

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ
ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра біотехнології, шкіри та хутра

Дипломна магістерська робота

на тему **Отримання косметичних кремів на основі пептидів
біогенного походження**

Виконала: студентка 2 курсу, групи
МгЗБТ-21
спеціальності 162 Біотехнології та
біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
високомолекулярних сполук
Катерина МОЛЧАНОВА
Науковий керівник: д.т.н., проф.
Ольга АНДРЕЄВА
Рецензент: к.т.н., доц.
Олена ОХМАТ

Київ 2022

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ
ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра біотехнології, шкіри та хутра

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітня програма Біотехнологія високомолекулярних сполук

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри біотехнології, шкіри
та хутра

Олена МОКРОУСОВА

«___» листопада 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Молчановій Катерині Вікторівни

1. Тема роботи: **Отримання косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження.**

Науковий керівник роботи Андреева Ольга Адіславівна, д.т.н., проф.
затверджені наказом вищого навчального закладу
від «28» вересня 2022 року № 180-уч

2. Строк подання студентом роботи згідно з графіком

3. Вихідні дані до роботи: завдання на дипломну магістерську роботу, наукова література щодо отримання косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження; технологічна схема отримання косметичних кремів; матеріали науково-дослідної та переддипломної практик.

4. Зміст дипломної роботи: вступ, огляд літератури, технологічна частина, контроль якості; висновки; список використаних джерел; додатки.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Ольга Андреева, д.т.н, професор кафедри біотехнології , шкіри та хутра		
Розділ 2	Ольга Андреева, д.т.н, професор кафедри біотехнології, шкіри та хутра		
Розділ 3	Ольга Андреева, д.т.н, професор кафедри біотехнології, шкіри та хутра		
Висновки	Ольга Андреева, д.т.н, професор кафедри біотехнології, шкіри та хутра		

6. Дата видачі завдання 12.09.2022 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Терміни виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ		
2	Розділ 1 Огляд літератури		
3	Розділ 2 Технологічна частина		
4	Розділ 3 Контроль якості		
5	Висновки		
6	Оформлення дипломної роботи (чистовий варіант)		
7	Здача дипломної магістерської роботи для рецензування		
8	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)		
9	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)		

Студент _____

Катерина МОЛЧАНОВА

Науковий керівник роботи _____

Ольга АНДРЕЄВА

Директор НМЦУПФ _____

Олена ГРИГОРЕВСЬКА

АНОТАЦІЯ

Катерина МОЛЧАНОВА. Отримання косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2022 рік – Рукопис.

На підставі аналітичного дослідження розроблено рекомендації з отримання емульсійних косметичних кремів для доглядання за шкірою на основі пептидів біогенного походження. У якості останніх пропонуються біологічно активні рослинні поліпептиди з молекулярною масою від 1 до 98 кДа, а також поліпептиди донної тварини голотурії (морського огірка) з молекулярною масою менше 1 кДа. Особливості будови та взаємодії цих сполук зі структурними елементами сполучної тканини забезпечують необхідний косметичний ефект від застосування кремів, до складу яких вони входять: міцність, еластичність, пружність та гладкість шкіри.

Розроблено блок- й технологічну схеми отримання косметичних кремів з використанням пептидів і певних видів технологічного обладнання. Визначено методи та засоби контролю на всіх етапах виробництва: контроль сировини (на прикладі задіяних у роботі пептидів як об'єкта дослідження) – контроль процесів біосинтезу та виготовлення цільового продукту – контроль самого цільового продукту (косметичних кремів).

Результати дослідження розширюють існуючі уявлення про отримання косметичних кремів, оновлюють їх асортимент з наголосом на випуск сучасної, більш ефективної продукції, тобто спрямовані на розвиток парфумерно-косметичної промисловості і, як наслідок, зміцнення здоров'я людини.

Ключові слова: біотехнологія, косметичні креми, пептиди біогенного походження.

ANNOTATION

Ekaterina MOLCHANOVA. Obtaining cosmetic creams based on peptides of biogenic origin.

Master's thesis in 162 Biotechnology and Bioengineering. – Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2022. – Manuscript.

Based on an analytical study, recommendations have been developed for obtaining emulsion cosmetic skin care creams based on peptides of biogenic origin. As the latter, biologically active plant polypeptides with a molecular weight of 1 to 98 kDa are proposed, as well as polypeptides of a benthic animal holothurian (sea cucumber) with a molecular weight of less than 1 kDa. The features of the structure and interaction of these compounds with the structural elements of the connective tissue provide the necessary cosmetic effect from creams, which include them: strength, elasticity, firmness and smoothness of the skin.

A block and technological scheme for obtaining cosmetic creams using peptides and certain types of technological equipment has been developed. Methods and means of control at all stages of production are determined: control of raw materials (using the example of the peptides involved in the work as an object of study) – control of biosynthesis processes and the manufacture of the target product – control of the target product itself (cosmetic creams).

The results of the study expand existing ideas about the production of cosmetic creams, update their range with an emphasis on the production of modern, more effective products, that is, they are aimed at the development of the perfumery and cosmetics industry and, as a result, strengthening human health.

Key words: biotechnology, cosmetic creams, peptides of biological origin.

ЗМІСТ

	Стор
ВСТУП	8
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	12
1.1 Стан розвитку косметичної галузі в Україні.....	12
1.2 Загальне уявлення про косметичні креми.....	15
1.2.1 Поняття та класифікація косметичних кремів. Емульсійні креми	16
1.2.2 Основний склад косметичних кремів.....	20
1.2.3 Основні етапи отримання косметичних кремів.....	25
1.3 Пептиди як складова косметичних кремів.....	25
1.3.1 Загальне уявлення про пептиди	26
1.3.2 Доцільність використання пептидів для отримання косметичних засобів.....	28
1.3.3 Сучасні розробки косметичних засобів з використанням пептидів.....	33
Висновки до розділу 1.....	45
2 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	48
2.1 Характеристика емульсійного крему як цільового продукту біотехнологічного виробництва.....	48
2.2 Характеристика пептидів як біологічних агентів.....	53
2.3 Обґрунтування способу проведення біосинтезу.....	62

2.4	Поетапно наведена блок-схема досліджуваної технології.....	66
2.5	Опис технологічної схеми.....	69
2.6.	Характеристика технологічного обладнання.....	71
	Висновки до розділу 2.....	79
3	КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ	81
3.1	Методики контролю на стадії біосинтезу та виготовлення готового продукту.....	81
3.2	Методи контролю готового продукту.....	84
	Висновки до розділу 3.....	93
	ВИСНОВКИ	94
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	96
	ДОДАТКИ	103

ВСТУП

Актуальність теми. Красива і здорова шкіра – це вічна мрія людства, але вплив навколишнього середовища, проблеми зі здоров'ям, стреси мають негативний вплив на шкіру. Косметична індустрія в даний час пропонує величезний спектр засобів, які дозволяють вирішити багато проблем зі шкірою.

Сучасна косметологія здатна покращити не лише якість та зовнішній вигляд шкіри, але й уповільнити процеси старіння, зробити шкіру більш пружною та сяючою, освітлити пігментні плями, скоригувати зморшки і навіть зупинити випадання волосся. Розвиток випуску парфумерно-косметичної продукції як в Україні, так і в усьому світі невід'ємно пов'язаний з її асортиментом та якістю, орієнтованими, в першу чергу, на задовільнення потреб споживачів різних категорій та смаків.

Одними із найбільш популярних косметичних засобів для догляду за шкірою вважаються креми, які допомагають людині бути здоровою, виглядати краще при доволі прийнятній ціновій політиці щодо зазначених виробів та простоті їх застосування. При цьому найбільш поширені емульсійні креми, що обумовлено високою косметичною ефективністю та рентабельністю цієї групи косметичних виробів. Зараз на полицях магазинів є креми різного складу і цільового призначення від зморшок, для зволоження та від недоліків шкіри і т.і. Різноманітність асортименту сучасних косметичних засобів, з одного боку, ставить рядового споживача у скрутне становище при виборі необхідного засобу, а з іншого, дає можливість вибрати той засіб, який максимально задовольнить його потреби.

Разом з тим, у зв'язку з подальшою глобалізацією багатьох проблем суспільства (погіршення клімату, урбанізація, стрімкий темп і не завжди здоровий образ життя, передчасне старіння тощо) та жорсткими умовами ринкової економіки вимоги до ефективності дії косметичних кремів суттєво підвищуються. Задовольнити різноманітні потреби споживачів, розширити

коло потенційних покупців і тим самим отримати великий прибуток виробникам дозволяє розширення асортименту косметики. Існують різні шляхи розширення асортименту косметичних засобів, які випускає підприємство. Це може бути розроблення інноваційних препаратів або вдосконалення існуючих рецептур та технологій.

З аналізу літератури та практики пересічного споживача відомо про зростаючий попит на косметичні засоби, у складі яких є інгредієнти природного походження, що виявляють біологічну активність: вітаміни, вуглеводи, білки. Особливе місце серед цих сполук посідають пептиди, насамперед, природного походження, які стимулюють вироблення природної гіалуронової кислоти, колагену, еластину, підвищують тургор та щільність шкіри, надаючи помітний ліфтинг-ефект, вирівнюють рельєф шкіри, розгладжуючи зморшки, забезпечують антиоксидантний захист, зокрема захищаючи від вільних радикалів. Крім того, креми з пептидами мають накопичувальний ефект. Недарма деякі косметологи називають пептиди «таємними агентами краси».

З урахуванням переваг емульсійних кремів та пептидів, як ефективних складових косметичних засобів, визначено напрям дослідження – отримання емульсійних косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження для розширення асортименту й підвищення ефективності дії цих засобів на шкіру людини. Оскільки емульсійні креми з пептидами, як правило, застосовують для обличчя, орієнтир зроблено саме на таке призначення готової продукції біотехнологічного виробництва – доглядання за шкірою обличчя.

Наукова новизна результатів полягає в систематизації й подальшому розширенні існуючих уявлень щодо отримання косметичних кремів, призначених для доглядання за шкірою, у напряму підвищення ефективності дії цих косметичних засобів, отже, більш повного задоволення потреб споживача, зміцнення його здоров'я. Це уможливлується шляхом використання у складі емульсійних косметичних кремів біологічно активних

рослинних поліпептидів з молекулярною масою від 1 до 98 кДа, а також поліпептидів донної тварини голотурії (морського огірка) з молекулярною масою менше 1 кДа. Особливості будови та взаємодії цих сполук зі структурними елементами сполучної тканини діють більш ефективно, ніж відомі біологічно активні сполуки тотожної природи (наприклад, більш розмірні гідролізати колагену або рослинні пептиди), забезпечуючи необхідний косметичний ефект від застосування кремів, до складу яких вони входять: міцність, еластичність, пружність та гладкість шкіри.

Об'єкт дослідження – пептиди біогенного походження як складова емульсійних косметичних кремів для догляду за шкірою, а також самі креми.

Предмет дослідження – процес отримання косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження.

Мета дослідження – отримання емульсійних косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження для розширення асортименту й підвищення ефективності дії цих засобів на шкіру людини

Завдання дослідження:

- виконати огляд навчальної та науково-технічної літератури для обґрунтування доцільності виробництва косметичних кремів для догляду за шкірою;

- встановити доцільність використання пептидів у якості біологічних агентів косметичних кремів;

- визначити характеристики пептидів різного біогенного походження та отриманих на їх основі косметичних кремів;

- встановити особливості технологічного процесу виготовлення косметичних кремів; розробити блок-схему та описати технологічну схему отримання цих засобів з використанням пептидів та певних видів технологічного обладнання;

- визначити методи та засоби контролю якості на всіх етапах виробництва косметичних кремів для догляду за шкірою: контроль

сировини (на прикладі задіяних у роботі пептидів як об'єкта дослідження) – контроль процесів біосинтезу та виготовлення цільового продукту – контроль самого цільового продукту (косметичних кремів);

- підготувати висновки та рекомендації за результатами дослідження.

Апробація результатів дослідження проведена у вигляді доповіді на 10th International scientific and practical conference «Innovations and prospects of world science» (May 25-27, 2022, Vancouver, Canada) на тему «Розробка косметичних засобів на основі пептидів».

Публікації здобувача за темою магістерської дипломної роботи (Додаток А): Молчанова К. В., Андреева О. А. Розробка косметичних засобів на основі пептидів / Innovations and prospects of world science. Proceedings of the 10th International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Vancouver, Canada. 2022. pp. 274-280 (0,29 д.а.). <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/05/INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-OF-WORLD-SCIENCE-25-27.05.22.pdf>

Участь у конференції підтверджена відповідним сертифікатом (Додаток Б).

Результати проведеного аналітичного дослідження розширюють існуючі уявлення про отримання косметичних кремів, оновлюють їх асортимент з наголосом на випуск сучасної, більш ефективної продукції, тобто спрямовані на розвиток парфумерно-косметичної промисловості і як, наслідок, зміцнення здоров'я людини.

Структура та обсяг роботи. Дипломна магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (63 найменування) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи 95 сторінок комп'ютерного тексту (без списку використаних джерел та додатків).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Стан розвитку косметичної галузі в Україні

Відповідно до ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять» [1] **парфумерно-косметична продукція** – це сукупність парфумерних, косметичних та ароматичних виробів, а **косметичний засіб** (або **косметика**) – засіб, призначений для нанесення безпосередньо на різні частини тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи та зовнішні статеві органи) або на зуби і слизову оболонку ротової порожнини з єдиною або головною метою їх очищення, надавання приємного запаху, змінювання зовнішнього вигляду і (або) корекції запаху тіла, і (або) їх захисту або збереження у добромому стані.

Розрізняють наступні види косметичних засобів [1]:

- засоби для губ та очей;
- засоби для манікюру та педикюру;
- пудри, рум'яна та тональні креми;
- засоби доглядання за шкірою;
- засоби доглядання за волоссям і для волосся;
- зубні паста та засоби для гігієни порожнини рота;
- туалетні та гігієнічні вироби.

