвилин;

Тип 2. Світлошкірі світловолосі жителі середньої смуги. Рекомендована сонцезахисна косметика з SPF від 15 до 30. Граничний час безпечного перебування на сонці - 15 хвилин;

Тип 3. Світлошкірі жителі середньої смуги, русяві та шатени. Найпоширеніший тип шкіри в помірно-континентальному кліматі. Ефективний захист на сонці з SPF від 10 до 20. Можна засмагати сеансами по 20 хвилин;

Тип 4. Смаглява шкіра і темне волосся. Найстійкіший до сонця фототип у наших краях. Досить використання мінімального захисту засобами з SPF від 2 до 10. Безпечний час на пляжі - 30 хвилин.

Сучасні сонцезахисні продукти все частіше поєднують сумарну комбінацію хімічних і фізичних фільтрів для максимального захисту шкіри від сонячних променів типу А і В.

До складу крему та інших сонцезахисних засобів входять фізичні та хімічні фактори захисту від ультрафіолетового виромінювання. Найпоширеніші фізичні - оксид цинку і двоокис титану. Вони утворюють на шкірі захисну плівку, яка відбиває промені. Молекули титану і цинку не провокують розвиток ракових захворювань: вони досить великі за розміром і не можуть проникнути в шкіру. До того ж, вони не викликають алергію, тому найчастіше використовуються в дитячих захисних засобах.

Традиційно, фізичні фільтри вважаються більш безпечними, вони краще вивчені та механізм їхньої дії зрозумілий. Вони не дуже комфортні у використанні, креми тільки на фізичних фільтрах «важкуваті», під час нанесення

складніше розмазуються. Тому найкраще, якщо в засобі присутні і хімічні, і фізичні фільтри. Комбінація різних фільтрів забезпечує більш надійний захист, вони підтримують і стабілізують один одного у формулі.

Фізичні або неорганічні сонцезахисні фільтри залишаються на поверхні шкіри та створюють захисний екран, який відбиває сонячні промені. Ці фільтри не токсичні, вони не накопичуються в шкірі і не є алергенами. Їх дозволено використовувати в дитячій сонцезахисній косметичці навіть для найменших.

До фізичних фільтрів відносять - діоксид титану та оксид цинку. Діоксид титану здатний відбивати тільки промені типу В, тобто ті, від яких ми згораємо на пляжі. Оксид цинку захищає від двох типів випромінювання А і В.

Спочатку головною проблемою фізичних фільтрів була їхня непрозорість. Вони роблять крем дуже щільним, залишають на шкірі білий слід, а на обличчі - «маску». Такі властивості мають звичайні мікронізовані оксид цинку і діоксидтитан. Їх використовують у сонцезахисній косметичці для ефективного відбиття ультрафіолету, але ці фільтри дають щільну текстуру та ефект вищезгаданої білої маски.

У сучасній косметології цю проблему вирішили ще більшою мікронізацією частинок і спеціальними покриттями. Якщо фізичні фільтри-порошки стають дрібнішими, то не залишають білого сліду, при цьому зберігаючи сонцезахисні властивості. Проте, дуже дрібні частинки можуть стати фотокаталізаторами, здатними ініціювати хімічні реакції. Для запобігання цьому на частинки наносять спеціальне покриття. На додаток до наявних розроблено УФ-фільтри на основі церію, які демонструють багатообіцяючу ефективність.

Однак вплив наночастинок ще не до кінця вивчений і є ймовірність, що вони можуть проникати через роговий шар шкіри в кровотік. Чи так це, і які можуть бути наслідки для організму, науково обґрунтованої відповіді ще немає, проте для дитячої та чутливої шкіри фільтри з наночастинками не рекомендують. Тому під час вибору сонцезахисного інгредієнта необхідно звертати увагу на розмір частинок, який має бути більше 100 нм і більше.

Важливо підкреслити, що високий показник SPF не завжди є індикатором пропорційно високого ступеня захисту, оскільки він залежить не тільки від концентрації та складу УФ-фільтрів, а й від основи продукту та способу його застосування.

Ідеальний сонцезахисний крем має відповідати низці ключових вимог, щоб забезпечити не тільки високий ступінь захисту від УФ-променів, а й комфорт під час використання. По-перше, він повинен добре переноситися шкірою, не викликати подразнення або неприємних відчуттів, навіть якщо шкіра чутлива.

По-друге, він має володіти приємними споживчими властивостями: бути непомітним на шкірі, зволожувати шкіру і не залишати відчуття тяжкості або липкості.

Широта УФ-покриття вказує на здатність препарату захищати шкіру від широкого спектра УФ-випромінювання, включно з УФ-А і УФ-В.

Сонцезахисний крем має бути нетоксичним, оскільки його наносять на великі ділянки шкіри, і його компоненти не повинні проникати в організм. Фотостабільність також є критично важливою, щоб уникнути небажаних фотохімічних реакцій, які можуть призвести до утворення потенційно небезпечних речовин.

Водостійкість дає змогу йому зберігати свої захисні властивості навіть під час контакту з водою, що особливо актуально під час купання або інтенсивного потовиділення.

Наразі на сучасному ринку сонцезахисної косметики існують безпечні фізичні сонцезахисні фільтри нового покоління. Це Enhanse U-S і Effective U-T, а також сонцезахисний фільтр на основі оксиду цинку Z-cote.

Effective U-T (на основі діоксиду титану) і Enhanse U-S (на основі діоксиду титану та оксиду цинку) - фільтри нового покоління, створені іспанською компанією ADP. Це дуже дрібні частинки діоксиду титану та оксиду цинку особливим чином оброблені двоокисом кремнію. Ці фільтри дають ступінь захисту 50 SPF при концентрації введення 15 %. Вони не «забілюють» шкіру, адже для щоденних кремів з невисоким ступенем захисту буде достатньо ввести

всього 5% цих компонентів. І не варто боятися дрібного розміру частинок, адже вони прикріплені до більших, що якраз забезпечує прозорість, але виключає ймовірність проникнення частинок через шкіру в роговий шар. Обидва фільтри мають сертифікацію Cosmos і дозволені для створення органічної та натуральної косметики.

Z cote являє собою нічим не покритий мікронізований цинк. Його частинки досить малі, щоб не залишати білий слід на шкірі, проте не переходять позначку нано. Особливістю Z-cote є водорозчинна форма. Це означає, що він легко розчиняється у водній фазі крему і тим самим дає нам змогу зробити олійну фазу мінімальною, щоб не забивати пори і не провокувати зайву жирність шкіри. Креми з цим компонентом виходять легкі та повітряні. Але його водорозчинна форма не означає що його не можна застосовувати в жирній фазі. Z-cote так само можна диспергувати в оліях і/або емолентах.

Діоксид титану й оксид цинку рекомендують використовувати в парі для збалансованого захисту. Рекомендоване технологами співвідношення: 1 частина діоксиду титану - 2,5 частини оксиду цинку.

Більшу частину фільтрів диспергують у жирній фазі перед нагріванням, до того ж сама жирна фаза має бути доволі значною - близько 20 %, у ній мають бути тільки стабільні олії, що не окислюються на сонці, а краще взагалі замінити їх поєднанням емолентів середньої та високої розтікаємості.

Оскільки креми з фізичними фільтрами залишаються на поверхні шкіри, то робити велику активну фазу немає сенсу: достатньо додати зволожувач і антиоксидант, наприклад вітамін Е. Не варто перевантажувати крем екстрактами, гідролізатами тощо. Також під час виготовлення косметики з фізичними фільтрами треба враховувати, що оксид цинку сильно підвищує рН готового крему, тому рекомендується підкислити водну фазу. Для цього можна брати гідролати (рН який коливається від 3.0 до 4.5) або додавати у водну фазу кислотну форму вітаміну С (Ascorbic DGA). Вітамін С у сонцезахисній косметичці виступає додатковим антиоксидантом і може працювати в парі з вітаміном Е.

Хімічні (або їх ще називають органічні) фільтри не відбивають, а поглинають ультрафіолетове випромінювання. Це різні сполуки, які проникають у шкіру. Причому діяти такі сонцезахисні засоби починають через 20-30 хвилин після нанесення. А значить і наносити їх потрібно хвилин за 20 до того моменту, як ви вийдете на відкрите сонце. Фільтри нових поколінь дозволені навіть для використання в дитячій косметичці.

Сонцезахисний крем із хімічними фільтрами рекомендується оновлювати через дві години після нанесення. Попередній шар необхідно змивати або знімати вологими серветками. Такий час зумовлений тим, що хімічні фільтри з часом розкладаються і вже не виконують свою функцію.

Існують хімічні фільтри, які поглинають тільки промені типу А або В, а є універсальні фільтри, які захищають шкіру від обох типів випромінювання.

Світові хімічні гіганти щороку випускають нові вдосконалені хімічні фільтри (або суміші фільтрів разом із полімерами) для полегшення створення сонцезахисної косметики. Швейцарська компанія DSM випускає лінійку фільтрів Parsol, німецький BASF постійно розширює асортимент двох лінійок Tinosorb і Uvinul. Також на ринку користуються популярністю фільтри від компанії Symrise, які випустили лінійку Heliopan. Склади всіх цих фільтрів можуть бути подібні або навіть однакові, або відрізнятися додатковим компонентом у складі самого фільтра.

Сонцезахисні фільтри Uvinul A Plus B є універсальними фільтрами. Він розчинний в оліях і емолентах, створює самоемульгуючу основу і з ним дуже легко створювати надійні сонцезахисні засоби. 20 % Uvinul A Plus надає SPF 34. Цей фільтр можна використовувати як для створення косметики для шкіри, так і захисних засобів для волосся, адже волосся теж піддається руйнівному впливу УФ-променів. Однак цей фільтр може залишати відчуття жирності. Він чудово підходить для створення захисної косметики для тіла і для сухої шкіри.

Сонцезахисний фільтр Tinosorb S Lite aqua дає легшу нежирну структуру і його легко можна використовувати для захисту від сонячного випромінювання для комбінованої та жирної шкіри. Це теж фільтр широкого спектра, який

поглинає всі типи випромінювання. Його особливістю є розчинність як у водній, так і жирній фазі. Крім того, Тіносорб S поглинає широкий спектр УФ-променів. Ця речовина також підвищує стабільність інших фільтрів, роблячи формулу ще надійнішою.

Для створення щоденного денного крему для обличчя з мінімальним захистом необхідно вводити Tinosorb S Lite aqua у концентрації 3-5 %. Рецептуру можна посилити антиоксидантами, добре підійдуть гамма орізанол, вітамін Е (в концентрації 1%), вітамін С.

Для розробки сонцезахисного крему під час тривалого перебування на свіжому повітрі, технологи рекомендують поєднувати фізичні та хімічні фільтри для більш збалансованого захисту. Проте, необхідно знати, що СПФ не сумуються. Тобто, якщо створити крем до складу якого ввести 20 % Uvinul A Plus B і 5 % Enhance US, то SPF готового крему буде близько 34.

Найбільш популярні УФ фільтри, які виробляються світовими виробниками, розділені на дві групи (хімічні та фізичні) та за ступенем їхнього захисту, представлені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 УФ-фільтри за ступенем захисту

Захист від UVA	Захист від UVB	Захист від UVA\UVB
<i>Хімічні фільтри</i>		
Parsol 1789 (DSM) Uvinul A plus (BASF)	Parsol HMS (DSM) Parsol 340 (DSM) Uvinul MC 80 (BASF) Uvinul T 150 (BASF)	Parsol Max (DSM) Parsol Shield (DSM) Tinosorb A2B (BASF) Tinosorb S Aqua Lite (BASF) Unival A+B (BASF) Unival Easy (BASF) Enhance U-S (ADP) Z-cote (BASF)
<i>Фізичні фільтри</i>		

Продовження таблиці 1.1

	Effective U-T (ADP)	Enhance U-S (ADP)
	Enhance U-T (ADP) Parsol TX (DSM)	Pasol ZX (ADP) Z-cote (BASF)

Крім того, важливим є додавання антиоксидантів до складу засобів з SPF, їх теж може бути декілька: токоферол, екстракт зеленого чаю, вітамін С, екстракт розмарину, зеленого чаю, ресвератрол, вітамін С, екстракт розмарину тощо. В останні роки стрімко збільшується попит на косметичні продукти, що містять у своєму складі компоненти натурального походження (емоменти, плівкоутворювачі, загусники, консерванти, барвники тощо).

При цьому косметичні вироби повинні містити у своєму складі речовини, що володіють різними функціональними властивостями (антиоксидантна активність, скорочення зморшок, стимуляція синтезу колагену тощо). Особливу увагу на сьогоднішній день приділяють косметичним засобам, що містять у своєму складі антиоксиданти, що сприяють захисту клітин шкіри від окислювального стресу, негативного впливу УФ-випромінювання, а, отже, і від передчасного старіння.

Одним із найбільш перспективних джерел природних антиоксидантів є ресвератрол, який міститься в плодах (шкірка) винограду культурного (*Vitis vinifera*, сімейства *Vitaceae*). У значній кількості ресвератрол міститься і в червоному вині (у середньому 0,2-5,8 мг/л), тоді як у білому його значно менше - 0,05- 1,8 мг/л. У природі ця біологічно активна сполука присутня як у вільному, так і в глікозильованому вигляді.

Встановлено, що ресвератрол забезпечує захист основних компонентів клітин від руйнівного впливу вільних радикалів завдяки вираженим антиоксидантним властивостям.

1.5 Природні компоненти в сонцезахисних кремах: місцеві формули з сонцезахисним фактором (SPF)

Вплив сонячного світла має життєво важливе значення для перетворення 7-дегідрохолестеролу в превітамін D3 у шкірі людини. Зменшення шкірного вироблення вітаміну D3 пояснюється ефективністю УФ-випромінювання, наприклад пігментацією шкіри, застосуванням сонцезахисного крему, часом доби, сезоном, широтою, висотою над рівнем моря та забрудненням повітря [36]. Хронічний вплив ультрафіолетового опромінення призводить до імуносупресії, фотостаріння та канцерогенезу. Це включає в себе модуляцію імунної системи, накопичення генетичних змін і призводить до появи пухлин шкіри [37, 38].