Засоби доглядання за шкірою повинні надавати привабливого вигляду поверхневому шару шкіри – епідермісу. Якщо косметичний засіб впливає на більш глибокі шари шкіри – дерму та підшкірну клітковину, такий засіб відносять до розряду лікувальних або космецевтичних (поєднання термінів: «косметичний + фармацевтичний») [2, 3].

Український ринок косметики протягом останніх років відрізняє певний потенціал розвитку. За даними дослідницької компанії Euromonitor International у 2016 році український ринок косметичних товарів зріс в грошовому вираженні більш, ніж на 25 % в порівнянні з 2015 роком і склав близько 30 млрд. грн.

Примітно, що за результатами 2016 року всі категорії українського косметичного ринку зросли в грошовому вираженні. Однак, лідерами за темпами зростання стали категорії продукції «декоративна косметика» і «догляд за шкірою», які збільшилися на 28,9 і 28,5 % відповідно. У категорії «догляд за шкірою» найактивніше росли обсяги продажу косметичних засобів (КЗ) по догляданню за шкірою обличчя, і особливо сегменти для очищення та зволоження, а в категорії «декоративна косметика» найбільш динамічне зростання продемонструвала продукція для макіяжу губ [4]. Слід зазначити, що дані тенденції еволюції косметичної індустрії України, фахівці фіксують вже протягом останніх трьох років, що свідчить про їх системний характер, відповідно, вимагає застосування системних рішень. Останні, потребують, перш за все, розроблення та впровадження основних засад державної політики щодо розвитку такої потенційно рентабельної та конкурентоздатної сфери економіки, як косметична індустрія.

Аптечний сектор українського косметичного ринку представлений продукцією, яка реалізується в аптечній мережі. У вітчизняних аптеках реалізуються лікувально-косметичні засоби (ЛКЗ) відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР [5], а також, згідно з вимогами Наказу МОЗ від 06.07.2012 року № 4 98 «Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати і продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи» [6], зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 764 від 23.11.2015, наступні косметичні засоби [7]:

- предмети і засоби особистої гігієни (засоби для доглядання за порожниною рота, шкірою, волоссям, засоби для гоління та після гоління, мило туалетне;

- косметичні засоби (креми, солі, лосьйони, скраби та інші засоби, які виконують гігієнічні, профілактичні та естетичні функції, у тому числі засоби для доглядання за волоссям: пінки, лаки, муси, маски, обполіскувачі, фарба для волосся), за винятком парфумів і декоративної косметики.

В Україні, в Києві, щорічно, починаючи з 2003 р., в лютому проходить Міжнародна конференція парфумерії і косметики; кожного року популярність її зростає. На IV Міжнародній виставці, яка проходила 9-11 лютого 2006 р., було 428 експонентів з 25 країн світу. Такі Міжнародні конференції в країнах Східної Європи щорічно проходять головним чином в Варшаві, вони конче необхідні, враховуючи стрімкі темпи зростання вітчизняного виробництва парфумерно-косметичної продукції та її значення для населення.

Українська парфумерно-косметична галузь останніми роками динамічно зростає і вже зараз займає значний сегмент на ринку України, але потребує державної підтримки та подальшого розвитку суміжних галузей – нафтопереробної та хімічної промисловості, сільського господарства та машинобудування, науки та освіти, поліграфічної бази та торгівлі. Крім того, треба посилити наукові дослідження в галузі та організувати навчання-випуск фахівців цієї галузі в кращих університетах України.

Слід зазначити, що тенденції розвитку вітчизняного ринку цілком коригують з головними світовими тенденціями та напрямками розвитку парфумерно-косметичних товарів [3]:

- зростає швидкість нововведень та технологій;
- старіння населення, зростання продукції проти старіння;
- розвиток зручностей та послуг (косметичні кабінети, фітнес, SPA-продукція);
- нові інгредієнти, тара та упаковка товарів, рішення екологічних проблем;
- інформаційні технології та комунікації (мобільність суспільства та Інтернету);
- глобалізація конкурентності та зростаюча конкуренція в торгівлі та виробництві.

Різде збільшення кількості космецевтичних продуктів підкреслює необхідність отримання глибоких знань про сполуки, які найчастіше

використовуються при розробці цих кремів, сироваток, лосьйонів і мазей, а також про фізіологічні принципи їх використання [8].

1.2 Загальне уявлення про косметичні креми

Шкіра відображає походження, спосіб життя, вік і стан здоров'я. Колір шкіри, тон і рівність, пігментація, а також характеристики поверхні шкіри є ознаками здоров'я шкіри. Косметична та фармацевтична промисловість пропонує величезний арсенал продуктів і процедур для догляду за шкірою, щоб очистити, заспокоїти, відновити, зміцнити, захистити та доглядати за нашою шкірою, а отже, підтримувати її в «хорошому стані». Засоби для догляду за шкірою легко доступні в повсякденному житті, і вони відіграють важливу роль у здоров'ї та догляді за хворими [9].

Одним із поширених видів косметичної продукції, які користуються постійним попитом споживачів, є креми для догляду за шкірою [3].

З давніх-давен креми, як і місцеві засоби, вважаються важливою складовою косметичної продукції. Креми можна вважати фармацевтичними продуктами, оскільки навіть косметичні креми базуються на методах, розроблених фармацією, а немедичні креми широко використовувалися при різноманітних захворюваннях шкіри в давні часи

Раніше креми просто готували шляхом змішування двох або більше інгредієнтів із використанням води як розчинник [10]. З розвитком технологій, для приготування кремів використовуються нові методи. Ці напівтверді препарати елегантні для використання громадськістю та суспільством. Вони демонструють універсальність своїх функцій. Креми легко наносяться на будь-які ділянки тіла. Крем зручно використовувати всім віковим категоріям людей.

1.2.1 Поняття та класифікація косметичних кремів. Емульсійні креми

Відповідно до ДСТУ 2472:2006 «Креми косметичні. Терміни та визначення понять» **крем косметичний** (рис. 1.1) уявляє собою мазеподібний

засіб для догляду за тілом з додаванням активно діючих речовин [11].

Перший крем для догляду за шкірою обличчя – кольдкрем (охолодний крем) створив знаменитий лікар Гален. Крем складався з бджолиного воску, спермацету, оливкової та мигдальної олії, рожевої води



Рис. 1.1. Крем косметичний

[10]. Від мазей креми відрізняються тим,

що містять більше води, мають приємніший запах та вигляд.

Креми володіють багатьма корисними функціями, наприклад, такими як зволожуюча, живильна, омолоджуюча,

антибактеріальна, але основна функція

будь-якого крему – захист шкірного

покриття людини від холоду, сонячних променів, вітру та інших негативних впливів [2, 3, 10].

Класифікація кремів досить різноманітна [3]:

1. *Класифікація косметичних кремів за складом:*

- *жирові* – їх кремоподібний стан забезпечується комплексом жирів та жироподібних речовин;

- *емульсійні* – їх кремоподібний стан визначається наявністю та співвідношенням жирів і води; бувають типу вода/масло, масло/вода та змішаного;

- *суспензійні* – кремоподібний стан забезпечується консистенцією дисперсійного середовища, концентрацією твердої дисперсної фази);

- *комбіновані* (суспензійні креми, у яких як дисперсійне середовище використовуються емульсії);

- *безжирові* – до їх складу не входять жири та жироподібні речовини;

2. *Класифікація косметичних кремів за призначенням:*

- *очищаючі* – застосовуються для очищення шкіри. ефективно видаляють пил, бруд і залишки гриму;

- *живильні* – мають різні найменування (пом'якшувальні, гідратуючі, нічні), які залежать від складу вихідної сировини;

- *зволожуючі* – підходять для всіх типів шкіри. Гідратуючі (зволожуючі) креми є спеціальними препаратами, призначеними для денного догляду за шкірою обличчя;

- *із ліпосомами* – ліпосоми є ідеальним «контейнером» для перенесення біологічних активних речовин, які можуть включатися як в їх оболонку, так і у внутрішньоводну фазу;

- *захисні* – використовується для захисту шкіри від дії зовнішніх факторів. Можна використовувати під макіяж або як самостійний засіб;

- *денні* – до цієї групи відносяться матові креми й тональні емульсії. Денні креми діють головним чином зволожуюче і містять ультрафіолетові фільтри та вітаміни, які є антиоксидантами;

- *нічні* – живильні креми або емульсії. За допомогою цих кремів у шкіру вносять речовини, які підтримують її обмін, сприяючи тим самим збереженню еластичності і гладкості;

- *із фруктовими кислотами* – уявляють собою альфа-гідроксидні (фруктові) кислоти (АНА), які дуже ефективні в боротьбі з передчасним старінням шкіри; дають подвійний ефект;

- *сонцезахисні* – призначені для захисту шкіри від ультрафіолетових променів. Такі креми містять сонцезахисний фактор (SPF);

3. Класифікація косметичних кремів за консистенцією:

- *густі* (мазе- або пастоподібні);

- *рідкі* (емульсійні), що містять до 98 % води;

4. Класифікація косметичних кремів за користуванням, згідно до якою креми поділяють на:

- *гігієнічні* (профілактичні), що оберігають шкіру від дії вітру, вогкості, сонячних променів для живлення шкіри і стимулювання шкірної діяльності;

- *лікувальні* (спеціальні) – проти веснянок, загару, плям, себореї, почервоніння та поту;

- *декоративні*.

Найпоширеніші з цих класифікацій є класифікації за складом та призначенням.

Емульсійні креми. На даний час найбільш поширеними на косметичному ринку є емульсійні косметичні креми, що обумовлено високою косметичною ефективністю та рентабельністю цієї групи косметичних виробів. Фізіологічна виправданість використання емульсій в якості основи косметичних засобів обґрунтована:

- по-перше, структурними та функціональними особливостями шкірного покриву, негативні зміни яких попереджають і коригують саме емульсійні косметичні креми. До прикладу, суха, надто чутлива шкіра, що характеризується типом «мантії», вимагає компенсуючої дії з боку водомасляних систем (емульсії типу в/м), а жирний тип шкіри – застосування систем з переважаючою кількістю води, тобто емульсій типу м/в;

- по-друге, раціональним поєднанням у складі емульсій води та жирів, що забезпечує низку життєво важливих функцій як шкіри, так і організму в цілому. Оскільки водожирова система за природою та складом близька природним складовим шкіри, вона здатна активно впливати на процеси, що відбуваються в структурі останньої;

- по-третє, присутністю води, яка сприяє змочуванню, гідратації шкірної поверхні, що, у свою чергу, збільшує її сорбційні властивості. Значною мірою цьому також сприяють нативні «епідермальні емульгатори» – холестерин та його ефіри. Внаслідок зазначеного покращується контакт шкіри з оточуючим середовищем, що сприяє активізації процесів всмоктування та десорбції;

- і, нарешті, по-четверте, здатністю гідратованої шкірної поверхні підвищувати свою «пропускну» здатність [3].

Існують два типи емульсійних кремів: «вода/масло» (в/м) та «масло/вода» (м/в), які передбачають дві фази – жирову (м) та водну (в). Для надання емульсії стійкості потрібно введення в систему третьої, проміжної фази – емульгатора або поверхнево-активної речовини (ПАР), що сприяє зниженню поверхневого натягу. Чим нижче існує між двома складовими емульсією фазами поверхневий натяг, тим легше здійснюється емульгування і, отже, стабільніше емульсія.

Різні частини молекули емульгатора, залежно від сили тяжіння, можуть зв'язуватися переважно з тією чи іншою фазою. При домінуванні тяжіння нерозчинної у воді (гідрофобної) частини молекули утворюється емульсія типу в/м, при переважанні впливу розчинної у воді (гідрофільної) частини утворюється емульсія типу м/в. Визначення ліпофільності або гідрофільності емульгатора (відносної спорідненості емульгатора до жиру або води) має значення для оцінювання його емульгуючих властивостей. Поверхнево-активні речовини відрізняються одна від одної значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (гльб) – безрозмірної величини, що дозволяє визначити сферу застосування емульгатора.

Властивості дисперсійного середовища впливають на шкіру в залежності від фізичного стану системи.

Системи типу в/м утворюються при дисперсії жиру (дисперсійна фаза) у водному середовищі (дисперсійне середовище), в результаті чого утворюються рідкі креми, що змиваються водою («зникаючі»), слабо ожирюють шкіру. До складу кремів типу м/в завжди додають консерванти, що перешкоджають розмноженню бактерій і грибів (наприклад, пропіленгліколь), а у якості зволожувача часто використовують 70 %-вий водний розчин складного спирту сорбітолу. Системи типу м/в утворюються в результаті дисперсії води (дисперсійна фаза) у жировому середовищі (дисперсійне середовище), при цьому формуються жирні креми, що не змиваються водою.

Вода, що входить до складу крему типу в/м, сприяє мацерації рогового шару, що покращує проникнення активних речовин; менше випаровується, слабо охолоджує та не підсушує шкіру. Емульсію типу в/м застосовують при незначних поверхневих запальних явищах, вираженій сухості шкіри та зменшенні її еластичності.

Іноді вдається отримати обидва типи емульсій в одній системі. Такі проміжні типи кремів називаються амфіфільними.

До складу емульсій, на відміну від жирових та гелеподібних кремів, при необхідності можна вводити речовини з різними властивостями (водо- і жиророзчинні, у тому числі такі біологічно активні сполуки як вітаміни, білки, амінокислоти, пептиди тощо) [2, 3].

1.2.2 Основний склад косметичних кремів

Компоненти, які зазвичай входять до складу крему для доглядання за шкірою (рис. 1.2), можна поділити на кілька основних груп [3, 12, 13]:

1. *Біологічно активні речовини* – саме вони впливають на клітини шкіри певним чином залежно від призначення крему: антиейдж, зволоження, відновлення;

2. *Емульгатори* – друга важлива група, вони стабілізують кремову основу – емульсію, яка є водою, змішаною з маслом. Емульсія використовується найчастіше, оскільки дозволяє біологічно активним компонентам легше вбиратися у шкірні тканини. Але є дуже важливий момент: олія має бути натуральною (мигдальною або оливковою). На жаль, найчастіше до косметичних засобів додають мінеральну олію, яка є рідкою витяжкою з нафтових продуктів;

3. *Консерванти* – вони відіграють не останню роль, оскільки завдяки своєму антибактеріальному та протигрибковому ефекту в більшості випадків запобігають ризику розмноження мікробів у кремі та пролонгують його термін придатності;



Рис. 1.2. Компоненти косметичного крему

4. *Ароматизатори* – надають крему приємного запаху, але оскільки саме вони найчастіше є каталізаторами алергічних реакцій, людям із чутливою шкірою слід вибирати креми без ароматизаторів.

У складі крему можуть бути потенційно канцерогенні речовини, оскільки більшість з них є стабілізаторами та УФ-фільтрами. Їхня концентрація суворо регламентована і у будь-якому випадку завжди повинна залишатися мінімальною. Але такі хімічні сполуки, як діоксан та фталати, є отрутами та небезпечними для людини, їх слід уникати навіть у невеликій кількості. Тому варто звертати увагу до складу крему. Так, перші компоненти складу визначають його властивості та дійсне призначення [13]:

- зволожуючий крем: гліцерин, вода, гіалуронова кислота, колаген, еластин, сечовина, молочна кислота;
- антивіковий крем: ретинол, вітаміни А, Е, С, коензим Q10, альфа-ліпоева кислота, пептиди, DMAE (диметиламіноетанол).
- відновлюючий крем: цераміди, лілова та ланолінова кислоти, фосфатидилхолін (лецитин), екстракт центели азійської, екстракт кінського каштану, пантенол, екстракт алое віра.
- крем для проблемної шкіри: саліцилова кислота, азелаїнова кислота, АНА-кислоти (альфа-гідроксидні), триклозан, ретиноїди, мідь, цинк, сірка, тальк, глина, ніацинамід.

У роботі [13] наведено опис та вплив на шкірний покрив людини поширених на практиці компонентів кремів для догляду за шкірою обличчя:

- спирти Cetyl, Stearyl, Cetearyl Alcohol (цетиловий, стеариловий, цетеариловий спирти) та Propylene glycol (пропіленгліколь) – транспортні речовини, що сприяють глибшому проникненню активних речовин углиб тканин. Тільки перші з трьох речовин сушать шкіру, а четверта (пропіленгліколь) – навпаки, пом'якшує та зволожує її;
- Triclosan (триклозан) – антибактеріальна речовина, яка використовується як протизапальний компонент;

- Triethanolamine (TEA) (триетаноламін) – поверхнево-активна речовина, стабілізатор, необхідний для того, щоб крем виглядав як цілісна структура і не розшаровувався на воду та олію;

- Butylated Hydroxyanisole (BHA) (бутилгідроксіанізол) та Butylated Hydroxytoluene (BHT) (бутилгідрокситолуол) – хімічні антиоксиданти, які використовуються як консерванти;

- Phthalates (DBP, DEP) (фталати) – стабілізатори, які надають крему особливої м'якості. Проте, ці токсичні для людини речовини можуть стати причиною розвитку онкологічних захворювань;

- Preservatives (консерванти) та Parabens (парабени) – речовини, що перешкоджають розмноженню мікроорганізмів (бактерій) у кремі, запобігаючи розвитку шкірних захворювань;

- Fragrance (ароматизатори) – ароматизатори, ароматичні речовини, що надають крему певний запах. Як правило, натуральні компоненти крему пахнуть не дуже приємно;

- Glycerin (гліцерин) – зволожуючий компонент, що заслужив свою популярність через здатність постачати воду з нижніх до поверхневих шарів шкіри. Гліцерин також допомагає підтримувати та зберігати верхній захисний шар клітин шкіри;

- Mineral oil (мінеральна олія) – олія оберігає шкіру від втрати вологи. Створена на її поверхні плівка уповільнює випаровування води, за рахунок чого шкіра виглядає більш зволоженою та гладкою;

- Urea (сечовина) – натуральний компонент зволожуючого крему;

- Hyaluronic Acid (гіалуронова кислота) – натуральна речовина, що входить до складу епітеліальної та сполучної тканин, покращує структуру епідермісу, зволожує та пом'якшує шкіру;

Collagen (колаген) – найважливіший білок сполучних тканин організму. У складі крему має розгладжуючий та зволожуючий ефект;

- Elastin (еластин) – білок, родич колагену, який відповідає за пружність та еластичність шкірних тканин;
- Ceramide (цераміди) – жирні кислоти, яким під силу відновлювати ушкодження у міжклітинній структурі, спричинені шкірними захворюваннями та зовнішніми впливами;
- Lecithin (лецитин) – поживна речовина, яка робить шкіру м'якою і допомагає біологічно активним компонентам проникати вглиб епідермісу;
- Retinol (ретинол) – жиророзчинний вітамін групи А, що допомагає у боротьбі з віковими змінами шкіри. При додаванні його у великих концентраціях в антивіковий крем, ретинол може викликати почервоніння та подразнення;
- Coenzyme Q10 (коензим Q10) – антиоксидант, який стимулює синтез колагену та захищає клітини шкіри від передчасного старіння;
- Nicotinamide (ніацинамід) – вітамін В3, який бореться зі слідами постакне та вирівнює тон шкіри, роблячи її світлішою;
- Dimethylaminoethanol (DMAE) (диметиламіноетанол) – хімічна сполука, яку додають практично до будь-якого антивікового крему. Його вплив поки що до кінця не вивчений, але є дослідження, які вказують, що застосування диметиламіноетанолу призводить до відмирання клітин шкіри;
- Beta Hydroxy Acid (ВНА) (бета-гідроксикислоти) – клас кислот, до яких належить саліцилова кислота. Ця кислота проникає глибоко у тканини та розчиняє мертві клітини. Саліцилова кислота м'яко впливає на шкіру і має протизапальну дію;
- Alpha Hydroxy Acid (АНА або альфа-гідроксикислоти) – кислоти, отримані з фруктів, горіхів, молока та цукру. До них належать молочна, гліколева, лимонна, мигдальна кислоти. АНА-кислоти сприяють виробленню колагену, зволожують шкіру та борються зі зморшками. Проте, у великих концентраціях викликають почервоніння та подразнення шкіри [13].

1.2.3 Основні етапи отримання косметичних кремів

Якість косметичних кремів, як і будь-якої іншої продукції, залежить від багатьох чинників: виду та якості сировини, технологічних параметрів та обладнання, кваліфікації персоналу тощо. Одним із найбільш важливих етапів в життєвому циклі косметичних кремів є їх отримання.

Технологія отримання косметичних кремів доволі складна, нижче наведені її *основні етапи* [2, 3, 14]:

1. Підготовка сировини;
2. Приготування крему:
 - розчинення спирторозчинних речовин;
 - розчинення водорозчинних речовин;
 - приготування спирто-водного розчину;
 - додавання активних компонентів;
 - осідання;
 - фільтрування.
3. Пакування, маркування готової продукції.

Більш докладно технологічний процес отримання цього виду косметичних засобів розглянуто у розділі 2.

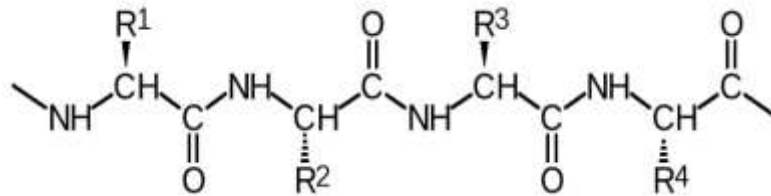
1.3 Пептиди як складова косметичних засобів

Останнім часом все більшим попитом споживачів користуються косметичні засоби, у складі яких є інгредієнти природного походження, що виявляють біологічну активність: вітаміни, вуглеводи, білки. Особливе місце серед цих сполук посідають пептиди, які поряд з антиоксидантами є одними з найбільш дієвих компонентів препаратів по доглядання за шкірою. Ці речовини здатні продовжити молодість епідермісу і віддалити процеси старіння. Вплив пептидів на шкіру дає потужний позитивний ефект, багато хто порівнює його з результатами пластичної хірургії [15].

1.3.1 Загальне уявлення про пептиди

Що ж собою уявляють пептиди?

Пептиди – це природні чи синтетичні органічні сполуки, молекули яких складаються із залишків амінокислот (двох та більше), з'єднаних між собою пептидними (амідними) ковалентними зв'язками -CO-NH- у нерозгалужений ланцюг. Довжина пептидного ланцюга в пептидах і білках може коливатися у широких межах – від 2 до 100, а іноді до тисячі амінокислотних залишків [16-17].



Найкоротші пептиди – дипептиди – складаються з двох амінокислотних залишків і з'єднані одним пептидним зв'язком. Трипептиди, тетрапептиди та інші пептиди також отримали свою назву за кількістю амінокислотних залишків, що входять до молекул пептидів. Пептиди, що містять до 10 амінокислотних залишків, називаються олігопептидами, більше 10 амінокислотних залишків – поліпептидами. Сполуки побудовані з більш, ніж сто (за деякими даними 50-70) амінокислотних залишків, дістали назву «білки» (або «протеїни»).

На рис. 1.3 показано взаємозв'язок між амінокислотами, пептидами та білками [18]. Головна відмінність пептидів від амінокислот і білків полягає у тому, що пептиди не мають видоспецифічності. Наприклад, колаген риб у складі крему не покращить стану шкіри людини; а якщо колаген риб розщепити та ввести до складу крему отримані пептиди, від такого косметичного продукту можна очікувати омолоджувального ефекту, хоча всі косметологи схиляються до думки, що хімічно синтезовані пептиди безпечніші за ті, що отримані розщепленням білків живої природи.

Пептиди розрізняються не лише за амінокислотним складом, але й за кількістю, а також розташуванням та з'єднанням амінокислотних залишків у поліпептидний ланцюжок. Наприклад: про-сер-про-ала-гіс і гіс-ала-про-сер-про – незважаючи на однаковий кількісний та якісний склад, ці пептиди мають різні властивості [8].

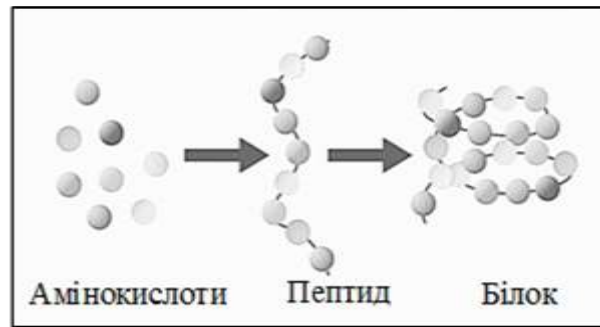


Рис. 1.3. Взаємозв'язок між амінокислотами, пептидами та білками

До основних переваг пептидів належать такі як біосумісність, висока біологічна активність, біофункціональність і легкість модифікації. Завдяки цим перевагам наноматеріали на основі пептидів використовуються у виготовленні ліків, тканинної інженерії, регенеративної медицини, вакцинах, діагностиці та косметичі [17].

На сьогоднішній день у розпорядженні хіміків та біотехнологів є два види пептидів: натуральні та синтетичні. Натуральні пептиди утворюються за допомогою гідролізу – хімічної реакції між водою та білками, в результаті якої останні розпадаються на гідролізати, основною складовою яких є окремі амінокислоти (АК) або на ланцюжки з кількох АК, які і є пептидами. Синтетичні пептиди саме збираються з амінокислот на кшталт конструктора. У лабораторіях постійно створюються все нові й нові синтетичні пептиди – як правило, вони мають більш вузько спрямовану дію та дозволяють адресувати ті або інші завдання більш прицільно.

Тваринні тканини худоби та птиці є основним способом отримання людьми природного колагену та колагенових пептидів [18] (рис. 1.4).

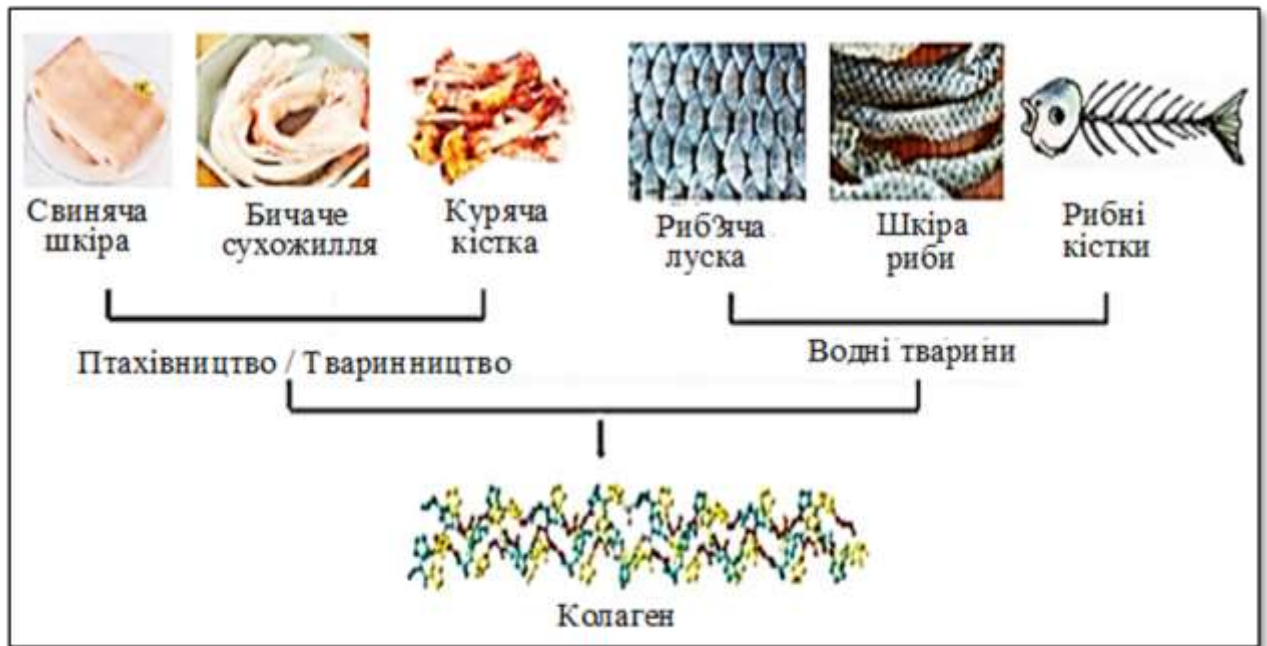


Рис. 1.4. Природні джерела колагену

Різні джерела пептидів колагену по-різному впливають на процес старіння шкіри. Коли різні джерела колагенових пептидів серед свиней, корів, курей і тилапії порівнювалися щодо захисту від пошкодження фібробластів, викликаного ультрафіолетом (UVA), шляхом їх дії на дермальні фібробласти людини (HDF), виявилось, що курячі колагенові пептиди є кращими, ніж інші пептиди колагену [19].