Механізми пошкодження шкіри ініціюються та часто поширюються реакціями окислення. Антиоксиданти часто використовуються для захисту шкіри від пошкодження ультрафіолетом. Фактично, антиоксидантна активність природних сполук слабка і пов'язана з їх фотохімічними властивостями [15]. Коли природна молекула поглинає УФ-енергію, можна сказати, що вона має фототоксичну або фотозахисну дію (рис. 1.5).

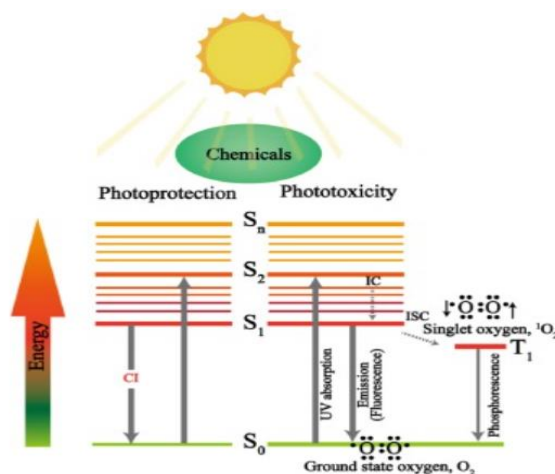


Рисунок 1.5 Можливі механізми, за допомогою яких природні сполуки проявляють свої фотохімічні властивості. Діаграма Яблонського. S: синглетний стан; T: триплетний стан; IC: внутрішнє перетворення; i ISC: міжсистемний перетин. CI: конічні перетини.

Коли фітохімічні компоненти поглинають енергію фотона, електрони можуть бути переміщені з зайнятих орбіталей (основний стан) на незайняті

орбіталі (S1, S2), що призводить до утворення збуджених ботанічних видів. Це збудження починається в синглетному стані і перетворюється на збуджений триплетний стан через інверсію спіну шляхом міжсистемного перетину поглиненої енергії [39]. Ці можливі механізми розпаду були вперше описані Яблонським. Передача енергії від збудженого триплетного фотосенсибілізатора до атома кисню (тип 3 фотохімічна реакція) може давати збуджений синглетний кисень, який, у свою чергу, може брати участь в окисненні білків і мембранних ліпідів або в індукції пошкодження ДНК [40]. Перенесення водню або електрона може призвести до утворення вільних радикалів (фотохімічна реакція I типу). Ці ефекти посилюють утворення біомолекул або у присутності кисню утворення вторинних вільних радикалів, таких як високо реакційно здатні гідроксильні радикали або пероксильні радикали, відомі проміжні продукти окисного пошкодження ДНК та інших біомолекул.

Проте, в останні десятиліття внаслідок виснаження озонового шару планета опромінюється УФ-В з більшою інтенсивністю [41]. За винятком уникнення сонця, сонцезахисні креми є найкращою альтернативою захисту від ультрафіолетового випромінювання. УФ-фільтри важко знищити звичайними методами очищення стічних вод, і в останні роки їх негативний вплив на водне середовище задокументовано офіційно [42]. Крім того, в лабораторних умовах було показано, що оксибензон проявляє екотоксичність, яка призводить до відбілювання коралових рифів [43, 44]. Крім того, УФ-хімічні фільтри, такі як октиноксат, октокрилен, оксибензон і 4-метилбензиліденкамфора, були виявлені в різних видах риб. Ці хімічні фільтри справляють значний негативний вплив на харчовий цикл [44].

Природні сполуки з рослин, які є безпечними та ефективними УФ-фільтрами, є потенційними інгредієнтами сонцезахисних засобів. Вони мають вищу асиміляцію ультрафіолетових променів і антиоксидантну здатність порівняно з синтетичними продуктами.

Методом зменшення ризику пошкодження, спричиненого УФ-променями, є використання сонцезахисних кремів і пероральних або місцевих

антиоксидантів. Шкіра людини, як захисний бар'єр, має у своєму складі багато ферментативних антиоксидантів, тобто супероксиддисмутази і каталази, і неферментативних [45], які гетерогенно розподілені в роговому шарі (РШ). Видно, що в РШ переважають неферментативні, екзогенні антиоксиданти, які надходять у РШ із крові під час кератинізації. Антиоксиданти також утворюються на поверхні шкіри під час виділення поту та/або шкірного сала [46, 47, 48]. Фотозахист, як місцевий, так і системний, використовує різні механізми дії, тобто антиоксидантну, протизапальну, антимутагенну та антиімуносупресивну функції, блокуючи фотоканцерогенез. Мікроелементи, вітаміни та природні вторинні метаболіти рослинного походження, тобто поліфеноли та каротиноїди, мають фотозахисний потенціал [49]. Як місцевий, так і системний фотозахист мають переваги та обмеження. Місцевий фотозахист у формі сонцезахисних кремів, що поглинають УФ-промені, має короткий період напіврозпаду на шкірі, слабкі системні ефекти та можливі побічні ефекти [50, 51]. Навпаки, оральні фотозахисні засоби послаблюють окислювальний стрес, запалення та індукують імуносупресію, але не створюють прямого бар'єру проти фотонів високої енергії [52, 53].

У літературі є багато досліджень щодо підтримки захисту шкіри від фотопошкодження продуктами рослинного походження. Рослинні пігменти, що використовуються у фотосинтезі, забезпечені хромофорними групами, відповідальними за інтенсивне поглинання ($\epsilon \sim 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) майже у всьому діапазоні сонячного спектру (330–900 і 1000–1100 нм) [53]. Уявний розрив, що охоплює діапазон 900–1000 нм, зрозумілий, враховуючи, що немає жодної конкуруючої системи, здатної поглинати світло в діапазоні поглинання води при $\lambda = 960 \text{ нм}$ [54]. Хлорофіли (а, б, г) і бактеріохлорофіли (БХл) мають поглинання в діапазоні 330–480 нм і 630–1050 нм відповідно. Так звана «зелена щілина» заповнюється за рахунок поглинання хлорофілу С, каротиноїдів і біліпротеїнів. Каротиноїди є корисними пігментами для фотозахисту через високу щільність коливальних станів і дуже низьку енергію триплетів каротиноїдів, яка зазвичай нижча за енергію синглетного кисню (1274 нм, 7849 см⁻¹ або 93,9 кДж/моль). У

рослинах каротиноїди разом із хлорофілом не лише беруть участь у використанні світла для фотосинтезу, але й відіграють важливу роль у фотозахисті, захищаючи тканини рослин від окислювального стресу [55].

Існує велика кількість агентів з передбачуваними корисними ефектами, які можна додавати до сонцезахисних засобів. Вони включають аскорбат [56], токоферолі [57], каротиноїди [58], поліфеноли [59] і флавоноїди [60]. Однак не всі антиоксиданти є рівноцінними. Дія каротиноїдів базується на поглинанні ультрафіолетового світла та гасінні синглетного кисню [61], поліфеноли поєднують поглинання світла з гасінням АФК, а токоферолі є сімейством антиоксидантних молекул, особливо ефективних у запобіганні окисленню клітинних мембран [62]. Антиоксиданти, такі як аскорбат, не мають π -електронів і можуть легко та швидко окислюватися киснем повітря, втрачаючи таким чином свою ефективність як фотопротектор.

Рослинні екстракти з фенольними та флавоноїдними сполуками є більш ефективними [63, 64]. Антиоксидантна здатність натуральних екстрактів не завжди пропорційна загальному вмісту токоферолів, каротиноїдів, поліфенолів або флавоноїдів [64].

Деякі з природних джерел, що містять ці антиоксиданти: (1) алое віра (*Aloe barbadensis* Miller), відоме як цілюща рослина, воно містить алоезин, антрахінони та сахариди [65], і дуже ефективно зменшує УФ-випромінювання-індуковані шкірні ефекти [66]; (2) екстракти томатів (*Solanum lycopersicum* L.) містять лікопін, каротиноїдну молекулу, яка поглинає ультрафіолет; (3) екстракти кактуса (*Opuntia humifusa*), які індукують вироблення гіалуронової кислоти в шкірі; [67]; (4) зелений чай (*Camellia sinensis*), який має протизапальну дію завдяки складовому епігалокатехін-3-галлату (EGCG) [68]; (5) екстракти граната (*Punica granatum*), що містять пунієві кислоти та поліфеноли, які запобігають пошкодженню шкіри шляхом інгібування УФ-індукованих матриксних металопротеїназ (ММР) [69]; (6) спиртовий екстракт *Ranunculus bulbosus* (індонезійська трава), який нещодавно продемонстрував свою ефективність, який послаблює експресію генів ММР9 і циклооксигенази-2

(COX-2) в трансформованих кератиноцитах HaCaT, опромінених ультрафіолетом В, і посилює експресію типу 1 колагену, а також гіалуронансинтази-2 (HAS-2) і HAS-3 [70], які беруть участь у зволоженні шкіри. ЦОГ-2 є індукованим ферментом, який бере участь в утворенні простагландину Е2 з арахідонової кислоти та інших ейкозаноїдів.

Однак ідеальні антиоксиданти для фотозахисту повинні володіти ефектом проти старіння з індукцією меланогенезу. Це складно з хімічної точки зору, оскільки меланогенез є окислювальним процесом, посиленим появою АФК на останніх етапах шляху, а антиоксиданти зазвичай видаляють АФК (рис. 1.6)

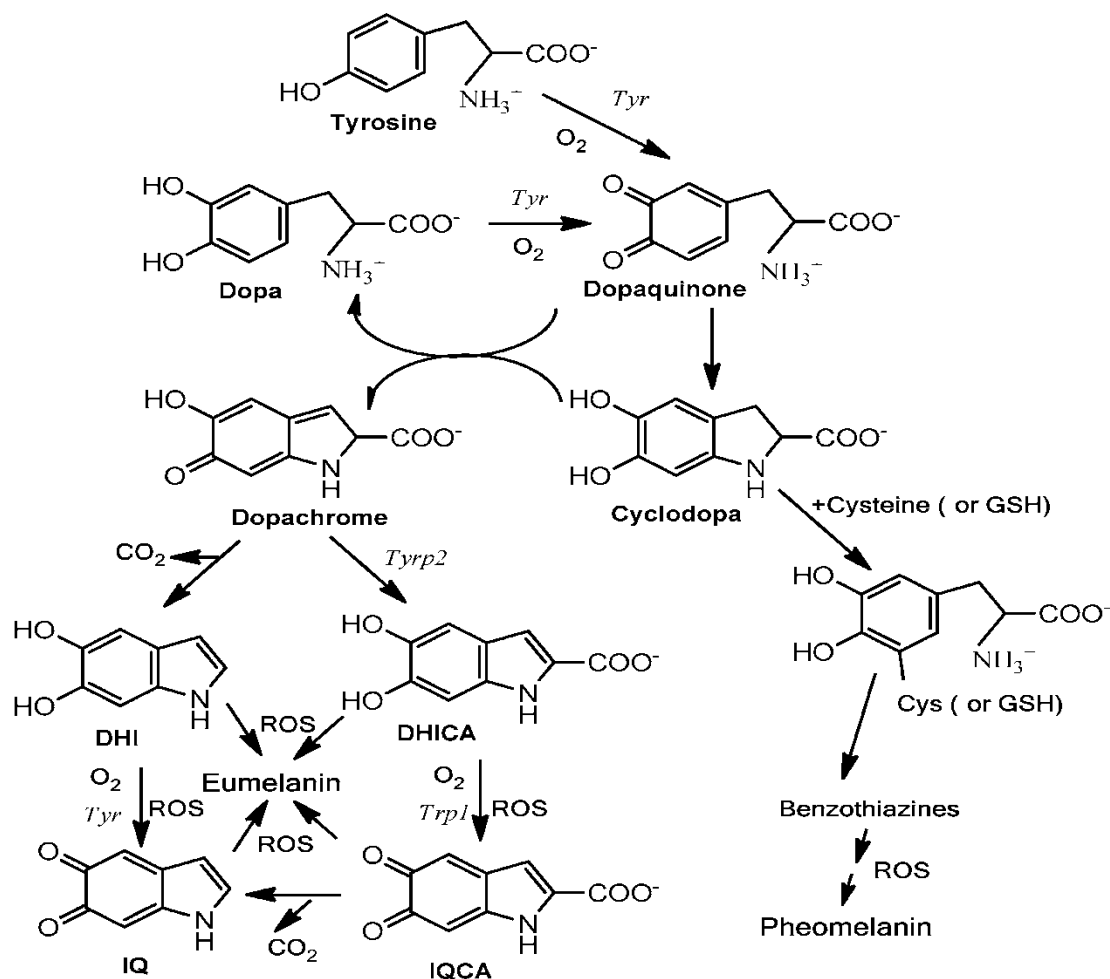


Рисунок 1.6 Схематичний шлях еумеланогенезу та феомеланогенезу.