1.3.2 Доцільність використання пептидів для отримання косметичних засобів

В останні роки пептиди стали унікальним класом терапевтичних та косметологічних агентів внаслідок їх різних біохімічних характеристик та терапевтичного потенціалу. Хоча в деяких аспектах пептиди перевершують малі молекули та великі біологічні препарати, вони часто страждають від непроникності мембрани та поганої стабільності *in vivo* через внутрішні обмеження амінокислот. Проведено великі дослідження з погляду відкриття, виробництва та оптимізації пептидних препаратів для подолання цих

недоліків. Інтеграція традиційних методів виявлення провідних пептидів з новими технологіями, такими як раціональний дизайн та фаговий дисплей забезпечує надійний підхід до розроблення ефективних і селективних провідних пептидів за короткий період часу. Одиначне або комбіноване використання хімічних та біологічних рекомбінаційних синтетичних підходів дозволяє ефективно та надійно виробляти пептиди у великих масштабах. Ці пептиди можуть бути додатково модифіковані сайтом специфічним чином за допомогою хімічного синтезу або розширення генетичного коду для підвищення їх стабільності та фізіологічної активності [20].

Спочатку інтерес до пептидів у косметичі виник у результаті відкриття їх корисних ефектів при загоєнні ран. Оскільки пептиди беруть участь у величезній кількості фізіологічних процесів, було логічно продовжити їх використання у косметичних цілях. Більшість пептидів, що використовуються у косметичі, призначені для протидії процесу старіння шкіри. Потреба у таких продуктах обумовлена зростаючим у суспільстві прагненням зберегти молодий зовнішній вигляд навіть у літньому віці, а також широтою можливих методів лікування та доглядання задля досягнення цієї мети [21].

Унікальна будова, відносно висока стабільність й чітко визначені дії роблять пептиди привабливими для багатьох показань, пов'язаних зі шкірою (в першу чергу для антивікової терапії) та волоссям. А багаторічний досвід у галузі синтезу пептидів ще більше розширює перспективи застосування цих сполук при створенні сучасних ефективних косметичних засобів.

Деякі косметологи називають пептиди «таємними агентами краси». На поточний момент виявлено понад 1500 різновидів таких речовин. При цьому різні пептиди виконують різні функції. Якись з них стимулюють вироблення колагену, інші нормалізують тонус судин або впливають на гормональні рецептори. Вчені зрозуміли, як синтезувати ці компоненти і виготовляти на їх основі сироватки і креми. Завдяки цьому з'явилися пептиди в косметології. Антивікова косметологічна продукція омолоджує шкіру. Від її впливу

помітно розгладжуються зморшки, а шкіра стає більш еластичною і пружною [19].

У дослідженнях та розробках косметичних складів, спрямованих на догляд за здоровою шкірою та лікування пошкодженої або дисфункціональної шкіри, все більш популярними стають біоактивні пептиди. Декілька компаній, таких як PharmaSpecial, Galena, Biotec, Lipotec та Silab, інвестують у технологічно інноваційні біоактивні пептиди, приділяючи особливу увагу сигнальним пептидам та пептидам-інгібіторам нейротрансмітерів. *Біоактивні пептиди становлять 10 % всіх продажів фармацевтичних компаній* [22].

Будь-які косметичні продукти, які містять біологічно активні пептиди у своїх рецептурах, повинні бути піддані випробуванням на ефективність та безпеку, щоб бути схваленими національним агентством з нагляду за здоров'ям і, таким чином, допущеними до комерціалізації. Однак, опублікованих досліджень таких пептидів недостатньо. Пептиди, що найчастіше вивчаються, синтезуються з пальмітоїлу (наприклад, пальмітоїл олігопептид, пальмітоїл пентапептид-4, пальмітоїл тетрапептид-7) і такі дослідження зазвичай зосереджені на розгладжуванні зморшок і наповненні шкіри. При цьому більшість наукових досліджень зосереджена на розробленні антивікових активних речовин і все ще є можливості для проведення досліджень для оцінювання інших функцій цих активних речовин. На жаль, досліджень, що повідомляють про ефективність біоактивних пептидів зі специфічними функціями та роз'яснюють механізми їх дії, що переважно стосуються їх дії на зменшення розтяжок та целюліту, ще небагато, що ускладнює пошук специфічних функцій біоактивних пептидів.

Розпізнають три основні групи пептидів, які використовують у якості складової косметичних засобів:

1. *Сигнальні пептиди*: а) ефект *in vivo* – активація фібробластів у відповідь на деградацію ланцюгів колагену та еластину; б) бажаний ефект *in*

in vivo – більш гладка, товста та пружна шкіра завдяки підвищеному виробленню колагену;

2. *Пептиди-носії*: а) ефект *in vivo* - доставка міді до шкіри для активації ферментативних шляхів загоєння ран; б) бажаний ефект *in vivo* – більш гладка, товста та пружна шкіра завдяки підвищеному виробленню колагену;

3. *Пептиди, що інгібують нейромедіатори*: а) ефект *in vivo* – пригнічення вивільнення нейромедіаторів; б) бажаний ефект *in vivo* – зменшення мімічних зморшок, викликаних зниженням м'язової активності.

Звичайно, пептиди відіграють значну роли в косметиці. Вони допомагають уповільнити процес старіння, який залишається дуже важливим для жінок. Найважливіша функція пептидів у складі косметичних засобів – стимулювати шкіру виробляти колаген. Це означає, що регулярне використання пептидних кремів може призвести до зменшення на шкірі тонких ліній і зморшок.

У роботі [23] зазначається, що застосування косметичних кремів на основі пептидів дозволяє вирішити багато питань у догляді як за здоровою, так і за проблемною шкірою:

1. *Зменшити появу небажаних зморшок і тонких ліній*. Колаген діє як важливий волокнистий білок для сполучних тканин тіла людини, отже, стимулюючи вироблення колагену, пептиди допомагають шкірі підтягнутись. І коли шкіра стає пружною та підтягнутою, тонкі лінії та зморшки на ній стають менш помітними;

2. *Зміцнити шкірний бар'єр*. Такі проблеми зі шкірою, як акне та екзема, можуть ослабити шкірний бар'єр, і вона може потріскатися. Креми по догляданню за шкірою, що містять пептиди, можуть допомогти зміцнити шкірний бар'єр, зберігаючи шкіру неушкодженою та здоровою;

3. *Захистити шкірний покрив від негативного впливу агресивних чинників навколишнього середовища*. Пептиди містять антиоксиданти, які можуть допомогти заспокоїти шкіру, борючись із пошкодженням від вільних

радикалів, включаючи ультра-фіолетові промені, бруд та інші агресивні чинники навколишнього середовища;

4. *Отримати гладку текстуру та вирівняти тон шкіри.* Збільшення вироблення колагену за допомогою пептидів сприяє утворенню більш здорової, прозорої та міцної шкіри, що допомагає покращити її текстуру й вирівняти тон;

5. *Зволожити шкіру.* Зменшення вироблення колагену може спричинити значне зневоднення шкіри; здебільшого це відбувається, коли людина дорослішає. Пептиди сприяють виробленню колагену, що, зрештою, сприяє зволоженню шкіри;

6. *Підвищити пружність шкіри.* Пептиди сигналізують клітинам шкіри про необхідність виробляти більше колагену та пригнічують нервові сигнали, які можуть пом'якшити тонкі лінії та зморшки, спричинені рухом м'язів. Тому пептиди дуже популярні і вважаються актуальною альтернативою ботоксу;

7. *Усунути шкірні висипання.* Деякі пептиди мають антимікробні властивості, що «вбиває» бактерії, які викликають утворення прищів. Застосування сироватки або зволожуючого крему з пептидами допомагає зменшити висипання.

Перелік пептидів, які використовують у косметичних кремах для шкіри:

1. *Валін-гліцин-валін-аланін-пролін-гліцин (ВГВАПП)* – він не тільки стимулює синтез колагену, а й знижує синтез еластину;

2. *Гліцил-1-гістидил-1-лізин* – є пептидом-носієм, який також може діяти як сигнальний пептид. Коли він не сприяє поглинанню міді клітиною, цей пептид збільшує вироблення колагену, стимулюючи фібробласти. Результати, отримані в різних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, показали, що коли пальмітинову кислоту кон'югували із зазначеним пептидом, це не тільки зменшувало глибину та довжину зморшок, але й робило шкіру більш гладкою;

3. *Фенілаланін-валін-аланін-пролін-фенілаланін-пролін* (також відомий як Пептамід[®]-6) – амінокислотна послідовність, витягнута з продуктів дріжджового бродіння. Дослідження *in vitro* показали, що він посилює експресію генів позаклітинного матриксу, а також інших, пов'язаних із клітинним стресом, тоді як дані *in vivo* показують, що він підвищує пружність шкіри. Однак, точний механізм цих позитивних ефектів залишається невловимим;

4. *Гліцил-1-гістидил-1-лізин* – пептид-носіє, який найбільш широко вивчений. Він підвищує рівень тканинних інгібіторів металопротеїназ 1 і 2, таким чином сприяючи ремоделюванню старіючої шкіри;

5. *Пентапептид-3* – продається під торговою маркою Vialox[®], хоча амінокислотна послідовність не була розкрита виробником. Проведені виробником дослідження *in vivo* та *in vitro* показали, що цей продукт пом'якшує зморшки та зменшує шорсткість шкіри.

Незалежно від віку людини, поточного режиму чи наявних проблем доглядання за шкірою, використання пептидів є безпечним і зручним способом початку оздоровлення шкіри зсередини.

1.3.3 Сучасні розробки косметичних засобів з використанням пептидів

Пошук нових сполук, що запобігають або послаблюють старіння шкіри й покращують її зовнішній вигляд, був одним із пріоритетів дослідження активних косметичних засобів у роботі [24]. Автори відпрацювали режими одержання косметичного крему типу «масло-вода» на основі самоемульгуючої основи Lipoderm 4/1. У якості активної речовини використали *пептид Матриксил*, відмінною особливістю якого є здатність діяти через місцеве застосування, що дає більше переваг порівняно зі складом на основі ботулінічного токсину. Було вивчено колоїдну стабільність, термостабільність, рН та розмір частинок дисперсійної фази. Встановлено оптимальну частоту обертання ротора при диспергуванні

жирової фази (10 тисяч хв^{-1}), що дозволяє отримати емульсії необхідних консистенції та ступеня дисперсності. Використання в рецептурі косметичного крему пептиду Матриксил у кількості до 5 % не знижує емульсійні властивості цього засобу. На відсутність гідролітичних процесів в емульсії, що призводять до псування отриманого препарату, вказує стбільність рН препарату при зберіганні протягом двох місяців.

Зазвичай вважається, що *гідролізати колагену (пептиди) з низькою молекулярною масою (LMW) проявляють кращу біологічну активність, ніж їх більш великі аналоги*. Однак, приготування низькомолекулярних гідролізатів колагену часто ускладнено їх особливою структурою, перехресними зв'язками та наявністю гідроксипроліну. В огляді [25] проаналізовано недавній прогрес у приготуванні низькомолекулярних гідролізатів колагену та методах визначення молекулярної маси. Обговорено проблеми й запропоновано перспективи майбутніх напрямів в отриманні гідролізату колагену LMW, наприклад, коротко представлена мотивація харчової, косметичної та деяких інших галузей промисловості до отримання низькомолекулярного гідролізату колагену з побічних продуктів харчової промисловості, які здатні викликати певні бажані фізіологічні реакції в організмі.

Використання побічних продуктів агропромислового виробництва привертає все більшу увагу сучасної біотехнологічної промисловості до виробництва стійких, поживних та екологічно чистих продуктів та препаратів. Білки та пептиди рослинного походження є одним із перспективних досліджуваних матеріалів. Зокрема, білок бавовняного насіння, важливий побічний продукт, що утворюється при переробці бавовняного насіння, багатий на основні амінокислоти, пов'язані з декількома видами біологічної активності. Авторами [26] всебічно обговорені методи, найбільш ефективної екстракції білка бавовняного насіння з екулентною концентрацією держиполу. Поліпептиди бавовняного насіння виявляють безліч біоактивностей, таких як антиоксидантна, протимікробна, імуномодулююча та інгібуюча активність

ангіотензинперетворюючого ферменту. Чудові функціональні харчові властивості та відносно низька вартість у порівнянні з іншими рослинними поліпептидами роблять їх підходящими біоагентами для різних харчових та нехарчових застосувань (наприклад, у косметичній промисловості).

Гідроліз білків може спричиняти утворення великої кількості біоактивних фрагментів. Для отримання біологічних пептидів з високою біологічною активністю білок насіння китайської айви гідролізували папаїном [27]. Після очищення ультрафільтрацією, гель-фільтраційною хроматографією та високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою отримано два нові пептиди. За допомогою тандемного мас-спектрометра з матричною лазерною десорбцією/іонізацією час-проліт/час-проліт (MALDI-TOF-TOF) встановили амінокислотну послідовність очищених пептидів: пептид NYRRE – аспарагін-тирозин-аргінін-аргінін-глутамінова кислота, пептид RНАKF – аргінін-гістидин-аланін-лізин-фенілаланін. У тестах на антиоксиданти RНАKF продемонстрував сильнішу DPPH активність видалення супероксидних аніон-радикалів та інгібування перекисного окиснення ліпідів, ніж пептид NYRRE. Більш того, пептид RНАKF виявляє кращу мідь-хелатуючу активність, ніж NYRRE, оскільки його значення IC50 становить 0,93 мг/мл і нижче від NYRRE (2,11 мг/мл). Оцінювання інгібування тирозинази показало, що пептид RНАKF виявляє набагато кращу інгібуючу активність, ніж NYRRE. Для пояснення цього використали моделювання молекулярного докінгу, на підставі якого було встановлено, що між пептидом RНАKF та тирозиназою спостерігається більше сайтів стикування, що, ймовірно, підтверджує кращу інгібуючу поведінку RНАKF. Одержані результати передбачають, що пептид RНАKF буде більш прийнятним для застосування як потенційний засіб для доглядання за шкірою у фармацевтичній або косметичній промисловості.

В останні роки розроблено продукти, що забезпечують сприятливий вплив на шкіру, зі збільшенням виробництва космецевтики; зазначене викликало великий науковий та промисловий інтерес до пошуку альтернативних біоактивних інгредієнтів. З урахуванням цього, метою роботи

мексиканських вчених [28] було визначити захисні ефекти (антиоксидантний, протизапальний та омолоджуючий) пептидних екстрактів зерен сорго білого проти пошкоджень, спричинених впливом ультрафіолетового опромінення в органотипних культурах шкіри. Фракції окупанти (α , β і γ -кафірин), витягнуті із зерна сорго, гідролізували алкалазою з отриманням неочищених гідролізатів. Потім методом ультрафільтрації готували два пептидних екстракти з молекулярною масою 1-3 кДа (PE-3) і менше 1 кДа (PE-1). Біопроби проводилися на органотипічних культурах шкіри (як опромінених, так і не підданих впливу опромінення). Результати показали, що оброблення обома екстрактами значно знижує пошкодження, викликане ультрафіолетовим опроміненням, за рахунок послаблення активності супероксиддисмутази та глутатіон-пероксидази, а також за рахунок підтримки або підвищення активності каталази. Крім того, PE-3 та PE-1 знижували рівні протизапальних цитокінів у вигляді інтерлейкіну 1- β (IL- β) та інтерферону- γ (IFN- γ), а також фактор некрозу пухлини- α (TNF- α). Слід зазначити, що PE-3 та PE-1 інгібували активність колагенази, еластази і тирозинази. В цілому, екстракт PE-1 виявляв більший захисний ефект, який був подібний до ефекту, отриманого з глутатіоном. Отже, ферментативне виробництво екстрактів PE-3 і PE-1 із захисними функціями шкіри може стати перспективною стратегією для створення потенційних інгредієнтів нових космецевтичних складів.

Метою дослідження [29] було виявлення біоактивних пептидів, що вивільняються з гідролізату білків насіння *Vicia faba*. Модель гідролізу проводили із трипсином. Спочатку отриманий гідролізат фракціонували за допомогою катіонообмінної хроматографії, а потім фракцію з найбільшою біологічною активністю аналізували за допомогою тандемної мас-спектрометрії ВЕРХ з оберненою фазою. Після анотації за допомогою програмного забезпечення Peaks (BSI, Канада) для секвенування пептидів *de novo* ідентифікували сім пептидів, переважно отриманих із запасних білків (легумін та вітелін). Ці пептиди додатково хімічно синтезували для оцінювання їхньої антиоксидантної здатності, антитирозиназної активності

та антибіоплівкової здатності проти *Pseudomonas aeruginosa* PA14. Результати показали, що пептиди P5-P7, ідентифіковані як LSPGDVLVIPAGYPVAIK, VESEAGLTETWNPNHPELR і EEYDEEKEQGEIEIR, виявляли найвищу активність видалення радикалів DPPH ($IC_{50} = 0,25-1,9$ мМ). P5 був єдиним пептидом, здатним хелатувати залізо і відновлювати Fe^{3+} до Fe^{2+} . Крім того, пептиди P4 (GPLVHPQSQSQSN) і P6 спостерігалися як потужні інгібітори тирозинази зі значеннями IC_{50} 1 та 0,14 мМ відповідно. P1, P5, P6 та P7 також показали цікаву антибіоплівкову активність проти *Pseudomonas aeruginosa* PA14 зі значенням $MBIC_{50}$ в діапазоні від 12 до 35 мкМ. Отримані дані свідчать про те, що гідролізат білків насіння *Vicia faba* потенційно може бути використаний як джерело природних біоактивних пептидів для косметичних та фармацевтичних цілей.

Гідроліз білків може привести до утворення великої кількості біоактивних фрагментів. Для отримання більшої біологічної активності білок насіння китайської айви був гідролізований папаїном для отримання біологічних пептидів [30]. Після очищення ультрафільтрацією, гель-фільтраційною хроматографією та високоефективною рідинною хроматографією з зверненою фазою були успішно отримані два нових пептиду. Для ідентифікації амінокислотних послідовностей цих двох очищених пептидів застосовували тандемний мас-спектрометр з матричною лазерною десорбцією/іонізацією час-проліт/час-проліт (MALDI-TOF-TOF) для ідентифікації амінокислотних послідовностей цих двох очищених пептидів, і вони являли собою: 1. Пептид NYRRE (аспарагін-тирозин-аргінін-аргінін-глутамінова кислота, молекулярна маса 737,059 Да); 2. Пептид RHAKEF (аргінін-гістидин-аланін-лізін-фенілаланін, молекулярна маса 658 010 Да). У тестах на антиоксиданти пептид RHAKEF продемонстрував більш сильну активність DPPH щодо видалення супероксидних аніон-радикалів та інгібування перекисного окислення ліпідів, ніж пептид NYRRE. Більш того, пептид RHAKEF провокував кращу мед-хелатируючу активність, ніж пептид NYRRE, оскільки його значення

IC50 становило 0,93 мг/мл і було нижче, ніж у NYRRE (2,11 мг/мл). Оцінка інгібітора тирозинази показала, що RНАКF проявляє набагато більшу інгібіторну активність, NYRRE. Щоб пояснити це явище, було використано моделювання молекулярного докінгу, щоб виявити взаємодію між тирозиназою та пептидами. Між RНАКF і тирозиназою спостерігалось більше сайтів стикунок, що, ймовірно, підтвердило кращу інгібіторну поведінку RНАКF. Ці результати розуміють, що пептид RНАКF буде більш придатним для застосування в якості потенційного засобу для використання шкіри у фармацевтичній або косметичній промисловості.

Одним з поширених шкірних захворювань із серйозними психосоціальними наслідками є гіперпігментація. Групою вчених було виявлено [31], що новий *декапептид-12* безпечніший за гідрохінон у зниженні вмісту меланіну з ефективністю до більш, ніж 50 %, після шістнадцяти тижнів лікування двічі на день. Однак, цей пептид має обмежене проникнення через шкіру внаслідок своєї гідрофільності та високої молекулярної маси. Тому для подолання такого обмеження декапептид-12 модифікували шляхом додавання ланцюга пальмітату. Результати молекулярного докінгу показали, що два пептиди виявили однакову біологічну активність щодо тирозинази. Дослідники також перевірили дію хімічних підсилювачів проникнення та мікроголки для доставки двох пептидів у шкіру та через шкіру, використовуючи метод проникнення через шкіру людини *in vitro*. Було показано, що пальмовий пептид забезпечує краще утримання в шкірі за рахунок підвищеної ліпофільності. Крім того, проникнення пальмових пептидів у шкіру посилювалося хімічними підсилювачами проникнення через шкіру, а саме олеїновою кислотою та ментолом. Проникнення через шкіру нативного пептиду було посилено пластиром з мікроголками, але не хімічними підсилювачами проникнення через шкіру. Було підраховано, що при шкірному всмоктуванні пальмових пептидів досягається їх терапевтична концентрація у шкірі. Комбінований підхід з використанням молекулярної модифікації, хімічного посилення

проникнення та пластиру з мікроголками виявився корисним для покращення проникнення пептидів через шкіру.

Зростаюча соціальна турбота про навколишнє середовище та прагнення до природного способу життя стимулюють інтерес до більш стійких та екологічно безпечних сполук для косметики для волосся. Косметичні процедури та засоби у поєднанні з впливом навколишнього середовища й повсякденними справами викликають незворотні зміни у волоссі. В результаті пошкодження волосся втрачає міцність, еластичність та гладкість. Нещодавні дослідження виявили позитивний вплив *косметики на білковій (пептидній) основі* на захист волосся [32]. Крім того, ці косметичні засоби продемонстрували чудову здатність модифікувати волокна волосся. Автори вивчили вплив косметичних складів на білковій основі на такі властивості волосся, як колір, запах, міцність, форма та об'єм, підкреслюючи потенціал частинок на основі кератину та кератинових зшитих білків.

У роботі шведських вчених [33] повідомляється про розроблення багатьох фізіологічно активних пептидів та білків, проте, на ринку відсутня фармацевтична та косметична продукція для місцевого застосування, яка містить ці чутливі молекули. Основними причинами можуть бути відсутність стабільності та обмеження проникнення більших молекул у шкіру. Авторами досліджено можливість створення пептидного складу, який забезпечує проникнення пептидів у волосяні фолікули та відповідає наступним критеріям: 1. Склад повинен бути хімічно та фізично стабільним; 2. Склад повинен мати привабливі косметичні властивості; 3. Склад повинен бути сумісним як зі шкірою, так і зі шкірним жиром. Гіпотеза полягала в тому, що підвищена стабільність пептиду може бути досягнута шляхом зберігання пептиду у твердій формі та у безводному середовищі, а проникнення в шкіру може бути полегшено за рахунок зменшення розміру частинок до < 10 мкм при приготуванні пептиду, використання допоміжних речовин, сумісних зі шкірним покривом. На підставі цього була успішно розроблена безпечна та косметично приваблива рецептура, що полегшує локальний розподіл

модельного пептиду FOL-005 у шкірі та водночас забезпечує хімічну та фізичну стабільність.

В останні роки пептиди водних тварин і рослин отримали подальший поглиблений розвиток і використання завдяки своїм особливим перевагам, таким як низька стійкість та гіпоалергенність.

Морські пептиди є одним із найбагатших джерел структурно різноманітних біоактивних сполук, і їх виробництву та біологічній активності приділяється велика увага. Тем не менш, спостерігається недолік консолідації нових тенденцій, що охоплюють як методи виробництва, так і біологічне застосування. У роботі [34] розглядаються останні досягнення в різних технологіях виробництва, очищення та ідентифікації, які використовуються для морських пептидів, а також представлена їх потенційна користь для здоров'я. Бібліометричний аналіз виявив зростаюче число наукових публікацій по морським пептидам (268 документів на рік), причому основний вклад внесений в Азію (37,2 %), так і Європу (33,1 %). Екстракція та очищення за допомогою ультрафільтрації та ферментативного гідролізу з подальшою ідентифікацією за допомогою хроматографічних методів у поєднанні з відповідним детектором може дати високий вміст пептидів з підвищеною біологічною активністю. Крім того, були представлені багатофункціональні корисні для здоров'я властивості морських пептидів, в тому числі антимікробні, антиоксидантні, антигіпертензивні, антидіабетичні та протиракові, а також взаємозв'язок між їх структурою та активністю. Подальша перспектива досліджень морських пептидів повинна бути зосереджена на пошуку вдосконалених технологій розподілу та очищення з підвищеною селективністю та дозволом для отримання нових пептидів з високим виходом і низькою вартістю. Крім того, за рахунок використання стратегій інкапсуляції, таких як наноемульсія та наноліпосома, можна значно підвищити пероральну біодоступність та біоактивність пептидів. Потенційна користь для здоров'я, демонстрована моделями *in vitro* та *in vivo*, повинна бути підтверджена шляхом проведення клінічних

випробувань на людях для передачі технології від лабораторного до клінічного.

Прикладами морських джерел *біоактивних пептидів* можуть бути різні види морських водоростей, мідій та риб. У цих пептидів виявлено ціла низка таких цінних біологічних властивостей, як антиоксидантна, антиатеросклеротична, протиракова, антикоагулянтна, протизапальна, антигіпертензивна та антимікробна активність. Крім того, *пептиди, отримані з морських джерел*, також можуть представляти великий інтерес завдяки таким своїм функціональним властивостям, як розчинність, емульгуючі та піноутворюючі властивості, які можуть бути корисними для промислового застосування [35]. Автори вказують на те, що ферментативний гідроліз є найчастіше використовуваним методом виробництва пептидів. Біоактивні пептиди окремо не знайшли широкого застосування, хоча гідролізати морських білків вже використовують у різних промислових цілях. Однак, через всю продемонстровану біологічну активність морські пептиди можуть представляти великий інтерес для промислового застосування, наприклад, як активні інгредієнти для харчових або косметичних продуктів; консерванти для харчових продуктів чи косметики; протизапальні космецевтики; фармацевтичні або нутрицевтичні продукти для лікування та профілактики захворювань із потенційно меншою кількістю побічних ефектів у порівнянні з синтетичними препаратами.

Для включення пептидів у промислові матриці важливо гарантувати, що вони не зазнають модифікацій і не втратять біологічну активність усередині нових матриць. Щоб посилити дію пептидів у фармацевтиці, продуктах харчування чи косметичці, вони мають бути здатні протистояти несприятливим зовнішнім факторам. Інкапсуляція може бути одним із найцікавіших підходів до підвищення захисту пептидів.

Косметичні пептиди – це унікальний клас високоактивних і специфічних фармацевтичних сполук, молекулярно розташованих між малими молекулами та білками, але біохімічно та терапевтично відмінних від

обох. Наприклад, *Asterias pectinifera* – морська зірка, яка, як відомо, руйнує аквакультурну промисловість через свій ненаситний апетит, нещодавно була визнана у Кореї екологічно чистим джерелом нетоксичних і добре розчинних у воді низькомолекулярних пептидів колагену, які сприяють загоєнню ран, регенерації кісток та захисту шкіри. Хоча вони потенційно можуть застосовуватися з біомедичною метою, включаючи фармацевтичні та косметичні продукти, залишається незрозумілим, як поліпшити абсорбцію колагенових пептидів *in vivo*. Автори роботи [36] представляють новий метод підвищення швидкості поглинання колагену пептидів з використанням наноносія на основі ліпідів. Таким чином, комбінація *низькомолекулярних пептидів колагену, отриманих з Asterias pectinifera*, та еластичних наноліпосом може бути багатообіцяючою формулою як екологічно чисте джерело матеріалів для антивікової косметики.