Однак інколи можлива сумісність між антиоксидантами та стимуляцією меланогенезу. Фактично, є деякі повідомлення в науковій літературі в цій галузі,

вказуючи на цей факт, особливо щодо флавоноїдів [71]. Основні групи з тисяч флавоноїдів, які зустрічаються в природі, зображені на рис. 1.7

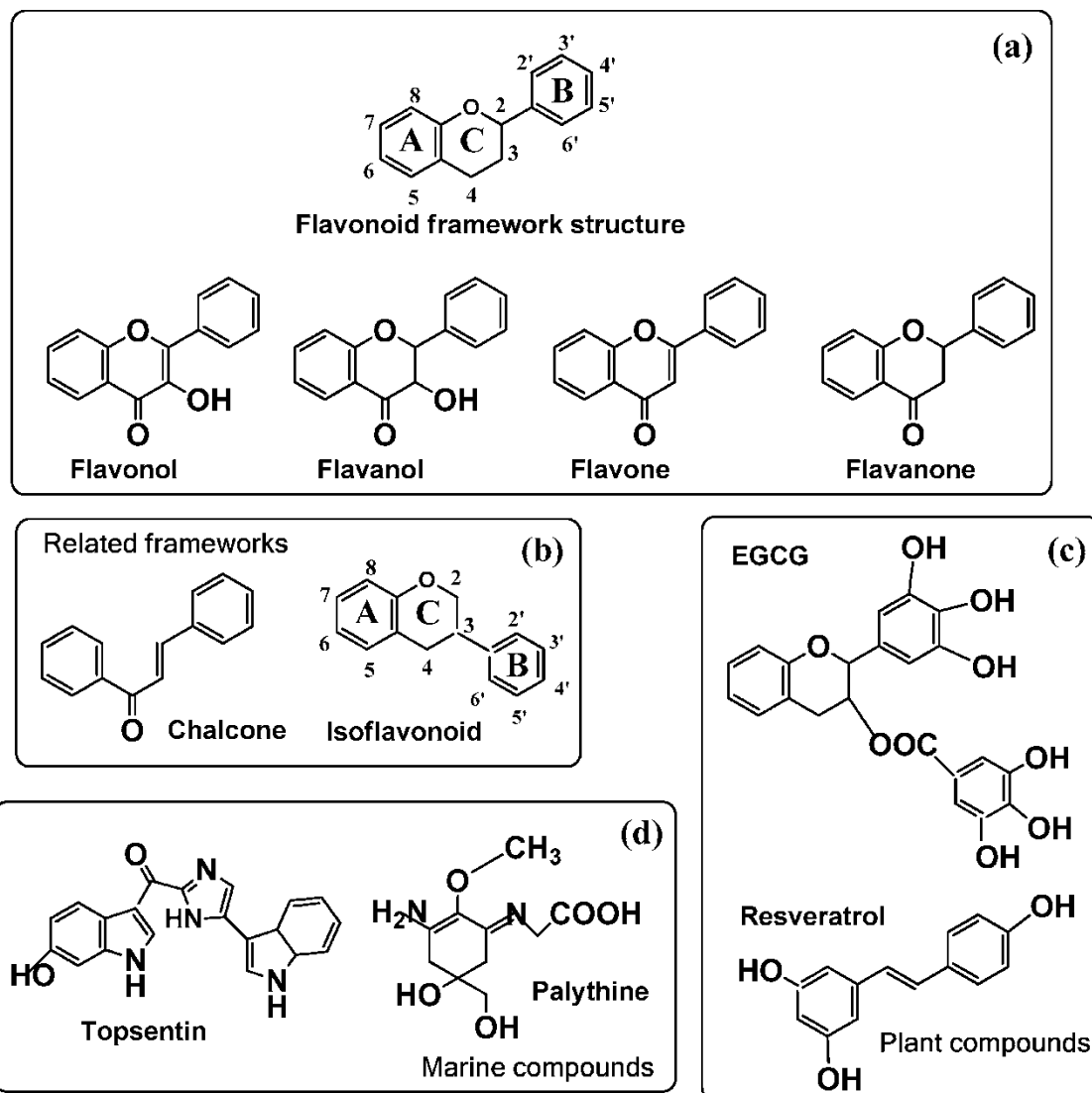


Рисунок 1.7 (а) Загальна структура флавоноїдної основи з чотирма основними типами флавоноїдів; (б) інші рамки, пов'язані з флавоноїдами; (с) окремі рослинні сполуки та (д) морські сполуки, що використовуються в косметичці. (а) Другий рядок включає чотири основні типи флавоноїдів: флавоноли, флаволи, флаванони та флаваноли. (б) Пов'язана з флавоноїдами структура ізофлавоноїдного каркаса (кільце В пов'язане з положенням 3) і халкону; (с) дві важливі рослинні сполуки, епігалокатехін-3-галат (EGCG), який міститься в зеленому чаї, і ресвератрол, який міститься у виноградній лозі; (г) морський топсентин з губки та палітин з корала.

Порівняльний аналіз флавоноїдів та їх впливу на меланогенез для встановлення кореляції між хімічною структурою та меланогенною активністю є складним. Було виявлено, що флавоноли, включаючи кверцетин, кемпферол або фізетин, флавони, включаючи лютеолін, апігенін і хризин, і ізофлаволи, включаючи геністеїн, показали стимуляцію меланогенезу. Однак рутин, робінетин, мірицетин, епігалокатехінгалат і нарингін не показали жодного ефекту або вони поведуться як інгібітори утворення меланіну [72, 73]. Схоже, що гідроксильна група, зв'язана з кільцем В, є необхідною для стимуляції меланогенезу (Табл.1.2).

Таблиця 1.2 Основні флавоноїди та споріднені біомолекули, що використовуються в космецевтиці. Структура та меланогенна (+) або освітлююча (-) активність

Агент	Дія меланіну	Хімічна назва
флавоноли		
Галангін	—	3,5,7-тригідроксифлавонол
Кемпферол	+	3,4',5,7-тетрагідроксифлавонол
кверцетин	+	3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонол
Рутин	—	3,3'(О-глікозид),4',5,7- пентагідроксифлавонол
мірицетин	—	3,3',4',5',5,7- гексагідроксифлавонол
Фізетин	+	3,3',4',7-тетрагідроксифлавонол
Робінетин	—	3,3',4',5',7-пентагідроксифлавонол
флаволи		
Хрисін	+	5,7-дигідроксифлавонол
апигенін	+	4',5,7-тригідроксифлавонол
Апигенін-7-бутилен глікозид	+	4',5,7-(О-бутилглікозид)- тригідроксифлавонол

Продовження таблиці 1.1

Лютеоїн	+	3',4',5,7-тетрагідроксифлаван
флаванони		
Наригін	—	4',5,7(О-глікозид)-дигідроксифлаванон
Нарінгенін	—	4',5,7-тригідроксифлаванон
Стерубін	+	3',4',5,7(метокси)-тетрагідроксифлаванон
споріднені з флавоноїдами молекули		
EGCG	—	EpiGalloCatechin Gallate (фактично флаванол)
Генестеїн (ізофлавоноїд)	+	4',5,7- тригідроксиізофлаван
Халкон	+	Бензиліден-ацетофенон
Ресвератрол	—	3,5,4'-тригідрокси- <i>транс</i> - стильбен
Топсентин	+	6-гідрокси-1H-індол-3-іл)-[5-(1H-індол-3-іл)- 1H-імідазол-2-іл]метанон
Палітин	+	2-[[3-аміно-5-гідрокси-5-(гідроксиметил)-2- метоксициклогекс-2-ен-1-іліден]-аміно]оцтова кислота

Слід взяти до уваги, що деякі з цих сполук є фенолами і, отже, альтернативними субстратами тирозинази, даючи можливість утворювати меланіноподібні темні олігомери. Таким чином, флавоноїди з о-дифенольною стороною, здається, є улюбленими структурами для активації меланогенезу через активацію тирозинази.

Однак кореляція між різними флавоноїдними структурами та стимуляцією меланіну ще не остаточна. Флаваноли активують меланогенез, але рутин (гліконова форма кверцетину), мірицетин і робінетин (обидва з трьома гідроксильними групами в кільці В), що свідчить про те, що присутність сахариду або трьох гідроксильних груп у кільці В запобігає ефекту (табл. 1.1). Флаваноли, як EGCG, з гідроксилом, естерифікованим галоювою кислотою, діють як продукти для відбілювання шкіри, а не як активатори меланіну. Дивно, але

флавіони є активаторами меланогенезу, незважаючи на відсутність гідроксильної групи в положенні 3 кільця С, незалежно від кількості гідроксильних груп у кільці В (лютеолін має дві, апігенін — одну, а хризин — жодної). Флаванони, такі як нарингін, також не є активаторами, ймовірно, через гліконовий компонент, оскільки нещодавно було запропоновано агліконфлаванон, такий як стерубін, для покращення пігментації волосся як активатора меланогенезу та проліферації меланоцитів [74]. І, нарешті, ілюструючи труднощі в прогнозуванні впливу флавоноїдів на меланогенез, апігенін-7-бутилен глюкозид, гліконова форма флавоноїдів, також посилює меланогенез клітин В16–F10 шляхом стимуляції меланогенних білків, тирозинази та пов'язаних Tyrp1 і Tyrp2; в результаті цей засіб було запропоновано для лікування вітіліго [75].

Поліфеноли та фотозахист шкіри

Існує значний інтерес до використання природних рослинних продуктів, включаючи поліфеноли, для профілактики фотопошкодження шкіри, спричиненого ультрафіолетовим випромінюванням, насамперед включаючи ризик розвитку раку шкіри. Поліфеноли володіють протизапальними, імуномодуючими та антиоксидантними властивостями, є однією з найперспективніших групи сполук, які можуть бути використані як ідеальні хіміопрофілактичні засоби для профілактики різноманітних захворювань шкіри загалом та загалом та раку шкіри зокрема. Поліфеноли - це велике сімейство природних рослинних продуктів, які широко поширені в рослинній їжі, включаючи фрукти, овочі, горіхи, насіння, квіти та кору. Важливими харчовими джерелами поліфенолів є цибуля (флавоноли); какао, виноградні кісточки (проантоціанідини); чай, (флавоноли); какао, виноградні кісточки (проантоціанідини); чай, яблука і червоне вино (флавоноли і катехіни); цитрусові (флаванони); ягоди та вишня (антоціанідини); соя (ізофлавіони) [76]. Ці поліфеноли сприяють сприятливому впливу овочів і фруктів на здоров'я. Короткий опис важливих класів поліфенолів та їх джерел наведено в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3 Короткий опис важливих класів поліфенолів та їх джерел

Класи поліфенолів	Джерело та опис
Фенольні кислоти	Фенольні кислоти - це прості молекули, такі як каваова кислота та кумарова кислота. Фенольні кислоти утворюють різноманітну групу, яка включає широко розповсюджені гідроксибензойну та гідроксикоричну кислоти. Сполуки гідроксикоричної кислоти (п-кумарова, каваова, ферулова) найчастіше зустрічаються у вигляді простих ефірів з гідроксикарбоновими кислотами або глюкозою, тоді як сполуки гідроксибензойної кислоти (п-гідроксибензойна, галова, елагова) присутні переважно у вигляді глікозидів. Елагова кислота міститься в гранатах. Кава особливо багата на зв'язані фенольні кислоти, такі як каваова кислота, ферулова кислота і р-кумарова кислота. Фенольні кислоти, що містяться в чорниці, включають галлову кислоту, р-гідроксибензойну кислоту, каваова кислота, п-кумарова кислота та ванільна кислота
Флавоноїди	Флавоноїди є підкласом поліфенолів і широко поширені в природі. Поліфенольна структура флавоноїдів і робить їх досить чутливими до дії окислювальних ферментів
Антоціани	Антоціани та антоціанідини - це велика група водорозчинних пігментів, що містяться у великій кількості фруктів, овочів і квітах, особливо у винограді, екстракті виноградних кісточок і ягодах. Чорниця та інші ягоди мають високу концентрацію антоціанів

Продовження табл. 1.3 Короткий опис важливих класів поліфенолів та їх джерел

Катехіни або флаваноли	Вони містяться в основному в чайному листі. Чайне листя і виноградні кісточки містять мономерний флаван-3-ол катехін, епікатехін, галлокатехін, епігаллокатехін, епікатехінгаллат і епігаллокатехін-3-галлат
Флавори	Апігенін, лютеолін. Трава ромашки має велику кількість апігеніну
Флавоноли	Флавоноли містяться у високих концентраціях у цибулі, яблуках, червоному вині, броколі, чаї та гінкго-білоба. Найпоширеніші флавоноли - кверцетин, кемпферол і мірицетин. До флавонолів також належать фізетин, ізокверцитрин та гіперозид
Флаванони	Флаванони - це гесперидин і нарингін
Ізофлавори	Геністеїн і дайдзеїн містяться в сої
Лігнани	Лігнани містяться в горіхах і цільнотернових злаках. Лляне насіння має високий вміст лігнанів
Проантоціанідини	Вони містяться у винограді, червоному вині та сосновій корі. Пікногенол - це екстракт соснової кори. Екстракт виноградних кісточок забезпечує концентроване джерело поліфенолів, багато з яких є проантоціанідинами. Червоне вино багате на комплекс поліфенолів, проантоціанідинами. Проантоціанідини мають спільні властивості з іншими поліфенолами, зокрема, відновлювальну здатність відновлювати та хелатувати іони металів
Стилбенес	Ресвератрол міститься в шкірці темних сортів винограду

Продовження табл. 1.3 Короткий опис важливих класів поліфенолів та їх джерел

Проціанідини	Олігомерні катехіни містяться у високих концентраціях у червоному вині, винограді та виноградних кісточках, какао, журавлині, яблуках, та деяких добавках, таких як пікногенол. Яблука містять багато видів поліфенолів, а основними компонентами є олігомерні проціанідини
Дубильні речовини	Дубильні речовини містяться в червоному вині, чаї та горіхах. Це великі молекули. Багато флавоноїдів у продуктах харчування також зустрічаються у вигляді великих молекули (таніни). До них відносяться конденсовані таніни (проантоціанідини), похідні таніни і таніни, що гідролізуються

Дослідження вчених лабораторії [77] показали ефективність природних поліфенолів, таких як поліфеноли зеленого чаю (GTP), силімарин з розторопші та проантоціанідини з виноградних кісточок (GSP) які володіють протизапальними властивостями, спричиненими ультрафіолетовим випромінюванням, окислювальним стресом, пошкодженням ДНК та пригнічення імунних реакцій. Тут ми коротко підсумуємо та обговоримо обговоримо фотозахисний потенціал деяких поліфенолів, таких як поліфеноли зеленого чаю та виноградних кісточок, оскільки ці поліфеноли були об'єктом численних досліджень *in vitro* та *in vivo* досліджень. Фотозахисна роль інших рослинних поліфенолів, таких як силімарин, геністеїн та ресвератрол. також буде обговорено. Короткий опис молекулярних мішеней або механізм дії цих обраних поліфенолів, а також їхні джерела та молекулярні структури описано в табл. 1.3 та рис. 1.8.