У Китаї досліджено зв'язок між первинною структурою або просторовою конформацією та функціональною активністю антиоксидантних пептидів *Pinctada fucata* – перлинної устриці Акойя, вид морського двостулкового молюска з родини *Pteriidae*, перлинних устриць [37]. Антиоксидантні пептиди з *Pinctada fucata* широко поширені в природі і можуть використовуватися як інгредієнти в косметиці або функціональні харчові продукти для позитивної регуляції окислювальних видів в організмі людини проти окислення. Авторами розроблені та підготовлені мутантні пептиди та гомологічний ряд пептидів на основі вихідної пептидної послідовності антиоксидантного пептиду з м'яса *Pinctada fucata* (PFMAP), щоб краще зрозуміти структурні відносини, включаючи первинну структуру, просторову конформацію та активність. Результати показали, що факторами антиоксидантної активності в порядку важливості є просторова конформація, амінокислотна послідовність, положення амінокислоти, амінокислотний склад, довжина ланцюга пептидної і ступінь глікозилювання бічного ланцюга амінокислоти. Крім того, цей протокол мав незрівнянні переваги в чистоті, швидкості та вартості одержання поліпептидів порівняно з методами

ферментативного гідролізу або хемосинтезу. Це дослідження також надає інформацію про випробування та теоретичну основу для більш ефективного застосування поліпептидів з морських джерел у харчовій, медичній, косметичній та інших галузях промисловості.

Важливе застосування у косметичній, медичній та харчовій промисловості знаходять інгібітори тирозинази через свою здатність ефективно інгібувати синтез меланіну. У дослідженні китайських вчених [38] у якості сировини використовували *поліпептиди луски риби тиланії*, а поліпептиди високої чистоти з хелатируючою здатністю іонів металеві міді отримували ферментативним гідролізом, колонковою хроматографією та елюювання ЕДТА. Аналіз клітинної моделі *in vitro* виявив, що пептиди плоскоклітинного раку риб можуть сильно пригнічувати активність тирозинази. Коли концентрація зразка становила 5 мг/мл, ступінь інгібування тирозинази досягала 59,73 %, що свідчило про краще інгібування активності ферменту порівняно з позитивним контролем тієї ж концентрації. Всебічні результати показали, що поліпептид риб'ячої луски з хелатируючою здатністю іонів металу-міді може бути сильним інгібітором тирозинази і може використовуватися для запобігання потемніння харчових продуктів в областях, пов'язаних з харчовими продуктами, а також може використовуватися для відбілювання шкіри в галузях медицини та косметичних засобів.

Гіперпігментація є поширеним шкірним захворюванням із серйозними психосоціальними наслідками. Було виявлено, що новий пептид декапептид-12 безпечніший за гідрохінон у зниженні вмісту меланіну з ефективністю до більш ніж 50 % після 16 тижнів лікування двічі на день. Однак, цей пептид має обмежене проникнення через шкіру через його гідрофільність та високу молекулярну масу. Тому для подолання цих недоліків декапептид-12 був модифікований шляхом додавання пальмітатного ланцюга. Результати молекулярного докінгу показали, що два пептиди виявляли однакову біологічну активність щодо тирозинази. Автори також перевірили дію

хімічних підсилювачів проникнення та мікроголки для доставки двох пептидів у шкіру та через шкіру, використовуючи метод проникнення через шкіру людини *in vitro*. Було показано, що пальмовий пептид забезпечує найкраще утримання шкіри за рахунок підвищеної ліпофільності. Крім того, проникнення пальмових пептидів у шкіру посилювалося хімічними підсилювачами проникнення через шкіру, а саме олеїною кислотою та ментолом. Проникнення через шкіру нативного пептиду було посилено пластиром із мікроголками, але не хімічними підсилювачами проникнення через шкіру. Було підраховано, що при шкірному всмоктуванні пальмових пептидів досягається їхня терапевтична концентрація в шкірі. Комбінований підхід з використанням молекулярної модифікації, хімічного посилення проникнення та пластиру з мікроголками виявився корисним для покращення проникнення пептидів крізь шкіру.

Заради об'єктивності слід зазначити, що використання лише природних ресурсів для виробництва біоактивних пептидів недостатньо для задоволення зростаючих потреб людей. Для вирішення цієї проблеми, використовуються біотехнологічні інструменти та процеси для синтезу біоактивних пептидів. У порівнянні з традиційним біоактивним пептидом, синтезований біоактивний пептид не лише задовольняє потреби споживачів, а іноді й більш ефективний.

З появою соціальної проблеми старіння зростає попит людей на активні інгредієнти для захисту здоров'я шкіри та терапевтичної ефективності. Біоактивні пептиди є оптимальними речовинами для боротьби зі старінням шкіри з великою різноманітністю біологічних дій і високою безпекою, такими як антиоксидантна, антивікова, антидіабетична, антигіпертензивна та антибактеріальна. В останні роки природні та синтетичні пептиди проти старіння були широко вивчені *in vitro*, *in vivo* та клінічно.

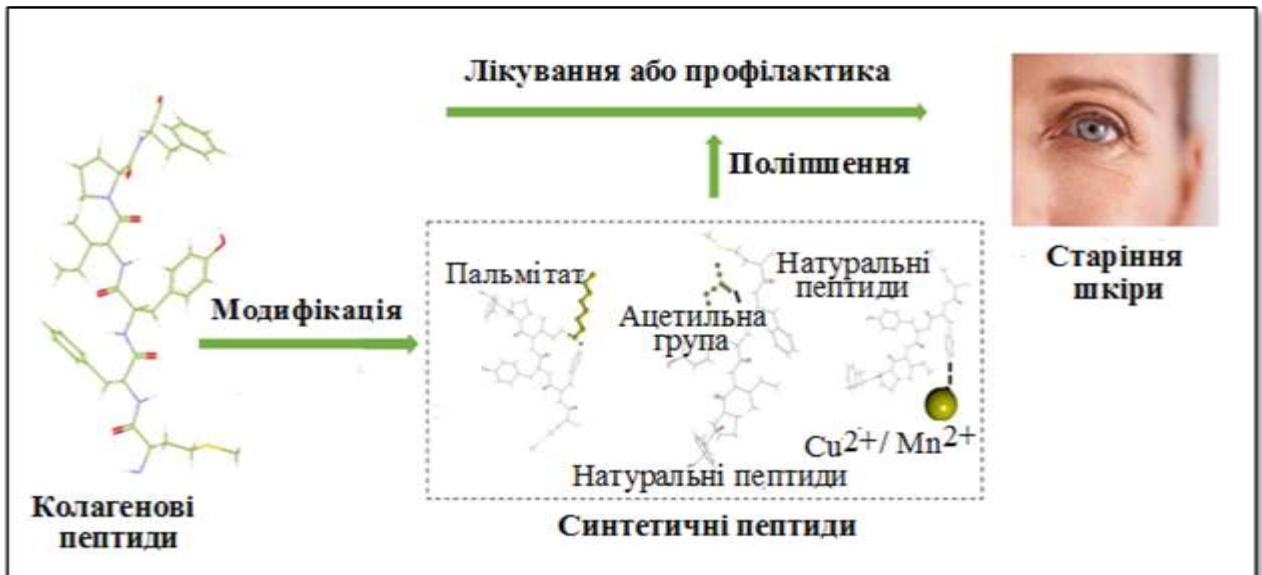


Рис. 1.5. Природні та синтетичні пептиди проти старіння

Такі пептиди проти старіння, як пептиди колагену, можуть впливати на різні фізіологічні шляхи шкіри та мають значний ефект захисту шкіри при місцевому застосуванні та вживанні в їжу. Ці характеристики показують, що біоактивні пептиди можуть покращити здоров'я шкіри, забезпечуючи певні фізіологічні функції. В огляді [39] підсумовано дослідження пептидів проти старіння та оброблення пептидів проти старіння для покращення здоров'я шкіри, які в основному базуються на пептидах колагену та відповідних синтетичних пептидах.

Висновки до розділу 1

На підставі аналізу навчальної та науково-технічної літератури виявлено тенденції та перспективи розвитку косметично-парфумерної промисловості в Україні і в усьому світі, які визначаються нагальною потребою людей у догляді за своїм здоров'ям, у тому числі за станом шкірного покриву. Одним із перспективних напрямів розвитку галузі є виробництво ефективних косметичних засобів різного призначення. Виходячи з цього, систематизовано інформацію про косметичні креми як популярні та дієві засоби для догляду за шкірою обличчя, користуватися якими воліє більшість жінок і чоловіків

різного віку, а саме: досліджено їх призначення та властивості, класифікацію, особливості складу та отримання.

Встановлено, що класифікація кремів досить різноманітна, наприклад, за призначенням або метою застосування креми поділяються на захисні, поживні, спеціальні креми для різних типів шкіри; на даний час виокремлено креми, що належать до дитячої косметики. При цьому певний вид крему має свої призначення та характеристики, про які ретельно дбають виробники косметичних засобів. У свою чергу, залежно від виду, креми мають різний склад основи та допоміжних компонентів. У них можуть додавати речовини або комплекси речовин, що мають поживну, захисну, регенеруючу або профілактичну дію. Фахівці в галузі виробництва косметики віддають перевагу класифікації за фізико-хімічним станом, оскільки будь-який косметичний крем має колоїдно-хімічну структуру. Як правило, за складом креми ділять на емульсійні та жирові. Жирові креми мають у своєму складі жирові компоненти та спеціальні добавки. Емульсійні креми є гетерогенною дисперсною системою, що складається з водної та жирової фаз типу масло/вода (м/в) або вода/масло (в/м) з додаванням біологічно активних речовин, наприклад, екстрактів трав, вітамінів. На даний час саме емульсійні косметичні креми найбільш поширені на косметичному ринку, що обумовлено високою косметичною ефективністю та рентабельністю цієї групи косметичних виробів. Останнім часом все більшим попитом споживачів користуються косметичні засоби, у складі яких є інгредієнти природного походження, що виявляють біологічну активність: вітаміни, вуглеводи, білки. Особливе місце серед цих сполук посідають пептиди.

Косметика з пептидами викликала справжній бум серед косметичних препаратів. Поряд з антиоксидантами пептиди стали одними з найбільш дієвих компонентів препаратів по догляданню за шкірою. На поточний момент виявлено понад півтори тисячі різновидів таких речовин. При цьому різні пептиди виконують різні функції. Якись з них стимулюють вироблення колагену, інші нормалізують тонус судин або впливають на гормональні

рецептори. Ці речовини здатні продовжити молодість епідермісу й віддаляти процеси старіння. Вплив пептидів на шкіру дає потужний позитивний ефект. Багато зіставляють його з результатами пластичної хірургії. Недарма деякі косметологи називають пептиди «таємними агентами краси».

З урахуванням переваг емульсійних кремів та пептидів, як ефективних складових косметичних засобів, визначено напрям та мету дослідження – отримання емульсійних косметичних кремів на основі пептидів біогенного походження для розширення асортименту й підвищення ефективності дії цих засобів на шкіру людини. Оскільки емульсійні креми з пептидами, як правило, застосовують для обличчя, орієнтувались саме на таке призначення готової продукції біотехнологічного виробництва – доглядання за шкірою обличчя.

РОЗДІЛ 2

ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

Виробництво біотехнологічної продукції забезпечується організацією технологічного процесу у відповідності з зареєстрованою в Україні нормативно технічною документацією (НТД) – ДСТУ, ГСТУ, ТУ на визначений вид готової продукції [40,41].

Згідно з ДСТУ 3803-98 Біотехнологія. Терміни та визначення [40,42] **технологічним процесом** вважаються всі операції, пов'язані з виготовленням речовини, що починаються з отримання сировини, потім обробки та пакування, які завершують отримання готової продукції.

У ДСТУ 2960-94 Організація промислового виробництва. Основні положення. Терміни та визначення **технологічний процес** розглядається як частина виробничого процесу, яка складається з дій, спрямованих на зміну та (чи) визначення стану предмета праці.

Організація технологічного процесу невід'ємна від таких його складових як цільовий продукт, сировина, технологічні параметри, контроль.

2.1 Характеристика емульсійного крему як цільового продукту біотехнологічного виробництва

Характеристика кінцевої продукції (цільового продукту) виробництва відповідно до чинних стандартів є відправною точкою розроблення біотехнології [40]. Кінцевим (цільовим) продуктом виробництва у даній роботі є емульсійні косметичні креми типу «масло/вода», які одержані з використанням пептидів біогенного походження, призначені для доглядання за шкірою обличчя й мають відповідати вимогам стандарту ДСТУ4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови [43].

Емульсійні креми типу «масло у воді» – це рідкі або «м'які» непрозорі креми, які містять у своєму складі від 40 до 85 % води, поверхнево-активні речовини, олії та жири тварин, екстракти цілющих рослин, воски, спермацет,

духмяні речовини, полімери, біологічно активні речовини, білкові гідролізати, вітаміни, віддушки, консерванти та інші компоненти. Як стабілізатори емульсій часто використовують квазі-емульгатори – блоксополімери, котрі не знижують міжфазний натяг, а стабілізують емульсійну систему виключно за рахунок структуроутворення в зовнішній безперервній фазі [44].

За органолептичними та фізико-хімічними показниками косметичні креми мають відповідати вимогам, наведеним у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Органолептичні та фізико-хімічні показники
емульсійних косметичних кремів [43]**

Назва показника	Характеристика і норма	Метод випробовування
Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	ГОСТ 29188.0
Колір	Властивий кольору, встановленому у технічних вимогах	ГОСТ 29188.0
Запах	Властивий запаху, встановленому у технічних вимогах	ГОСТ 29188.0
Масова частка води і летких речовин, %	5,0-98,0	ГОСТ 29188.4
Водневий показник (рН)	5,0-9,0	ГОСТ 29188.2
Колоїдна стабільність	Стабільна	ГОСТ 29188.3
Термостабільність	Стабільна	ГОСТ 29188.3
Температура краплепадіння, °С	–	ГОСТ 29188.1

Примітка. Норму водневого показника рН для косметичних кремів спеціального призначення (скрабів, вибілювальних, для автозасмагання, сонцезахисних тощо) та для кремів із вмістом рослинних настоїв або екстрактів трав, фруктових кислот або їхніх похідних дозволено 3,0-9,0.