Таблиця 1.4 Короткий огляд молекулярних мішеней або механізмів дії деяких вибраних поліфенолів у фотозахисті шкіри

Джерело	Поліфеноли	Молекулярні мішені/механізми
Катехіни	Листя і бруньки чаю	Інгібує H_2O_2 , NO, iNOS, ПОЛ, МПО Запалення COX-2, PGs, IL, NF- κ B, IKK α , AP-1, MAPK білки Посилення ферментів антиоксидантного захисту. Інгібування пошкодження ДНК. Механізм репарації ДНК.
Проантоціанідини	Виноградні кісточки, горіхи, кора	Запалення. Інгібування H_2O_2 , iNOS, LPO, MPO, NF- κ B, IKK α , AP-1, MAPK білків. Ферменти антиоксидантного захисту
Ресвератрол	Шкірка винограду, арахіс, червоне вино і шовковиця	Інгібування запалення, H_2O_2 , ПОЛ [1-3]. ЦОГ-2, ПГ [2]. Білки NF- κ B, IKK α , MAPK
Силімарин	Розторопша плямиста	Інгібує H_2O_2 , LPO, NO, iNOS, MPO. Запалення, ЦОГ-2, ПГ, PCNA. COX-2, PGs, PCNA [40] NF- κ B, IKK α , AP-1, MAPK білків. Білки клітинного циклу

Примітки. COX-2 Cyclooxygenase-2, EGCG Epigallocatechin-3-gallate, GSPs Grape seed proanthocyanidins, GTPs Green tea polyphenols, IL Interleukin, NER Nucleotide excision repair, NF κ B Nuclear factor-kappaB, UV Ultraviolet

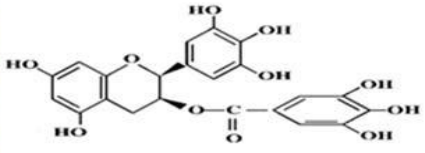
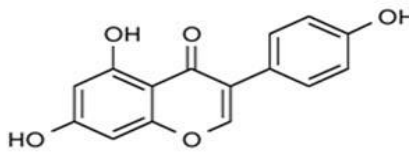
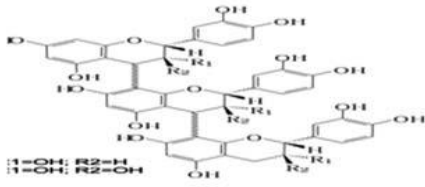
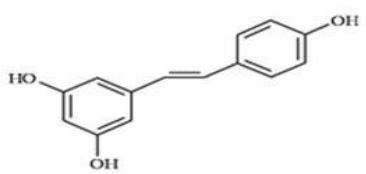
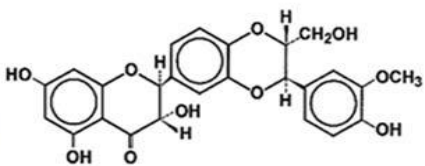
Polyphenols	Major source	Molecular structures
Catechin (EGCG)		
Genistein		
Proanthocyanidins (Grape seed)		
Resveratrol (Grape skin)		
Silymarin/silibinin		

Рисунок 1.8 Поліфеноли: їх джерела та молекулярна будова

Ефекти сонцезахисного крему

Більшість природних поліфенолів є пігментами, зазвичай жовтого, червоного або фіолетового кольору, і можуть поглинати УФ-випромінювання. Тому при місцевому застосуванні вони можуть запобігати проникненню випромінювання через шкіру. Випромінювання, яке можуть поглинати поліфеноли, включає весь спектр UVB-діапазону довжин хвиль, а також частину спектрів UVC та UVA. Таким чином, поліфеноли можуть входити до складу сонцезахисної косметики, завдяки їх здатності зменшувати запалення, окислювальний стрес і пошкодження ДНК під впливом УФ-випромінювання в шкірі. Отже, при місцевому застосуванні поліфеноли проявляють фотозахисні ефекти та знайшли своє застосування в складі косметичних засобів для догляду за шкірою з різним SPF фактором.

Висновки до розділу 1

1. Провели літературний огляд впливу УФ випромінювання на шкіру, та обґрунтувати ризики виникнення фотодерматозів. Вивчити механізм впливу УФ-опромінення на шкіру.

2. Розглянули характеристику фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів та природних компонентів в сонцезахисних засобах.

3. Провели порівняльний аналіз флавоноїдів та їх вплив на меланогенез для встановлення кореляції між хімічною структурою та меланогенною активністю.

4. Сформували короткий огляд молекулярних мішеней або механізмів дії деяких вибраних поліфенолів у фотозахисті шкіри.

РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір концепції дослідження

Сонцезахисні креми є ефективними засобами захисту від диспигментації, спричиненої УФ-променями, фотостаріння та фотодерматозів. Фотозахист і використання сонцезахисних кремів пропагується в світі та Україні зокрема, в рамках громадської охорони здоров'я як частина здорової поведінки, пов'язаної з перебуванням на сонці. З початком глобального потепління та, збільшенням кількості дуже сонячних, довготривалих погодних періодів у всьому світі, цей розвиток, ймовірно, триватиме й надалі, що робить фотозахист і регулярне використання сонцезахисного крему ще більш важливим.

Проте в останні роки також спостерігаються зростання суперечок щодо безпеки та ефективності сонцезахисних засобів. У багатьох випадках ці суперечки не мають наукового обґрунтування. Зокрема, з початком епохи Інтернету та соціальних медіа споживачів регулярно бомбардують інформацією, яка не завжди є науково обґрунтованою. Це створює ризик того, що частина населення може поставити під сумнів справжню «потребу» сонцезахисних засобів і поставити під сумнів їх безпеку. За відсутності чіткого повідомлення від свого медичного працівника споживачі можуть вирішити припинити використання сонцезахисного крему, що призведе до збільшення кількості людей, які не будуть належним чином захищені від впливу сонця. У цьому відношенні постачальники медичних послуг знаходяться в ключовій позиції, щоб вирішити сумніви та надати засновані на доказах відповіді на ці питання, пов'язані з сонцезахисними кремами, і пропагувати відповідні заходи фотозахисту. Дослідження справді показують, що їхні консультації можуть мати позитивний вплив на звички захисту. Однак в інших випадках такі суперечки можуть вказувати на слабкі сторони та обмеження сонцезахисних засобів, які зараз використовуються, які мають наукове підґрунтя і, отже, на які слід звернути увагу. Крім того, сучасні сонцезахисні засоби залежать від

технологічного прогресу, який більше не обмежується розробкою нових УФ-фільтрів, і це також значно впливає на їхню ефективність і безпеку. Таким чином, необхідно переглянути усталені правила щодо сонцезахисних засобів, щоб удосконалити існуючі концепції та розробити бачення того, яким має бути ідеальний сонцезахисний крем майбутнього.

2. 2 Об'єкти дослідження

1. *Gosulin IL (Isoamyl laurate, isoamyl cocoate)*

Ізоаміл лаорат (Isoamyl Laurate) — це естер, який утворюється в результаті реакції ізоамілового спирту (пентан-1-олу) і лауринової кислоти.

INCI: Isoamyl Laurate

Молекулярна маса - 214,35 г/моль.

Фізичний стан - при кімнатній температурі ізоаміл лаорат є рідиною.

Колір - бесколірна або світло-жовта рідина.

Запах: Має приємний, фруктовий, м'який запах, що робить його популярним інгредієнтом у парфумерії.

Розчинність - добре розчинний у більшості органічних розчинників, таких як етанол, ефір, хлороформ, практично нерозчинний у воді.

Точка кипіння - приблизно 268 °С (залежно від чистоти).

Точка замерзання - може мати низьку температуру замерзання, близько - 10 °С або нижче, залежно від концентрації.

Показник заломлення - 1,43 на довжині хвилі 20°С.

Густина - 0,88 г/см³.

Стабільність - стабільний при нормальних умовах зберігання, але може бути чутливий до високих температур і окислювальних агентів.

2. *Ізоаміл лаорат (Isoamyl Laurate)* — це естер, який утворюється в результаті реакції ізоамілового спирту (пентан-1-олу) і лауринової кислоти.

INCI: Isoamyl Laurate

Молекулярна маса: 214,35 г/моль.

Фізичний стан - при кімнатній температурі ізоаміл лаорат є рідиною.

Колір - Безбарвна або світло-жовта рідина.

Запах - Має приємний, фруктовий, м'який запах, що робить його популярним інгредієнтом у парфумерії.

Розчинність - добре розчинний у більшості органічних розчинників, таких як етанол, ефір, хлороформ, практично нерозчинний у воді.

Точка кипіння - 268 °C (залежно від чистоти).

Точка замерзання - може мати низьку температуру замерзання, близько - 10 °C або нижче, залежно від концентрації.

Показник заломлення - 1,43 на довжині хвилі 20°C.

Густина: 0,88 г/см³.

Стабільність: стабільний при нормальних умовах зберігання, але може бути чутливий до високих температур і окислювальних агентів.

3. *Tinosorb S Lite Aqua*

INCI: Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine (and) Acrylates / C 12-22 Alkyl Methacrylate Copolymer

Tinosorb S Lite Aqua — це водорозчинна форма УФ (UV) захисту, що належить до категорії органічних фільтрів. Основною активною речовиною в складі є Tinosorb S (диметил метилен-бензофенон-5-сульфонат), який використовується для захисту від UVA та UVB променів, запобігаючи пошкодженню шкіри, спричиненому сонячним випромінюванням.

Tinosorb S Lite Aqua є вдосконаленою версією стандартного Tinosorb S, що має полегшену формулу для водорозчинних і легших косметичних формул (якщо порівнювати з традиційною олійною формою Tinosorb S).

Активна сполука - диметил метилен-бензофенон-5-сульфонат (Tinosorb S), модифікована форма, адаптована для водних розчинів.

Водорозчинна форма має гідрофільні групи для забезпечення стабільності у водяних середовищах.

Фізичний стан: рідкий водний розчин, прозорий, безбарвний або блідо-жовтий розчин, має легку консистенцію.

Колір - прозорий або світло-жовтий (залежно від концентрації).

Розчинність - розчиняється у воді (це полегшена, водорозчинна форма Tinosorb S, на відміну від звичайної олійної версії). Має хорошу сумісність з водними середовищами і косметичними формулами, що включають воду.

pH - звичай знаходиться в межах pH 4.5 - 7.5, що робить його підходящим для використання в дерматологічних засобах і косметиці, оскільки це близько до природного pH шкіри.

Стабільність - Tinosorb S Lite Aqua є стабільним у широкому діапазоні pH і при зберіганні при кімнатній температурі. Має хорошу термостабільність, що дозволяє використовувати його в продуктах, які піддаються помірним температурам. Стабільний в умовах світла та повітря, що важливо для забезпечення тривалого захисту від ультрафіолетового випромінювання.

Рівень SPF - Tinosorb S Lite Aqua є ефективним фільтром для захисту від UVA і UVB променів. Зазвичай використовується в комбінації з іншими фільтрами для досягнення більш високого рівня SPF в косметичних засобах.

Густина - густина залежить від концентрації активного компонента у розчині, але зазвичай варіюється від 1.05 до 1.1 г/см³.

Індикатор заломлення - водорозчинна форма має показник заломлення близько 1.45 (залежно від конкретного складу і концентрації).

Молекулярна маса - молекулярна маса активного інгредієнта Tinosorb S (диметил метилен-бензофенон-5-сульфонат) становить близько 500 г/моль, але у складі продукту молекули зазвичай є частиною складної водорозчинної формули.

4. Z-code (оксид цинку мікронізований)

INCI Name: Zinc Oxide

Зовнішній вигляд: порошок білого кольору

Чистота: 99.0 100.5%

Розмір частинок: 0.2

Молекулярна маса: 81

Розчинність: у воді, змішується з маслами, гліцерином, емолентами

Дозування: до 25%

Сонцезахисна активність:

1% оксиду цинку = СПФ 1,

10% оксиду цинку = СПФ 10,

25% оксиду цинку = СПФ 25

Опис: Неорганічний UVA+UVB фільтр у вигляді розсипчастого порошку. Може бути використаний, як самостійний компонент або у поєднанні з органічними фільтрами. Максимальне поглинання випромінювання із довжиною хвилі 370 нм. Z-COTE не вимагає фотостабілізаторів і легко входить у водну фазу рецептури. Прозорий, не забарвлює шкіру, гіпоалергенний. Дозволяє створювати нежирні, ніжні рецептури. Дає синергічний ефект із органічними фільтрами.

5. Цетилпальмітат (емомент, рослинний спермацет)

Цетилпальмітат (Cetyl Palmitate) — це ефір, утворений шляхом естерифікації цетилового спирту ($C_{16}H_{34}O$) і пальмітинової кислоти ($C_{16}H_{32}O_2$).

INCI: Cetyl palmitate

Молекулярна маса - 270,5 г/моль.

Фізичний стан - твердий або воскоподібний при кімнатній температурі.

Колір - білий або блідо-жовтий, восковидний порошок або гранули.

Запах - без запаху або з дуже слабким ароматом.

Розчинність: не розчиняється у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол, ефір, хлороформ.

Точка плавлення: від 54 до 58°C.

Густина: близько 0,85 г/см³.

Точка кипіння: при високих температурах розкладається без явного кипіння.

Стабільність: стабільний при нормальних умовах зберігання. Не розкладається при звичайних температурах, стійкий до окиснення, що робить його підходящим для використання в косметичних засобах.

6. Emulsiphos — являє собою калієву сіль аніонного ефіру фосфорної кислоти в ліпідній матриці рослинного походження.

INCI: Potassium Cetyl Phosphate, Hydrogenated Palm Glycerides

Зовнішній вигляд: пастилки від білого до бежевого кольору

Тип: аніонний емульгатор М/В

Дозування (відсоток введення в косметику): 1 – 4% (0,2 – 0,5% у ролі со-емульгатора). Ми вказуємо рекомендовані дозування введення, проте оптимальне дозування для вашої рецептури необхідно вибирати самостійно залежно від повного складу косметичного засобу, а також від наявності в рецептах інших компонентів

Розчинність: в олії при температурі близько 80°C (також диспергується у воді)

Використання: рекомендований рН готового засобу 4.0 – 9.0.

Сертифікація: COSMOS/Ecocert approved, China compli

7. *Amisol Soft* - натуральний біоміметичний емульгатор рослинного походження з високими показниками біорозкладності.

INCI: Behenyl alcohol, Glyceryl stearate, Lecithin, Glycine soja (soybean) sterols

Дозування (відсоток введення в косметику): 1 - 6%

- 5-6% як основний емульгатор для отримання багатой густої текстури крему
- 3-4% для отримання лосьйонів
- 1-2% для отримання спреїв (з додаванням спів-емульгатора)
- 1-2% як спів-емульгатор і підсилювач текстури у комбінації з іншими емульгаторами.

Розчинність: розчинний у воді або олії при температурі 75-80 °C

Особливості використання: рекомендується гідратувати у воді або олії при температурі не нижче 75-80 °C протягом 20 хвилин.

Оптимальний рівень рН готових засобів на емульгаторі Amisol soft в рамках 4.0 - 7.0.

8. *Бетайн* – це природна аміносполука, що містить у своїй структурі аміногрупу та карбоксильну групу. Він є частиною більшості живих організмів і зазвичай зустрічається в таких джерелах, як буряк, пшениця, шпинат, а також у багатьох морських організмах.

INCI: Betaine

Хімічна формула: $C_5H_{11}NO_2$ — це хімічна формула бетаїну, що вказує на його молекулярний склад: п'ять атомів вуглецю, одинадцять атомів водню, один атом азоту і два атоми кисню.

Молекулярна маса: Молекулярна маса бетаїну становить 117,15 г/моль.

Дозування (відсоток введення в косметику): 1 - 5%

Зовнішній вигляд: білий або біло-сірий колір в чистому вигляді.

Розчинність: у воді

Походження: рослинне

Сертифікація: Ecocert/Cosmos, Natrue, Kosher and Halal certified, Natural Index (ISO 16128): NOI = 1

9. *Gamma Oryzanol* (гама-оризанол) — це природна сполука, що зазвичай добувається з рисових висівок, хоча також може бути знайдена в інших рослинах, таких як кукурудза, пшениця та ячмінь. Гама-оризанол є сумішшю фенольних сполук, зокрема ферулової кислоти та її ефірів, а також стеридами, такими як β -ситостерол і стигмастерол.

INCI: Gamma oryzanol

Хімічна формула: $C_{24}H_{34}O_4$ — основна формула гама-оризанолу, що описує його молекулярний склад.

Молекулярна маса гама-оризанолу становить 390,53 г/моль.

Фізичний стан: Гама-оризанол є напіврідким або кристалічним при кімнатній температурі. Зазвичай має консистенцію масла або воску, в чистому вигляді має жовтувато-білий або блідо-жовтий колір.

Запах: гама-оризанол не має вираженого запаху, але може мати легкий рослинний запах, характерний для олійних продуктів.

Розчинність: погано розчиняється у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол, хлороформ, діетиловий ефір та жири, це пов'язано з його гідрофобною природою.

Точка плавлення - становить 160-170°C, але може варіюватися в залежності від чистоти та складу.

Точка кипіння - не має конкретної точки кипіння через те, що він розкладається при високих температурах. Проте при нагріванні до високих температур він може почати розкладатися.

Стабільність - є термостабільним при помірних температурах, однак він може бути чутливим до окислення, особливо при контакті з киснем і світлом, тому його зберігають у темних місцях при помірних температурах.

Оптична активність: є оптично активним, здатний обертати площину поляризованого світла через свою хімічну структуру.

pH: має слабокислий pH у водних розчинах, однак точний рівень pH залежить від складу та концентрації екстракту.

10. Гліцерин Гліцерин (1,2,3-пропантріол) — тріол зі структурою пропану, заміщеного в положеннях 1, 2 і 3 гідроксигрупами.

Фізичні властивості: прозора, безбарвна, гігроскопічна сиропоподібна рідина зі слабким характерним запахом, який не є різким і неприємним.

Молекулярна формула: $C_3H_8O_3$.

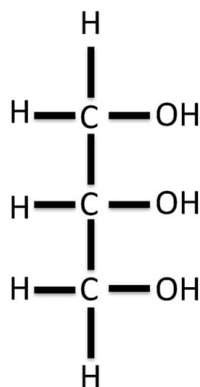
Номер CAS: 56-81-5

Молекулярна маса: 92,09 г/моль

Точка кипіння: 290 °C

Відносна густина: 1,2613 г/см³ при 20 °C

Розчинність: 1 частина розчиняється в 11 частинах етилацетату і приблизно 500 частинах етилового ефіру; практично нерозчинний у вуглеводнях; нерозчинний у бензолі, хлороформі, петролейному ефірі, оліях.



11. Cosme-phytamiс Зелений чай –

INCI: Glycerin, Camellia sinensis (L.) kuntze,

Походження: гліцерин, на основі якого виготовлений екстракт, має рослинне походження з Rape (Brassica napus L.). Комплекси Cosme-Phytamis не тестуються на тваринах з 2004 року. Не містить ГМО, консервантів, наночастинок розміром <100 nm.

Рослинний органічний екстракт зеленого чаю застосовується в косметиці як антиоксидант і протизапальний компонент, він стимулює і зміцнює м'яку, в'янучу шкіру. Відповідає стандарту Cosmos.

Дозування: 1 – 5 %.

12. Олія жожоба (*Simmondsia Chinensis*) – рідка воскоподібна речовина, яку отримують з насіння рослини жожоба (*Simmondsia chinensis*), яка росте переважно в посушливих районах, таких як південний захід США, Мексика та Південна Каліфорнія. Олія жожоба має безліч корисних властивостей і активно використовується в косметичних та фармацевтичних засобах.

INCI *Simmondsia chinensis* (Jojoba) oil.

Опис: прозора рідина від блідо-жовтого до золотисто-жовтого кольору.

Хімічний склад: олія жожоба складається переважно з естера жирних кислот та жирних спиртів. Це одна з небагатьох олій, яка містить воскоподібні естери, а не тригліцериди. Основні компоненти олії жожоба — це моно- та дигліцериди, лігнани, а також жирні кислоти, такі як ераукова кислота.

Молекулярна маса - варіюється в залежності від складу, але загалом вона знаходиться в межах 300–1000 г/моль.

Фізичний стан: олія жожоба зазвичай є рідкою при кімнатній температурі, але при охолодженні може мати легкий воскоподібний вигляд. Це одна з характеристик, яка відрізняє її від звичних рослинних олій. Виглядає як прозора жовта або золотиста рідина, хоча колір може варіюватися від безбарвного до світло-жовтого.

Запах - легкий, нейтральний запах або може бути майже без запаху, що робить її ідеальною для використання в косметичних засобах.

Розчинність: олія жожоба не розчиняється у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як ефір, хлороформ, бензин.

Точка плавлення: знаходиться в межах 10-20°C, що означає, що вона зазвичай є рідкою при температурі кімнати, але може затвердіти на холоді.

Кислотне число: має низьке кислотне число, що означає, не окислюється і не прогіркає так швидко, як деякі інші рослинні олії. Це робить її стабільною для тривалого зберігання.

Термостабільність: стійка до високих температур, що дозволяє використання в косметичних і фармацевтичних продуктах, які піддаються обробці при підвищених температурах.

Nipaguard SCE (консервант)

INCI: Sorbitan Caprylate, Propanediol, Benzoic Acid

Дозування: 0,5 - 1,5%, проте в ЄС дозволено застосування до 3,1% у незмивній продукції і до 15,6% у косметичці, що змивається. У Японії безпечна концентрація даного консерванту у будь-якому типі косметичних засобів дорівнює 1,3%.

Розчинність: повністю і легко розчинний у спирті, гліколях та інших розчинниках, частково розчинний у воді (тобто ви зможете розчинити консервант у великій кількості води, але можливо часткова нерозчинність у масленій кількості води)

2.3 Методи досліджень

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані лікарські форми контролювали щодо наявності згірлого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування). Визначення зовнішнього вигляду та кольору проводили переглядом мазків крему шаром 2 – 4 мм, нанесених на предметне скло

Визначення рН. Величина показника рН крему впливає на стабільність і реологічні характеристики дисперсійного середовища. Значення рН визначають

з використанням методу екстракції: 1,0 г зразку поміщують в конічну колбу V 150 мл, додають 100 мл води, перемішують протягом 10 хв за допомогою скляної палички. Отриманий розчин фільтрують крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбраковують. Визначають рН водного витягу за методикою ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Визначення в'язкості. Визначення реологічних характеристик препарату й основи здійснюють на віскозиметрі BROOKFIELD DV-II + PRO (США) із системою коаксіальних циліндрів. Вимірюють параметри: структурна в'язкість η (мПа·с), напруга зсуву (Па, Н/м²), швидкість зсуву $D\dot{\gamma}$ або $\dot{\gamma}$ (с⁻¹). Наважку зразка поміщають до камери й опускають туди шпиндель SC4-21. Після цього надають шпинделю руху, починаючи з малих швидкостей деформації, і фіксують показники віскозиметра. Дослідження структурно-механічних властивостей розробленого крему роводять за температури 20 °С, що відповідає t проведення технологічного процесу приготування модельного зразка, та 34 °С – прогнозована t використання крему

Значення механічної стабільності. Визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після її руйнування (τ_2), результати обчислюють за формулою:

$$MC = \tau_1/\tau_2.$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховують за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100 \%}{\eta_{18,6}},$$

де: $\eta_{18,6}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 18,6 с⁻¹;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹

Визначення колоїдної стабільності. Визначення проводиться за методикою, наведеною у ДСТУ ISO/TR 18811:2019 Косметика. Настанови щодо визначення стабільності косметичних продуктів (ISO/TR 18811:2018, IDT) [9].

Для проведення аналізу використовують лабораторну центрифугу марки ОПН-8 з частотою обертання (0-8000) об/хв з набором пробірок, ртутний

термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100°C і ціною ділення 1°C, а також секундомір і водяну баню.

Пробірки наповнюють на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками так, щоб маси пробірок з препаратом не відрізнялися більш, ніж на 0,02 г, і зважують з точністю до 0,01 г. Потім пробірки поміщають на водяну баню при температурі $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ на 20 хвилин, після чого насухо витирають ззовні і розміщують у гнізда центрифуги. Центрифугують впродовж 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому складає приблизно 5000 г). Зразок вважають стабільним, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігалось розшарування. Якщо хоча б у одній з пробірок спостерігається розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводять повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляється хоча б одна пробірка з розшаруванням, зразок вважається нестабільним [79]

Визначення термостабільності. Визначення проводили за методикою, наведеною у ДСТУ ISO/TR 18811:2019 Косметика. Настанови щодо визначення стабільності косметичних продуктів (ISO/TR 18811:2018, IDT). Для проведення аналізу використовують пробірки П1-14-120 ХС, термостат з температурою (40-42) °C та холодильник (10-12 °C). Три пробірки наповнюють на 2/3 об'єму досліджуваною речовиною, слідкуючи за тим, щоб в ній не залишалось бульбашок повітря, закривають пробками і поміщають в термостат з температурою (40-42)°C. Досліджувану речовину витримують 7 діб у термостаті, потім 7 діб у холодильнику (10-12°C) та 3 доби при кімнатній температурі.

Зразок вважається стабільним, якщо після витримування в термостаті в пробірках не спостерігається виділення водної фази, допускається виділення шару масляної фази не більше 0,5 см.

Висновки до розділу 2.

1. Обрали та обґрунтували загальну концепцію досліджень

2. Визначили об'єкти та методи досліджень. Об'єктами досліджень у даній роботі були біологічно активні речовини бетаїн та актив Cosme-phytamis Зелений чай та допоміжні компоненти (УФ- фільтри, емульгатори, емоменти, консервант, гелеутворювачі, регулятори рН і т.п.).

РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИРОБНИЦТВА КРЕМУ З ФОТОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

3.1 Обґрунтування складу крему з фотозахисними властивостями

Для розробки крему з фотозахисними властивостями важливо правильно поєднувати компоненти, які ефективно захищають шкіру від шкідливого впливу ультрафіолетових (УФ) променів, водночас забезпечуючи зволоження, живлення та підтримку здоров'я шкіри. Склад крему повинен включати як фізичні, так і хімічні фільтри для максимального захисту, а також додаткові активні інгредієнти, які покращують стан шкіри, знижують рівень запалення і заспокоюють шкіру після впливу сонця.

Для розробки фармацевтичної композиції з сонцезахисними властивостями як лікарську форму обрано крем.

Креми з фотозахисними властивостями мають кілька важливих переваг порівняно з іншими формами сонцезахисних засобів, такими як лосьйони, спреї або гелі. До основних переваг крему належать:

- Тривала і ефективна захисна дія;
- Зручність у використанні;
- Підходять для всіх типів шкіри;
- Можливість додавання активних компонентів: (креми часто містять активні інгредієнти, які можуть надавати шкірі додатковий догляд, наприклад, антиоксиданти (вітамін Е, екстракти рослин), пептиди, заспокійливі компоненти (пантенол, алое вера), що корисно для людей, які хочуть не лише захистити шкіру від сонця, але й підтримувати її здоров'я)
- Захист і зволоження: Креми, в порівнянні з іншими формами сонцезахисних засобів (наприклад, спреями чи гелями), краще зберігають зволоження, оскільки вони можуть містити масла, олії та інші живильні компоненти, які також допомагають шкірі залишатися м'якою і зволоженою в умовах холодного або сухого клімату

➤ Індивідуальний контроль за дозуванням (креми забезпечують точне і контрольоване нанесення, на відміну від спреїв, де важко контролювати кількість продукту. Це дозволяє наносити необхідну кількість засобу для максимального ефекту захисту)

➤ Покращення ефекту антиоксидантної підтримки шкіри (креми часто містять не лише сонцезахисні фільтри, але й додаткові активні інгредієнти, які мають антиоксидантні властивості (наприклад, вітамін С, екстракти зеленого чаю), що допомагає боротися з пошкодженнями, викликаними УФ-випромінюванням).