За мікробіологічними показниками косметичні креми мають відповідати вимогам, наведеним у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Мікробіологічні показники емульсійних косметичних кремів [43]

Назва показника	Характеристика і норми	Метод випробовування
Кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів, КУО/г (см ³), не більше ніж	1000	11.10
Бактерії <i>Enterobactereaceae</i> в 1 г (см ³)	Немає	11.10
<i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (см ³)	Немає	11.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (см ³)	Немає	11.10
Кількість дріжджів та пліснявих грибів, КУО/г (см ³), не більше ніж	100	11.10

Для виготовлення косметичних кремів використовують **сировину** згідно з чинною нормативною документацією або закордонного виробництва, дозволену центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я України для використання у виробництві косметичної продукції. Кожна партія сировини, що надходить на виробництво, повинна мати супровідний документ встановленої форми, який підтверджує її якість і безпечність.

Пакування косметичних кремів повинне відповідати вимогам ГОСТ ГОСТ 28303 (для крема густої консистенції). Спожиткову тару заповнюють косметичним кремом відповідно до маси або об'єму, встановлених у технічних вимогах на крем конкретної назви. Допустимі від'ємні відхилення від номінальної маси становлять для маси (об'єму):

- до 50 г (см³) включно — 6 %;
- від 50 г (см³) до 100 г (см³) включно — 4,5 г (см³);
- від 100 г (см³) — 4,5 %.

З урахуванням практичного досвіду роботи Київського підприємства «Фармлінк» перевага надаватиметься спожитковій тарі масою 50 г (см³).

Маркування спожиткової тари із косметичним кремом має відповідати вимогам ГОСТ 28303 (для крема густої консистенції) із доповненням номера або спеціального кода виробничої партії.

Масу нетто (у грамах), номінального вмісту косметичного крему у пакуванні зазначають під час пакування, за винятком випадків, коли крем має масу менше ніж 5 г або об'єм менше ніж 5 мл (см³), або є безкоштовним зразком.

Мінімальний термін придатності зазначають так: «Придатний (Потрібно використати) до (місяць, рік)» або «Термін придатності (місяців, років)» із зазначенням у цьому випадку дати виготовлення або місця на пакуванні, де цю дату нанесено.

Перелік інгредієнтів має починатися заголовком «Інгредієнти» або «Склад». Інгредієнти, масова частка яких становить менше ніж 1 %, можна наводити у будь-якому порядку після тих інгредієнтів, масова частка яких більше ніж 1 %. Суміш запашних речовин дозволено зазначати як один інгредієнт термінами «запахка», «ароматична композиція», «парфумерна композиція» або «композиція-база», не зазначаючи її склад. Барвники можуть бути наведені у будь-якому порядку після інших інгредієнтів. Маркують транспортну тару згідно з ГОСТ 27429 та ГОСТ 28303.

Транспортування та зберігання косметичних кремів має відповідати вимогам ГОСТ 28303 (для крема густої консистенції).

Для отримання косметичного крему на основі тваринних пептидів з морських організмів прийнята типова рецептура [45].

Примірна рецептура косметичного крему

з пептидами морського огірка:

- пептиди морського огірка – 3 г;
- Аргирелін – 10 г;
- сквалан (оливковий) – 4 г;

- вітамін Е (олійний) – 1,5 г;
- жожоба олія - 4 г;
- альфа-ліпоева кислота - 5 г;
- бабассу олія - 2 г;
- олія кунжуту - 2 г;
- олія рисових висівок - 2 г;
- олія примули вечірньої - 2 г;
- олія коноплі - 2 г;
- олія насіння чорної смородини - 2 г;
- цетиловий спирт – 1,65 г;
- емульгатор ПЕГ-8 ОЛЕАТ – 0,45 г;
- вода – 59 г.

Для отримання косметичного крему на основі рослинних пептидів орієнтувались на роботу [46], якою передбачено використання емульсійної основи. До складу масляної фази (25 %) входять лише природні жири, воски та олії, які мають не лише формоутворюючу здатність, а й забезпечують живлючий ефект шкіри.

Для надання емульсійній системі колоїдної та термічної стабільності використовуються розчин високомолекулярної сполуки альгінату натрію, а також суміш емульгаторів І-го і ІІ-го роду (так званий комплексний емульгатор). Використання альгінату натрію дає змогу підвищити стабільність емульсії при низькій концентрації емульгаторів. У протилежному випадку останні модуть знижати епідермальний бар'єр шкіри, руйнувати водно-ліпідну оболонку та рогові ліпіди епідермісу).

Якісний склад емульсійної основи:

- суміш жирних олій (наприклад, олія паростків пшениці);
- віск рисових висівок як загусник;
- віск рожевий як загусник;
- абрикосовий віск як загусник;
- цетиловий спирт як емульгатор ІІ-го роду;

- напівсинтетичний емульгатор I-го роду на основі оливкової олії
- альгінат натрію як стабілізатор гетерогенної системи:
- вода очищена як дисперсне середовище.

До складу приготовленої основи вводять активний компонент у формі розчину: 1 мг активного компонента у вигляді ліофілізованого порошку розводять у 5 мл води для ін'єкцій; розчин емульгують з 95 г основи та отримують 100 г засобу. Препарат фасують у пластмасові баночки для кремів (масою 50 г).

2.2. Характеристика пептидів як біологічних агентів

Під дефініцією **біологічний агент**, згідно з положеннями ДСТУ 4765.2007 [44] розуміють мікроорганізми, віруси, клітини й тканини рослин, людини і тварин, їхні компоненти й позаклітинні речовини, використовувані в біологічних процесах.

На підставі ознайомленню з першоджерелами, присвяченими огляду сучасної косметичної продукції [47], виявлено, що косметичні засоби з пептидами сприяють підвищенню пружності шкіри, а також запобігають передчасним процесам старіння. При регулярному застосуванні таких засобів усуваються дрібні зморшки, овал обличчя помітно підтягується (рис. 2.1).

У косметиці використовують пептиди як синтетичного, так і біогеного походження. За рахунок них покращується колір обличчя, знижується ризик виникнення пігментних плям та акне. При перестановці амінокислот у ланцюжку змінюється їхній ефект на шкіру. Одні пептиди освітлюють пігментацію, інші лікують запалення, треті стимулюють ріст волосся.

З практичної точки зору найбільш ефективним способом застосування пептидів є їх використання у складі косметичних кремів для шкіри.

Оскільки пептиди поєднують у собі невелику кількість амінокислот, їхня молекулярна маса невелика, що дає їм можливість проникати в більш глибокі шари шкіри і впливати на фізіологічні процеси в тканинах. Будучи низькомолекулярними активами, пептиди легко "мандрують" у

міжклітинному просторі, виступаючи свого роду регуляторами різних функцій клітин шкіри.



Рис. 2.1. Косметичні ефекти від використання пептидів у космецевтичних засобах [47]

Також на проникнення пептидів впливає косметична форма випуску продукту. Самі по собі пептиди, які утворені з амінокислот, гідрофільні, тобто розчинні у воді. Але для кращого проникнення під час виробництва пептидів їх модифікують гідрофобними групами. Наприклад, до них прикріплюють жирну кислоту (пальмітат, *palmitate*) або ацетат (*acetate*). В результаті утворюється гібридна молекула під назвою ліпопептид. Така форма випуску дозволяє забезпечити глибоке проникнення в шкіру через мікротріщини або пошкоджений бар'єрний шар шкіри. Також для покращення проникнення пептидів під час косметичних процедур рекомендується робити пілінги або створювати гіпергідратацію шкіри. А у разі застосування пептидів-мікорелаксатів слід застосовувати провідники або *енхансери* для забезпечення проникнення пептидів-блокаторів безпосередньо у самому м'язі [48].

Таким чином, розроблення рецептур косметичних кремів з використанням пептидів, що уповільнюють старіння шкіри та відновлюють здатність колагену та еластину до розтягування та стиснення, є актуальним напрямом дослідження в галузі створення нових косметичних препаратів.

2.2.1 Тваринні пептиди (пептиди з морських організмів)

У розділі 1 показано висока ефективність дії косметичних засобів на основі пептидів з морських організмів: вони не викликають алергічних реакцій та надають шкірному покриву міцності, пружності, приємного «моложавого» зовнішнього вигляду.

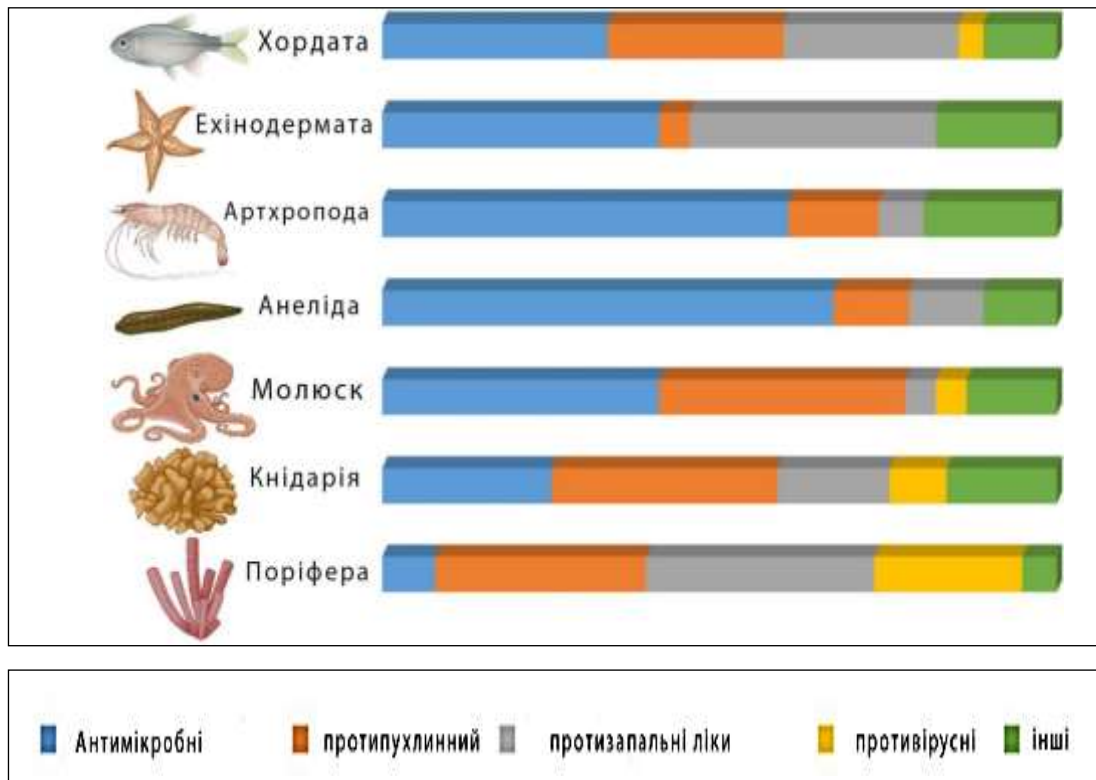


Рис 2.2. Розподіл пептидів морських тварин за типом і функцією [49]

На рис. 2.2 наведено розподіл за типом і функціональністю пептидів, виділених з морських організмів: наочно продемонстровано їх антимікробні, протипухлинні, протизапальні і протівірусні властивості. У смужці з позначкою «Інше» представлені ще й пептиди з болезаспокійливою,

протизаплідною, фотозахисною, інсектицидною, протидіабетичною, імуномодулюючою, проти ожиріння, протиотичною активністю та харчові добавки для людини.

На підставі аналізу отриманої інформації у якості тваринних пептидів (точніше пептидів з морських організмів) у роботі обрано **пептиди голотурії** або **морського огірка** [50], які використовуються у косметиці, продуктах харчування та медичних виробках завдяки цілій низці цінних функцій.

Ефект від використання пептидів голотурії [50]:

- антивтома;
- підвищення імунітету;
- антибактеріальні та протипухлинні функції;
- профілактика атеросклерозу;
- відбілювання шкіри;
- уповільнення старіння шкіри та організму в цілому.

Голотурії або *морські огірки* (лат. *Holothuroidea*) (рис. 2.3) належать до класу безхребетних тварин із типу голкошкірих. Види, що вживаються у їжі, дістали назву «трепанг» [51]. Це донні тварини, які проводять більшу частину життя, повзаючи морським дном. Вони поширені у всіх водах світового океану, але переважно зустрічаються в теплих тропічних водах і на коралових рифах. Різні види мешкають на різній глибині. Деякі живуть біля самого берега. Інші зустрічаються у глибоководних жолобах. Відомо, що на дні Маріанської западини мешкають кілька видів морських огіроків. Деякі вчені вважають, що саме морського огірка, а не рибу, побачила перша експедиція на дно Безодні Челенджера. Сучасна наукова класифікація поділяє 6 загонів морських огіроків із загальною кількістю 1150 видів. На Землі вони з'явилися близько 450 млн років тому [52].

Є багато комерційно важливих видів морського огірка, який використовують у кулінарії та традиційній азіатській медицині. Фармацевтичні компанії випускають різноманітні препарати на основі висушеного золотого морського огірка – гамата. З нього виготовляються олії,

крему, косметика, а також лікарські засоби. Більшість голотурій беруть зі штучних водойм, де їх спеціально вирощують напродаж з 1980-х років. Примітно, що на китайському ринку користується попитом морський огірок, вирощений або спійманий на Алясці. Він відрізняється вищою харчовою цінністю та розміром [52].