Враховуючи основні принципи створення емульсійних кремів, для створення емульсійної основи ми обрали два емульгатори 1 роду Emulsiphos та неіонний емульгатор Amisol soft. За хімічною природою Emulsiphos є фосфоліпідним емульгатором, що належить до класу негативно заряджених емульгаторів (аніонних). Емульгатор Amisol soft є емульгатором, який належить до неіонних емульгаторів. Неіонні емульгатори не мають заряджених груп (як, наприклад, аніонні або катіонні емульгатори), що робить їх дуже стабільними і менш схильними до взаємодії з іншими компонентами, такими як солі або метали.

Комбінація емульгаторів Amisol Soft (неіонного емульгатора) і Emulsiphos (фосфоліпідного аніонного емульгатора) забезпечує ряд важливих переваг для стабільності, текстури і функціональності кремів. Кожен з цих емульгаторів має свої особливості, які в комбінації доповнюють один одного. Зокрема Amisol Soft зазвичай створює стабільні емульсії (O/B). Водночас він надає продуктам м'якість і добре взаємодіє з багатьма іншими інгредієнтами без ризику агрегації чи осідання. Emulsiphos, будучи фосфоліпідним емульгатором, створює стабільні мембрани та допомагає створювати більш міцні та довговічні емульсії, особливо у водно-олійних системах.

Як гідрофобну фазу нами обрано олію жожоба, Gamma Oryzanol, цетилпальмітат та емомент Gosulin IL.

Олія жожоба (Simmondsia Chinensis) — одна з найпопулярніших олій, що використовується в косметичних засобах, зокрема в сонцезахисних кремах, завдяки своїм численним корисним властивостям. Вона є рідким воском, а не класичною олією, і має багато переваг для догляду за шкірою, особливо в сонцезахисті. Олія жожоба має невеликий природний SPF (приблизно 4-6), проте її ефективності недостатньо для повноцінного сонцезахисного ефекту. Олію жожоби використовують як доповнення до основних сонцезахисних фільтрів, наприклад, фізичних (цинк оксид, титану діоксид) чи хімічних фільтрів, щоб підсилити загальний захист. Крім того, олія жожоби покращує стабільність рецептури завдяки своїм емульгуючим властивостям, оскільки допомагає забезпечити рівномірний розподіл крему.

В якості антиоксиданта використовували спеціальну косметичну добавку Gamma Oryzanol яка має повністю рослинне походження, отримують з масла висівок рису. Даний інгредієнт захищає шкіру від передчасного старіння і негативного впливу ультрафіолетових променів та володіє протизапальною дією. Локальне застосування гамма-орізанола знижує УФ індуковану еритему пригнічує активність ліпоксигенази, пригнічує активність циклооксигенази 2.

Цетилпальмітат (Cetyl Palmitate) — це ефір жирної кислоти пальмітинової кислоти та цетилового спирту. Він є високоякісним, природним емоментом та емульгатором який активно використовується в косметичних засобах, у тому числі в сонцезахисних кремах.

Госулін (Gosulin) — це спеціальний рослинний емомент, який є ефіром цетилового спирту і стеаринової кислоти, отриманий з цукрових буряків і кокосового горіха. Використовують в сонцезахисній косметиці в концентрації 5-25%.

До складу гідрофільної фази входять окрім води очищеної входить гліцерин який використовують як зволожувач та гелеутворювач ксантанова камідь.

Гліцерин в сонцезахисному кремі зазвичай використовується як зволожувальний компонент, оскільки він є ефективним гігроскопічним агентом,

що притягує вологу з навколишнього середовища та допомагає підтримувати гідратацію шкіри. У сонцезахисному кремні гліцерин може виконувати кілька функцій:

Зволоження шкіри: Гліцерин допомагає зберегти вологу в шкірі, що особливо важливо при використанні сонцезахисних засобів, які можуть викликати сухість через механізм блокування ультрафіолетових променів або зневоднення шкіри.

Покращення текстури крему: Гліцерин може поліпшити текстуру сонцезахисного крему, надаючи йому більш гладку і рівномірну консистенцію, що полегшує його нанесення.

Змішування інгредієнтів: Гліцерин може допомогти з розчиненням деяких активних інгредієнтів, таких як вітаміни чи антиоксиданти, що часто входять до складу сонцезахисних кремів.

Ксантанова камідь (Xanthan Gum) — це природний полісахарид, отримуваний з ферментації цукрів, найчастіше з кукурудзи, і використовується в косметичній та фармацевтичній промисловості як гелеутворювач і згущувач. Вона має численні переваги у складі косметичних засобів, у тому числі в сонцезахисних кремах. Ксантанова камідь ефективно загущує формули, перетворюючи рідкі суміші в гель або в'язку текстуру, що допомагає покращити консистенцію крему. Вона надає кремам плавну, однорідну текстуру, що легко наноситься на шкіру.

В якості сонцезахисних фільтрів обрали комбінацію фізичних та хімічних фільтрів *Tinosorb Tinosorb S Lite Aqua та Z-cote*.

Tinosorb S Lite Aqua – сонцезахисний хімічний фільтр від UVA / UVB випромінювання.

Z-Cote — це фізичний сонцезахисний фільтр на основі оксиду цинку, який застосовується у косметичних засобах для захисту від ультрафіолетового (УФ) випромінювання. Зазвичай він виготовляється у вигляді мікронізованих частинок, що дозволяє покращити його ефективність, стабільність і зручність у застосуванні. *Z-Cote* є популярним вибором для косметики завдяки своїй

здатності захищати від обох типів ультрафіолетового випромінювання: UVA та UVB.

При комбінуванні Tinosorb і Z-cote можна отримати наступний рівень захисту:

1% Tinosorb + 1% Z-cote = SPF 3.1

5% Tinosorb + 5% Z-cote = SPF 12.8

10% Tinosorb + 10% Z-cote = SPF 26.3

В якості активних компонентів використовували бетаїн та актив Cosme-phytamis Зелений чай .

Бетаїн - у сонцезахисній косметичі використовується переважно за рахунок своїх зволожувальних і заспокійливих властивостей, а не безпосередньо як активний фільтр для ультрафіолетового випромінювання. Він є природною аміносполукою, яка допомагає підтримувати водний баланс в шкірі, що робить його корисним компонентом в сонцезахисних засобах, оскільки такі продукти часто можуть висушувати шкіру через виведення вологи, особливо після тривалого перебування на сонці.

Cosme-Phytamis Зелений чай — це високоякісний екстракт зеленого чаю, який має широке застосування в косметичі завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним та антибактеріальним властивостям. Поліфеноли і катехіни (зокрема, епігалокатехін галат — EGCG) в зеленому чаї мають потужні антиоксидантні властивості, що допомагають нейтралізувати вільні радикали, які виникають через вплив ультрафіолетового випромінювання. Вільні радикали спричиняють окислювальний стрес, який, у свою чергу, може призвести до старіння шкіри (фотостаріння), пігментацій, зменшення еластичності шкіри і утворення зморшок.

У досліджуваних зразках застосовували консервант Nipaguard SCE - у кількості 1,5%, що є рекомендованою дозою.

Розроблено 4 рецептури емульсійних кремів, які являють собою емульсійні системи типу м/в, але відрізняються кількісним вмістом емульгаторів. Склад зразку № 1 (емульгатори Emulsiphos, Amisol soft та емульгатор цетилпальмітат

використовували в максимально допустимих концентраціях 3 %), зразок № 2 (емульгатор Emulsiphos 3,0 %, емульгатор Amisol soft 2,0%, емульгатор цетилпальмітат 2,0 %), зразок № 3 (Emulsiphos 3,0 %, емульгатор Amisol soft 1,0 %, емульгатор цетилпальмітат 1,0 %), зразок № 4 лише один емульгатор Emulsiphos в концентрації 3,0 %.

Склад досліджуваних зразків наведено у табл. 3.1

Таблиця 3.1 Склад досліджуваних зразків кремів

№	Назва компоненту	№ складу крему, %			
		1	2	3	4
1	Емульгатор Emulsiphos	3,0	3,0	3,0	3,0
2	Емульгатор Amisol soft	3,0	2,0	1,0	-
3	Цетилпальмітат	3,0	2,0	1,0	-
4	Емолент Gosulin IL	10,0	10,0	10,0	10,0
5	Олія жожоба	2,0	2,0	2,0	2,0
6	Gamma Oryzanol	1,0	1,0	1,0	1,0
8	Ксантанова камідь	0,3	0,3	0,3	0,3
9	Гліцерин	3,0	3,0	3,0	3,0
10	Tinosorb S Lite Aqua	10,0	10,0	10,0	10,0
11	Z-cote	10,0	10,0	10,0	10,0
12	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

У результаті дослідження зразків крему за органолептичними показниками, зразок крему № 1 був занадто густим. Зразки № 3 та №4 мали рідку консистенцію і не були стабільними при зберіганні. Зразок № 2 де до суміші емульгаторів Emulsiphos та Amisol soft в співвідношенні 3:2 додавали емульгатор цетилпальмітат в концентрації 2 % мав м'яку консистенцію, тому для подальших досліджень нами обрано саме цей склад.

Так як Tinosorb S Lite Aqua значно підвищує рН будь-якого розчину, необхідно контролювати та регулювати рівень рН. Тому для регуляції рН до 5.5-6,0 додаємо по краплях 40,0 % розчин молочної кислоти.

Таким чином, на основі проведених експериментальних досліджень запропоновано наступний склад крему:

Таблиця 3.2 Рецептūra розробленого модельного крему з сонцезахисними властивостями

№	INCI	%
1	Aqua purificata	48,2
2	Isoamyl laurate, isoamyl cocoate (Gosulin IL)	10,0
3	Tinosorb S Lite Aqua	10,0
4	Z-cote	10,0
5	Cetyl palmitate	3,0
6	Emulsiphos	3,0
7	Amisol soft	3,0
8	Glycerin	3,0
9	Betain	3,0
10	Simmondsia Chinensis Seed Oil	2,0
11	Glycerin, Camellia sinensis (L.) kuntze	2,0
12	Nipaguard SCE	1,5
13	Gamma Oryzanol	1,0
14	Xanthan Gum	0,3
15	lactic acid (40,0 %)	до рН 5,5-6,0

Наступним етапом було визначення фізико-хімічних показників кремів. Фізико-хімічні показники кремів це характеристики, які визначають якість, стабільність та ефективність крему. Вони включають ряд параметрів, які допомагають оцінити його склад, структуру та здатність до виконання заявлених функцій.

Одержаний крем досліджували за наступними органолептичними та фізико-хімічними показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, значення рН, колоїдна стабільність і термостабільність.

Результати дослідження наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 Показники якості фармацевтичної композиції у формі крему з сонцезахисними властивостями

Назва показника	Показники якості крему		
	Після приготування	Після зберігання протягом 3х місяців	Після зберігання протягом 6ти місяців
Зовнішній вигляд	однорідна кремоподібна маса	без змін	без змін
Колір	властивий кольору сировини	без змін	без змін
Запах	властивий запаху сировини	без змін	без змін
Водневий показник (pH)	$6,1 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,1$
колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	стабільний
термостабільність	стабільний	стабільний	стабільний

На основі теоретичних і експериментальних досліджень розроблено склад фармацевтичної композиції у формі крему з фотозахисними властивостями. Співвідношення компонентів косметичного засобу підбрані таким чином, щоб забезпечити фармацевтичній композиції необхідну фотозахисну, антиоксидантну та зволожуючу дії, а також належні споживчі властивості (запах, зручність нанесення, безпечність при нашкірному застосуванні, стійкість при зберіганні).

3.2 Обґрунтування вибору технології фармацевтичної композиції у формі крему

Технологічний процес виробництва розчину, складається з наступних основних стадій:

Санітарна обробка та підготовка виробництва

Підготовка виробничих приміщень

Виробничі приміщення мають відповідати інструкції «Вимоги щодо попередження мікробної забрудненості продукції при виробництві нестерильних лікарських засобів на підприємствах і організаціях хіміко-фармацевтичної промисловості».

Приготування дезінфікуючих розчинів. Дезінфікуючі розчини застосовують для обробки рук персоналу, обладнання та їх поверхонь. В якості дезінфікуючих розчинів застосовують спирто-водневу суміш у концентрації 76-80 %, розчини перекису водню у концентрації 1-6 % з 0,5 % розчином хлоргексидину. Дезінфікуючі розчини рекомендовано замінювати щотижня, щоб уникнути появи стійких штамів мікроорганізмів.

Санітарна обробка та підготовка виробництва. При здійсненні технологічного процесу виробництва розчинів, для забезпечення випуску високоякісного готового продукту обслуговуючий персонал має дотримуватись правил виробничої і особистої гігієни та безпечних умов праці з метою усунення мікробної контамінації лікарських засобів під час виробництва, зберігання і транспортування.

Підготовка обладнання. Перед початком роботи майстер зміни перевіряє готовність обладнання до роботи: відсутність залишків сировини і напівпродуктів, справність і чистоти робочих частин обладнання, наявність етикеток із зазначенням найменування, серії, дати випуску, прізвища та ініціалів оператора. Після закінчення роботи оператор проводить повне прибирання згідно з інструкцією, що використовується у виробництві обладнання. Тару та інвентар необхідно періодично піддавати мийці, чищенню та дезінфекції.

Підготовка персоналу. У відповідності з інструкцією «Виробництво лікарських засобів. Персонал фармацевтичних підприємств. Основні вимоги» персонал має бути забезпечений технологічним одягом (халат, куртка, штани або комбінезон, шапочку, що повністю закриває волосся), необхідний респіратор або маска, рукавички гумові, взуття або бахіли.

Стадія 1. Підготовка сировини

На стадії підготовки сировини кожен компонент окремо зважують на вагах. Далі наважки сировини передають на стадію 2 «Отримання крему».

Стадія 2 Отримання крему

Операція 2.1 Приготування жирної фази. Відважені компоненти жирної фази (Emulsiphos, Amisol soft, цетилпальмітат, Gosulin IL, Олія жожоба, Gamma Oryzanol, Ніпагард, Z-cote (половинна кількість від загальної маси)) поміщають у реактор з паровою сорочкою та нагрівають до температури 75-85 °C. Готову нагріту суміш передають на операцію 2.3 Приготування крему.

Операція 2.2 Приготування водної фази Воду та водорозчинні компоненти ксантанову камідь, Tinosorb S Lite Aqua, Z-cote (половинна кількість від загальної маси), гліцерин зі стадії 1 завантажують у реактор з мішалкою. Нагріваємо суміш до температури $80 \pm 2^{\circ}\text{C}$ за допомогою теплої води в сорочці реактора-гомогенізатора. Встановлюємо швидкість якірної мішалки 50 ± 5 об/хв. Готову суміш гомогенізуємо та передаємо на операцію 2.3 Приготування крему.

Операція 2.3 Приготування крему

В реактор з паровою сорочкою та мішалкою завантажують сплав зі стадії 1, розчин зі стадії 2, воду, бетаїн та екстракт зеленого чаю. Гомогенізують до повного розчинення інгредієнтів. Отриманий крем передають на стадію 3. Фасування й пакування готової продукції.

Стадія 3. Фасування й пакування готової продукції

Контроль туб заповнених на герметичність здійснюють наступним чином. Відбирають 10 туб крему і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером.

Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі $(60 \pm 3)^{\circ}\text{C}$ протягом 8 год. На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Результати випробування вважають задовільними, якщо не

спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

З метою раціоналізації виробничого процесу та створення оптимальних режимів роботи на фармацевтичному підприємстві складається технологічна схема, яка дозволяє наочно представити постадійне виробництво крему. Тому для візуалізації технологічного процесу в промислових умовах розроблена технологічна схема виробництва модельного ЛЗ у формі крему (рисунок 3.1.)

Технологічна схема виробництва

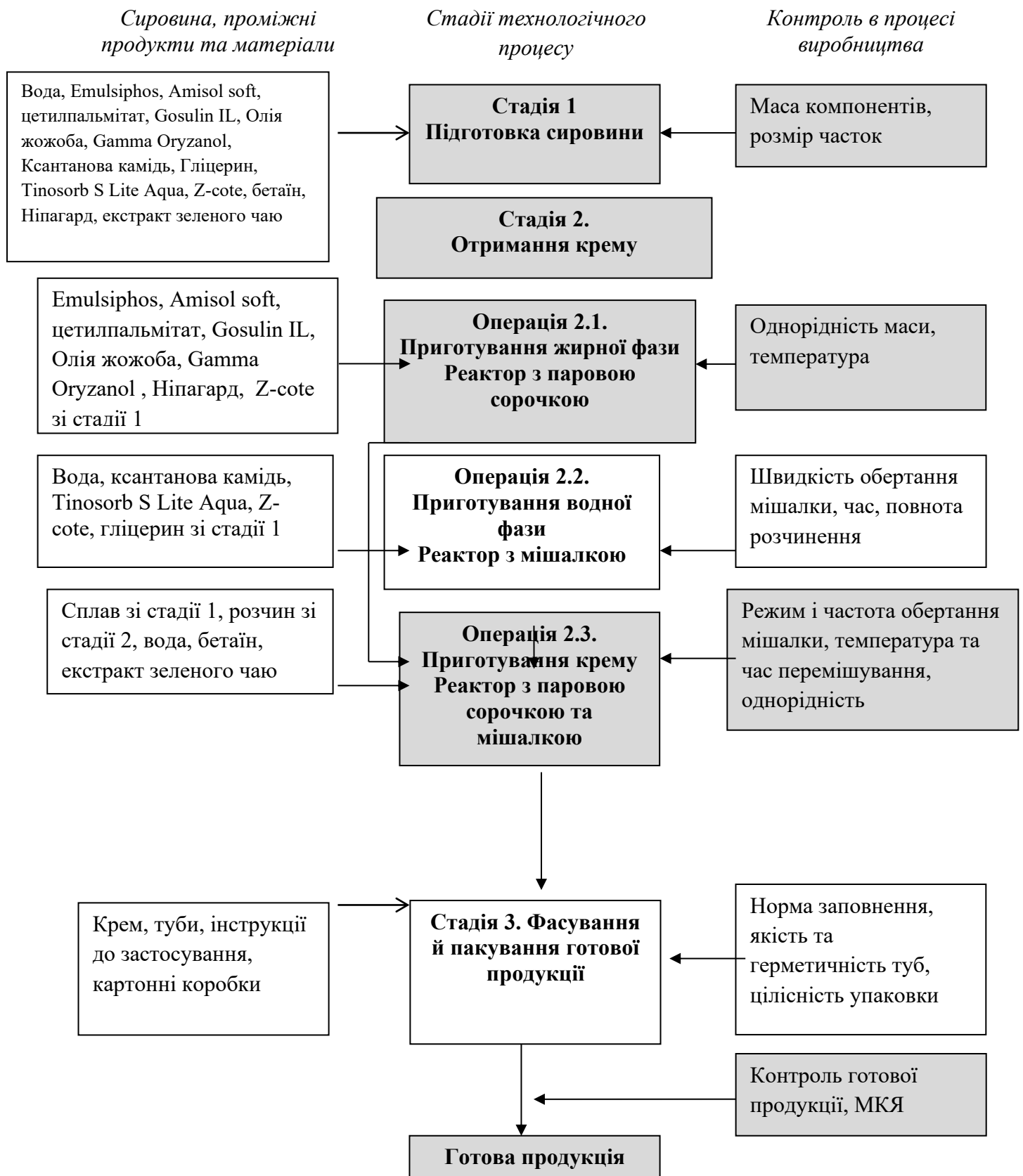


Рисунок 3.1. – Технологічна схема виробництва фармацевтичної композиції з сонцезахисними властивостями у формі крему

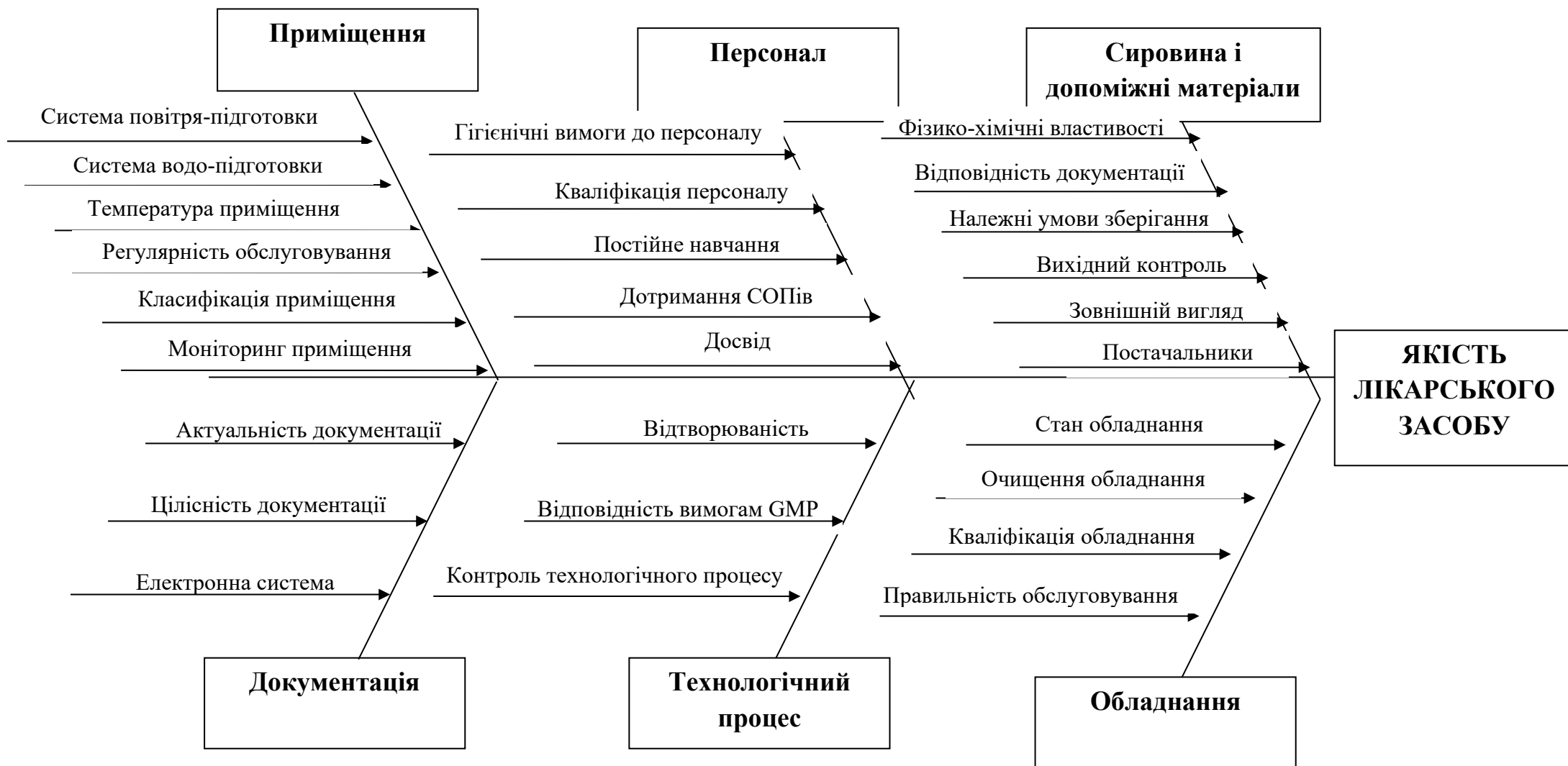
3.3. Аналіз ризиків для якості розробленої модельної композиції у формі крему.

Під час процесу виробництва лікарського засобу, на кожній стадії технологічного процесу існує ризик для якості продукції. Тому підприємства мають проводити регулярні огляди якості лікарських засобів для запобігання небажаних побічних ефектів та їх наслідків, які вони провокують. Одним із таких підходів є причинно-наслідкова діаграма Ішикави представлена на рисунку 3.2.

Дана діаграма Ішикави, яка була розроблена для модельного засобу у формі крему з сонцезахисними властивостями, з метою проведення оцінки ризиків під час процесу виробництва. Дана діаграма має ще одну назву, так званий «риб'ячий скелет». Запропонована схема ясно показує роботу над поліпшенням якості виробничих процесів. Вона, як і більшість інструментів якості, є інструментом візуалізації й організації знань, що систематичним чином полегшує розуміння наслідків певної проблеми.

Така діаграма дозволяє виявити ключові взаємозв'язки між різними факторами й більш точно зрозуміти досліджуваний процес. Вона демонструє причинно-наслідкові зв'язки між якістю продукції та будь-якою проблемою, що може виникнути під час процесу виробництва.

Рисунок 3.2 – Причинно-наслідкова діаграма Ішикави для визначення критичних точок процесу виробництва фармацевтичної композиції з сонцезахисними властивостями у формі крему



Всі можливі причини поділяють на основні та другорядні. Згідно наведеної діаграми встановлено, що до основних причин, які мають великий вплив на якість процесу виробництва модельного лікарського належать:

1. Сировина та допоміжна матеріали. При виробництві лікарського засобу належної якості обов'язково вся сировина та допоміжна матеріали мають пройти вихідний контроль при постачанні, аби перевірити їх відповідність вимогам для забезпечення якості продукту. Використання сировини та матеріалів має здійснюватись відповідно до належної документації (протоколи виробництва та ін..). Необхідно завжди бути готовим до закупівлі сировини у іншого постачальника, якщо будуть виявлені проблеми із якістю сировини у першого постачальника. Сировина та допоміжні матеріали мають зберігатися за належних умов.

2. Персонал. Для виготовлення якісного лікарського засобу, необхідно залучити робітників, що мають необхідний досвід та задовільний рівень кваліфікації. Персонал повинен дотримуватися СОПів, а також дотримуватися своїх обов'язків, які мають бути чітко визначені для кожного робітника. Весь персонал повинен пройти обов'язкове навчання, прослухати інструктаж та знати принципи GMP, які стосуються його діяльності.

3. Обладнання. Обладнання необхідно розміщувати, проектувати та обслуговувати відповідно до необхідних вимог аби не допустити імовірності виникнення контамінації. Несправне обладнання повинно бути вчасно вилучене з виробничої дільниці та відповідно марковано. Матеріал обладнання, що контактує з сировиною, має бути інертним по відношенню до сировини та проміжної продукції. Регулярно треба проводити огляд стану обладнання та його оновлення, аби забезпечити актуальність технологічного процесу на виробництві.

4. Технологічний процес. Всі дії технологічного процесу повині виконуватися відповідно до письмових методик та заноситися до протоколу. Повинен регулярно здійснюватись контроль технологічного процесу і, щоб він

відбувався в межах установлених параметрів. Технологічний процес на всіх стадіях має відповідати вимогам GMP.

5. Приміщення. Приміщення, в яких буде проходити технологічний процес виготовлення лікарського засобу, мають повністю відповідати вимогам належної виробничої практики аби звести до мінімуму імовірність контамінації. Усі приміщення, що пов'язані з виробничим процесом повинні відповідати встановленим санітарно-гігієнічним нормам. Системи повітря- та водо-підготовки повинні постійно переглядатися на відхилення від заданих параметрів.

6. Документація. Уся документація, що регулює процес виробництва, повинна бути ретельно розроблена, підготовлена та перевірена. Документацію слід регулярно піддавати перегляду та актуалізації через певні проміжки часу. Усі дії під час технологічного процесу повинні бути задокументовані. Уся документація повинна зберігатися у паперовому та електронному вигляді, і сформульована максимально зрозуміло аби уникнути різного трактування.

Висновки до розділу 3.

1. Обґрунтували раціональний склад крему з фотозахисними властивостями з комбінацією двох фільтрів Tinosorb і Z-cote та активних компонентів бетаїн та актив Cosme-phytamis Зелений чай .
2. Обґрунтували вибір технології крему з фотозахисними властивостями
3. Провели аналіз ризиків для якості розробленої модельної композиції у формі

ВИСНОВКИ

1. Провести літературний огляд впливу уф випромінювання на шкіру, та обґрунтували ризики виникнення фотодерматозів. вивчити механізм впливу уф-опромінення на шкіру.
2. Розглянули характеристику фізичних та хімічних сонцезахисних фільтрів та природних компонентів в сонцезахисних засобах.
3. Обґрунтували та розробили склад, технологію та методи аналізу фотозахисних засобів, що включають синтетичні уф фільтри та БАР рослинного походження;
4. Розробили проекти нормативної та технологічної документації на фотозахисні креми, що містять комбінації синтетичних уф фільтрів і БАР рослинного походження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Svarc, F. (2015). A brief illustrated history on sunscreens and sun protection. *Pure and Applied Chemistry*, 87(9-10), 929-936.
2. Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2546-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0352. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17132769.
3. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *JAMA Dermatol* 2003; 139: 451–455.
4. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):261-8. doi: 10.1016/j.jval.2011.10.009. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22433757.
5. Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec;15(12):2546-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0352. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17132769.
6. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):257-63. doi: 10.1200/JCO.2010.28.7078. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21135266.
7. https://scholar.google.com/scholar?hl=uk&as_sdt=0,5&q=National+Cancer+Institute+Melanoma+http://www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma+2010%5BAccessed+October+13,+2010%5D
8. https://scholar.google.com/scholar?hl=uk&as_sdt=0,5&q=Australian+Institute+of+Health+and+Welfare+Australian+Cancer+Incidence+and+Mortality+Books+2010+Australian+Institute+of+Health+and+Welfare+Canberra,+Australia
9. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*.

2006 Jan 2;184(1):6-10. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00086.x. PMID: 16398622.

10. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol*. 2007 May;48(2):67-74; quiz 75-6. doi: 10.1111/j.1440-0960.2007.00339.x. PMID: 17535191.
11. [No authors listed]. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1992; 55:1–316.
12. Rampen FH, Fleuren BA, de Boo TM, Lemmens WA. Prevalence of common ‘acquired’ nevocytic nevi and dysplastic nevi is not related to ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18 (Pt 1):679–683.
13. Rampen FH, Fleuren E. Melanoma of the skin is not caused by ultraviolet radiation but by a chemical xenobiotic. *Med Hypotheses* 1987; 22:341–346.
14. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:403–414.
15. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; 92:108–118.
16. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; 92:108–118.
17. Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Indoor tanning and melanoma risk: long-term evidence from a prospective population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2017; 185:147–156.
18. Vogel RI, Ahmed RL, Nelson HH, Berwick M, Weinstock MA, Lazovich D. Exposure to indoor tanning without burning and melanoma risk by sunburn history. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:7.

19. Hery C, Tryggvadottir L, Sigurdsson T, Olafsdottir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, et al. A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol* 2010; 172:762–767.
20. Autier P, Dore JF, Eggermont AM, Coebergh JW. Epidemiological evidence that UVA radiation is involved in the genesis of cutaneous melanoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23:189–196
21. Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks. Opinion on biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes. Europe: Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks; 2016.
22. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Mar;108(9):135-41.
23. Lembo S, Raimondo A. Polymorphic Light Eruption: What's New in Pathogenesis and Management. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:252. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
24. Pile HD, Crane JS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 28, 2023. Actinic Prurigo. [PubMed]
25. Photiou L, Foley P, Ross G. Solar urticaria - An Australian case series of 83 patients. *Australas J Dermatol*. 2019 May; 60(2):110-117. [PubMed]
26. Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2014 Jul;32(3):355-61, viii-ix. [PubMed]
27. Ahad T, Rhodes LE. Images in paediatrics: Haemorrhagic vesicles and varioliform scarring: consider photosensitivity. *Arch Dis Child*. 2020 Mar;105(3):302-303. [PMC free article] [PubMed]
28. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf*. 2019 Jul;42(7):827-847. [PubMed]
29. Ibbotson S. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci*. 2018 Dec 05;17(12):1885-1903. [PubMed]

30. Snyder M, Turrentine JE, Cruz PD. Photocontact Dermatitis and Its Clinical Mimics: an Overview for the Allergist. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Feb;56(1):32-40. [PubMed]
31. Velandar MJ, Þorsteinsdóttir S, Bygum A. [Clinical review of pseudoporphyria]. *Ugeskr Laeger.* 2015 Feb 02;177(6) [PubMed]
32. Mullauer, L., Gruber, P., Seibinger, D., Buch, J., Wohlfart, S., Chott, A., 2001. Mutations in apoptosis genes: a pathogenetic factor for human disease. *Mutat. Res.* 488, 211 –231.
33. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Mar 15;195(3):298-308. doi: 10.1016/j.taap.2003.08.019. PMID: 15020192.
34. Chanchal, D., & Swarnlata, S. (2009). Herbal photoprotective formulations and their evaluation. *The Open Natural Products Journal*, 2(1).
35. Korać, R. R., & Khambholja, K. M. (2011). Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacognosy reviews*, 5(10), 164.
36. A. Hossein-nezhad, M. Holick Vitamin D for health: a global perspective *Mayo Clin. Proc.*, 88 (7) (2013), pp. 720-755
37. Y. Matsumura, H.N. Ananthaswamy Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 195 (3) (2004), pp. 298-308
38. N.T. Nguyen, D.E. Fisher MITF and UV responses in skin: from pigmentation to addiction *Pigment Cell Melanoma Res.*, 32 (2) (2019), pp. 224-236
39. P.P. Fu, et al. Phototoxicity of herbal plants and herbal products *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 31 (3) (2013), pp. 213-255
40. S. Onoue, *et al.* Chemical photoallergy: photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments *J. Dermatol. Sci.*, 85 (1) (2017), pp. 4-11
41. D.E. Brash, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 88 (22) (1991), pp. 10124-10128

42. M. Tsui, *et al.* Occurrence, distribution and ecological risk assessment of multiple classes of UV filters in marine sediments in Hong Kong and Japan J. Hazard. Mater., 292 (2015), pp. 180-187
43. S. Lee, *et al.* Toxicity of benzophenone-3 and its biodegradation in a freshwater microalga *Scenedesmus obliquus* J. Hazard. Mater., 389 (2020), p. 122149
44. S.L. Schneider, H.W. Lim Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients J. Am. Acad. Dermatol., 80 (1) (2019), pp. 266-271
45. Flieger, J.; Flieger, W.; Baj, J.; Maciejewski, R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials* **2021**, *14*, 4135
46. Choe, C.; Ri, J.; Schleusener, J.; Lademann, J.; Darvin, M.E. The non-homogenous distribution and aggregation of carotenoids in the stratum corneum correlates with the organization of intercellular lipids in vivo. *Exp. Dermatol.* 2019, 28, 1237–1243. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Lademann, J.; Caspers, P.J.; van der Pol, A.; Richter, H.; Patzelt, A.; Zastrow, L.; Darvin, M.; Sterry, W.; Fluhr, J.W. In Vivo Raman Spectroscopy Detects Increased Epidermal Antioxidative Potential with Topically Applied Carotenoids. *Laser Phys. Lett.* 2009, 6, 76–79. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Fluhr, J.W.; Caspers, P.; van der Pol, J.A.; Richter, H.; Sterry, W.; Lademann, J.; Darvin, M.E. Kinetics of carotenoid distribution in human skin in vivo after exogenous stress: Disinfectant and wIRA-induced carotenoid depletion recovers from outside to inside. *J. Biomed. Opt.* 2011, 16, 035002. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Parrado, C.; Philips, N.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A.; González, S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. *Front. Med.* 2018, 5, 188. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. González, S.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A. Oral and systemic photoprotection. In *Principles and Practice of Photoprotection*; Wang, S.Q., Lim, H.W., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2016; pp. 387–403. [Google Scholar]

- 51.Lim, H.W.; Arellano-Mendoza, M.I.; Stengel, F. Current challenges in photoprotection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, S91–S99. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 52.Parrado, C.; Mascaraque, M.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A.; Gonzalez, S. Fernblock (Polypodium leucotomos extract): Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1026. [Google Scholar] [CrossRef]
- 53.Parrado, C.; Mascaraque, M.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A.; Gonzalez, S. Fernblock (Polypodium leucotomos extract): Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1026. [Google Scholar] [CrossRef]
- 54.Scheer, H. The Pigments. In *Light-Harvesting Antennas in Photosynthesis*; Green, B.R., Parson, W.W., Eds.; *Advances in Photosynthesis and Respiration*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2003; pp. 29–81. [Google Scholar]
- 55.Tapiero, H.; Townsend, D.; Tew, K. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed. Pharmacother.* 2004, 58, 100–110. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- 56.Jenkins, G.J.; Stephens, L.A.; Masnavi, N.; Parry, J.M. Molecular analysis of the chemoprotective effects of topical sunscreen and vitamin C in preventing UV-induced and reactive oxygen species-induced DNA damage, respectively, using the PCR inhibition methodology. *Anticancer Res.* 2002, 22, 3873–3877. [Google Scholar] [PubMed]
- 57.McVean, M.; Liebler, D.C. Prevention of DNA photodamage by vitamin E compounds and sunscreens: Roles of ultraviolet absorbance and cellular uptake. *Mol. Carcinog.* 1999, 24, 169–176. [Google Scholar] [CrossRef]
- 58.Stahl, W.; Sies, H. Beta-carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 96, 1179S–1184S. [Google Scholar] [CrossRef]
- 59.Dzialo, M.; Mierziak, J.; Korzun, U.; Preisner, M.; Szopa, J.; Kulma, A. The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 160. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

60. de Alencar Filho, J.M.T.; Sampaio, P.A.; Valença, E.C.; da Silva Almeida, G.; Rolim, L.A.; Nunes, X.P.; da Cruz Araújo, E.C. Flavonoids as photoprotective agents: A systematic review. *J. Med. Plants Res.* 2016, 10, 848–864. [Google Scholar]
61. Sandmann, G. Antioxidant Protection from UV- and Light-Stress Related to Carotenoid Structures. *Antioxidants* 2019, 8, 219. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
62. Marquardt, D.; Williams, J.A.; Kučerka, N.; Atkinson, J.; Wassall, S.R.; Katsaras, J.; Harroun, T.A. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: A new perspective on the antioxidant vitamin E. *J. Amer. Chem. Soc.* 2013, 135, 7523–7533. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
63. Anitha, D.; Reddy, K.Y.; Venkatesh, P.; Raani, M.J. A review-herbal sunscreen agents on skin protection. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* 2016, 3, 308–313. [Google Scholar]
64. Goiris, K.; Muylaert, K.; Fraeye, I.; Foubert, I.; De Brabanter, J.; De Cooman, L. Antioxidant potential of microalgae in relation to their phenolic and carotenoid content. *J. Appl. Phycol.* 2012, 24, 1477–1486. [Google Scholar] [CrossRef]
65. Choi, S.W.; Chung, M.-H. A review on the relationship between aloe vera components and their biologic effects. *Semin. Integr. Med.* 2003, 1, 53–62. [Google Scholar] [CrossRef]
66. Richardson, J.; Smith, J.E.; McIntyre, M.; Thomas, R.; Pilkington, K. Aloe Vera for Preventing Radiation-induced Skin Reactions: A Systematic Literature Review. *Clin. Oncol.* 2005, 17, 478–484. [Google Scholar] [CrossRef]
67. Park, K.; Choi, H.S.; Hong, Y.H.; Jung, E.Y.; Suh, H.J. Cactus cladodes (*Opuntia humifusa*) extract minimizes the effects of UV irradiation on keratinocytes and hairless mice. *Pharm. Biol.* 2017, 55, 1032–1040. [Google Scholar] [CrossRef]
68. Katiyar, S.K.; Elmets, C.A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *Int. J. Oncol.* 2001, 18, 1307–1313. [Google Scholar] [CrossRef]
69. Afaq, F.; Zaid, M.A.; Khan, N.; Dreher, M.; Mukhtar, H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted

- skin. *Exp. Dermatol.* 2009, 18, 553–561. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
70. Hong, Y.-H.; Kim, J.-H.; Youn Cho, J.-Y. Photo-aging protective effects of *Ranunculus bulbosus* methanol extract. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* 2020, in press. [[Google Scholar](#)]
71. Takekoshi, S.; Nagata, H.; Kitatani, K. Flavonoids enhance melanogenesis in human melanoma cells. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* **2014**, 39, 116–121. [[Google Scholar](#)]
72. Taguchi, N.; Hata, T.; Kamiya, E.; Kobayashi, A.; Aoki, H.; Kunisada, T. Reduction in human hair graying by sterubin, an active flavonoid of *Eriodictyon angustifolium*. *J. Dermatol. Sci.* **2018**, 92, 286–289. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
73. Xin, X.J.; Zou, J.; Zou, T.; Shang, H.; Sun, L.Y. A Newly Authenticated Compound from Traditional Chinese Medicine Decoction Induces Melanogenesis in B16-F10 Cells by Increasing Tyrosinase Activity. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* **2018**, 6, 1–8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
74. Taguchi, N.; Hata, T.; Kamiya, E.; Kobayashi, A.; Aoki, H.; Kunisada, T. Reduction in human hair graying by sterubin, an active flavonoid of *Eriodictyon angustifolium*. *J. Dermatol. Sci.* **2018**, 92, 286–289. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
75. Xin, X.J.; Zou, J.; Zou, T.; Shang, H.; Sun, L.Y. A Newly Authenticated Compound from Traditional Chinese Medicine Decoction Induces Melanogenesis in B16-F10 Cells by Increasing Tyrosinase Activity. *Evid.-Based Complementary Altern. Med.* **2018**, 6, 1–8. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
76. Manach C, Scalbert A, Morand C et al (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79:727–747
77. Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar;302(2):71-83. doi: 10.1007/s00403-009-1001-3. Epub 2009 Nov 7. PMID: 19898857; PMCID: PMC2813915.

78. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с
79. ДСТУ ISO/TR 18811:2019 Косметика. Настанови щодо визначення стабільності косметичних продуктів (ISO/TR 18811:2018, IDT) / Київ: Держспоживстандарт України, 2007. – 11с.

ДОДАТКИ

1. XII Міжнародна науково-практична конференція «EUROPEAN CONGRESS OF SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS», 2-4.12.2024, Барселона, Іспанія, Розробка складу та технології фармацевтичної композиції з фотозахисними властивостями у формі крему, Роїк О. М., Матюшенко І.С., Стадник А. В.