Рис. 2.3. Голотурія (морський огірок) та отриманий з неї пептидний порошок

У відповідності з [50] порошкоподібні **пептиди голотурії (морського огірка)** уявляють собою низькомолекулярний пептид, отриманий протеолітичним гідролізом, а також поділом і очищенням морського огірка. Цей пептид переважно колагеновий і додатково містить різні активні пептиди, такі як нейропептид, глікопептид та антибактеріальний пептид. Йому притаманні швидке поглинання, високий коефіцієнт використання, гарна розчинність, стабільність й низька в'язкість. Широко використовується у харчовій, медичній, косметичній та фармацевтичній промисловості.

Фізико-хімічні та мікробіологічні властивості пептидів голотурії наведені у табл. 2.3-2.4.

Таблиця 2.3

Основні властивості пептидів голотурії [50]

Показник	Значення
Зовнішній вигляд	Дрібний порошок
Колір	Від білого до світло-сірого
Стандартний код	Q/WTTH 0040S
Суша речовина	Більше або дорівнює 85 %
Пептид (на суху речовину)	Більше або дорівнює 70 %
Молекулярна маса менше 1000 Дал	Більше або дорівнює 80 %
Середня молекулярна маса	642 дал
Вміст валіну	Більше або дорівнює 2 %
Вміст аргініну	Більше або дорівнює 6 %
Волога	Менше або дорівнює 7 %
Зола	Менше або дорівнює 8 %
pH (водний рочин)	6,0-7,0
Важкий метал	Pb менше 0,5 мг

Таблиця 2.4

Мікробіологічна характеристика пептидів голотурії [50]

Показник	Значення
ТФХ	Менше або дорівнює 10 000 КУО/г
Плісняви та дріжджі,	Менше або дорівнює 50 КУО/г
<i>Enterobacteraceae</i>	Менше або дорівнює 40 КУО/г
Коліформи	Менше 10 КУО/ г
Патогенні бактерії	Негативний
Стафілококк	Негативний
Сальмонела	Негативний
Лістерія моноцитогенна	Негативний

2.2.2 Рослинні пептиди

Оптимізація впливу косметичних засобів на шкіру прямо залежить від глибини проникнення їх молекул у шар шкірної тканини. Серед біологічно активних інгредієнтів, здатних самостійно проникати через мембрану клітин та впливати на всі шари шкіри епідерміс, дерму і гіподерму, найбільш перспективними з точки зору ряду авторів [46], є пептиди, точніше поліпептиди рослинного походження.

До переваг пептидів рослинного походження, як складових кремів для догляду за обличчям, належать такі чинники як :

- білково-вітамінне живлення шкіри;
- захист клітин та активація факторів довголіття завдяки потужним антиоксидантам;
- активізація лімфотоку.

Унікальність рослинних пептидів, які входять до складу крему, полягає у тому, що у порівняно з білками та амінокислотами молекули цих сполук завдяки своїм малим розмірам й водночас достатньо складній біологічній структурі мають швидку проникність й активний вплив на здатність клітин до регенерації. Регенерація клітин і тканин шкіри здійснюється через здатність рослинних пептидів швидко знаходити й розпізнавати місця їх руйнувань і пошкоджень, запускати відновлювальні процеси. Пептиди якби «зшивають» мембранні клітини та клітини епідермісу, тонізуючи і підтягуючи шкіру.

На підставі цього й розробки [46] у якості ще одного активного компонента створюваного косметичного крему обрано сполуку, що складається з біологічно активних поліпептидів рослинного походження з молекулярною масою від 1 до 98 кДа.

Створенню косметичного засобу рослинного походження передувало дослідження імунної системи рослин, що складається з низькомолекулярних поліпептидів. Поліпептиди тваринного походження засвоюються організмом людини лише частково, оскільки її імунна система не сприймає їх

за свої. На відміну від пептидів тваринного походження рослинні пептиди засвоюються повністю, оскільки імунна система людина розпізнає їх як власні складові. Слід зазначити, що механізм дії рослинних пептидів ще недостатньо вивчений, проте, певні здобутки у цьому напрямку усе таки є. Так, встановлена ліганд-ліганд взаємодія рослинних пептидів з білками-рецепторами подвійного шару мембрани клітин епідермісу, дерми та гіподерми завдяки наявності протилежних зарядів: позитивного – на поверхні поліпептидів, негативного – на поверхні подвійного ліпідного шару мембран.

Незважаючи на суттєві відмінності у складі, структурі та функціях епідермісу, дерми та гіподерми, пептиди, як активний компонент косметичного засобу, позитивно впливають на всі ці шари шкіри людини. До прикладу, вплив пептидного косметичного крему на зовнішній шар епідермісу полягає, по-перше, у підтримці активності та життєдіяльності спеціальних ліпідів, що охоплюють всі клітини шару епідермісу, а по-друге, у блокуванні вологи та попередженні її випаровування, що сприяє збереженню вологості та пружності клітин епідермісу. Інший шар шкіри – дерма – функціонально відіграє найважливішу роль у стані шкірного покриву людини, отже, необхідно також мати засіб впливу на дерму в цілому та її окремі складові (колаген, еластин, сальні залози). Пептиди, як складові косметичного крему, сприятимуть активному формуванню білкових речовин шкіри, що, як і «кремові пептиди», утворені з амінокислот, завдяки чому забезпечується міцність та пружність сполучної тканини людини. З віком (в цілому після 25-30 років) виробництво фібробластами власного колагену помітно знижується, що виявляється у появі зморшок, зниженні пружності та погіршенні кольору шкіри. Для підвищення активності фібробластів сполучної тканини необхідно вводити у шкіру додаткові активні компоненти, наприклад, пептиди. Позитивний вплив «пептидний» косметичний крем матиме і на еластинові волокна, оскільки сприятиме підвищенні їх

еластичності. Експериментально також доведено позитивний вплив «пептидного» косметичного крему на гіподерму, яка забезпечує основу та підтримку епідермісу та дерми і відіграє роль амортизатора зовнішніх шарів шкіри.

Використання рослинних поліпептидів з молекулярною масою в діапазоні від 1 до 98 кДа, значно підвищує біологічний вплив препарату на всі шари шкірного покриву людини. Зазначене можна пояснити тим, що маленькі молекули мають більшу можливість до проникання у тканини організму й більшу тропність до лігандної взаємодії з мембранними рецепторами. Слід взяти до уваги й дуже низьку (нано- та піко-) концентрацію таких пептидів, що забезпечуватиме зниження витрат на проведення технологічного процесу.

Для забезпечення ефективної дії активного компонента косметичного засобу на шкіру необхідно не лише обґрунтовано обрати цей компонент, а й забезпечити його транспортування до всіх шарів шкіри без втрати активності. З точки зору автора [46], розрахунки якого підтверджені експериментально, найбільш придатними носіями є носії рослинного походження: саме такі носії ефективно доставляють поліпептиди, що входять до складу активного інгредієнта, до всіх необхідних складових шкіри: косметичний засіб (крем) у вигляді комплексу рослинного походження своєю ефективною дією сприятиме омолодженню шкіри людини, розгладжуванню зморшок, відновленню нормального стану шкіри, її вологості, пружності, міцності, еластичності, гладкості та природного кольору.

На підставі комплексного дослідження можливості використання численних рослин для формування активного компонента косметичного засобу було встановлено [46], що на кінцеву ефективність компонента впливають лише біологічно розміри активних поліпептидів рослинного походження молекулярною масою від 1 до 98 кДа. Тобто, частинки будь-якої рослини (тобто не лише лікарської) у вигляді поліпептидів такої молекулярної маси, незалежно від індивідуальних властивостей рослини,

формують активний компонент з певною вище ефективністю. Експериментально встановлена доцільність застосування основи з рослинних компонентів, вибраних із групи буферних та желеутворюючих агентів, ароматизаторів, консервантів, стабілізаторів і т.і.

2.3. Обґрунтування способу проведення біосинтезу

Біосинтез пептидів є надзвичайно складним процесом, який починається з транскрипції генів колагену з наступною трансляцією та транслокацією новоствореного поліпептидного ланцюга до шорсткої ER(rER), контрансляційної модифікації та згортання, переміщення через мережу Гольджі, секреції та, нарешті, позаклітинного обробки та дозрівання (рис. 2.4).

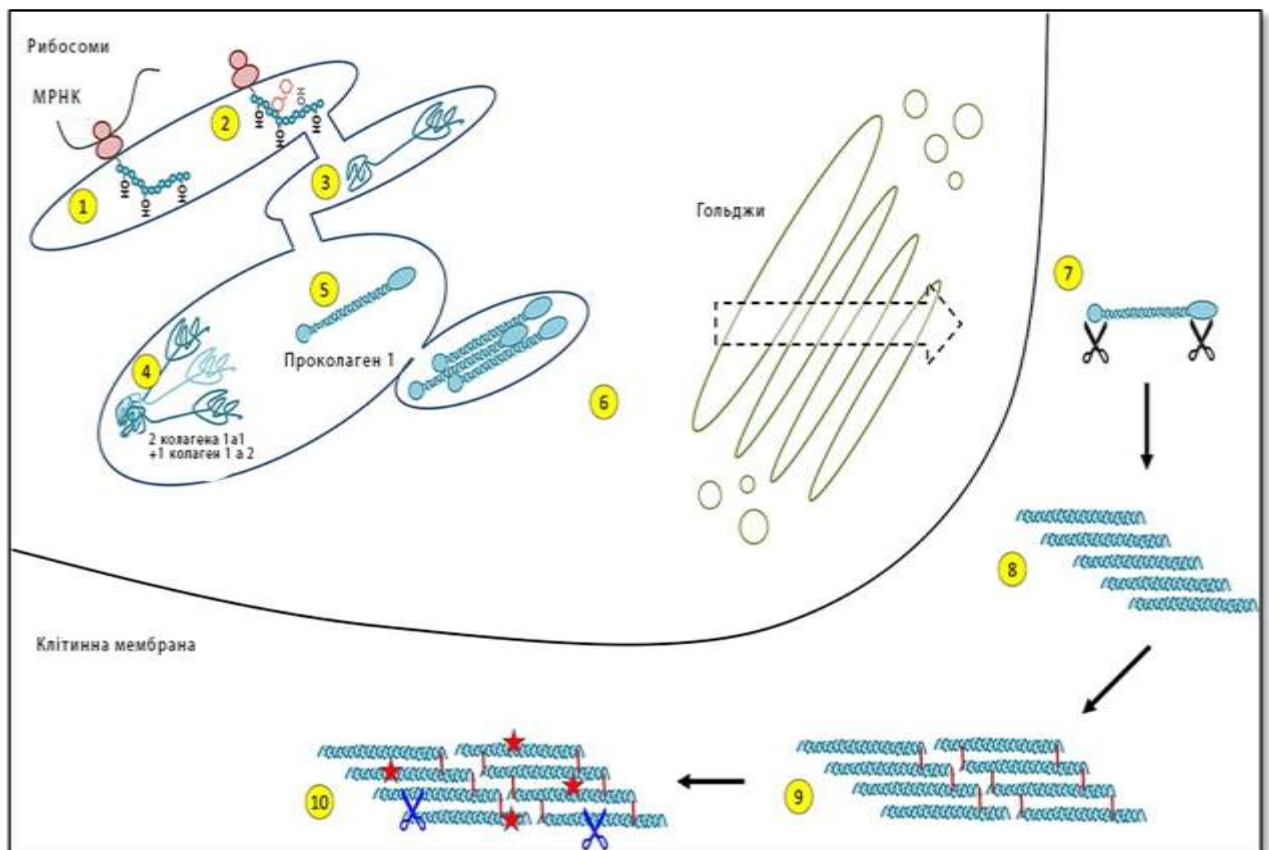


Рис.2.4. Біосинтез пептидів

Біосинтез пептидів полягає в створенні пептидного зв'язку між групою COOH однієї амінокислоти та NH₂ іншої амінокислоти або пептиду. Відповідно до цього розрізняють карбоксильну та амінну компоненти реакції

пептидного синтезу [53]. Для проведення цілеспрямованого контрольованого синтезу пептидів необхідна передуватиме тимчасовий захист усіх (або деяких) функціональних груп, які не беруть участі в утворенні пептидного зв'язку, а також передуватиме активація однієї з компонент пептидного синтезу. Після закінчення синтезу захисні групи видаляють. При отриманні біологічно активних пептидів необхідна умова – запобігання рацемізації амінокислот на всіх етапах пептидного синтезу [53].

Всі захисні групи ділять на N-захисні (для тимчасового захисту групи NH_2), C-захисні (для тимчасового захисту карбоксильних груп COOH) і R-захисні (для тимчасового захисту іншої функціональної групи в бічному ланцюзі амінокислот $\text{H}_2\text{NCHRCOOH}$) [23]. Серед N-захисних груп найбільш важливими є ацильні захисні групи [в т.ч. типу ROC(O)], а також алкільні і аралкільні захисні групи [54]. Приклади N захисних груп типу ROC(O) -бензілоксикарбонільна група (карбобензоксигрупа) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$ і третбутоксикарбонільна група $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$. До ацильних N-захисних груп належать: формольна HCO , трифторацетилова CF_3CO і ін. Представники N-захисних груп алкільної а аралкільної природи - триметилсиліильная $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ і трифенілметильна (тритильна) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CH}_3$ [54]. Серед C-захисних груп найважливішими є складно-ефірні і заміщені гідразидні групи. До перших відносять, наприклад, метокси, етокси- і третбутоксигрупи. Захисні групи гідразидного типу – бензілоксикарбоніл-, третбутилоксикарбоніл-, тритіл- і феніл-гідразида. Як R-захисних груп широко використовують ацильні групи, в т.ч. типу ROC(O) (для захисту аміногруп і гуанідиногруп в бічних ланцюгах лізину і аргініну відповідно). Складноефірні угруповання (для захисту карбоксилем в бічних ланцюгах аспарагінової і глутамінової кислот), а також алкільні і аралкільні групи (для захисту груп OH і SH в бічних ланцюгах гідроксиамінокислота і цистеїну відповідно) [54].

Поряд із зазначеними угрупованнями, для захисту аміно-, гуанідино- і карбоксигрупи в молекулах вихідних амінокислот або пептидів широко використовують реакції солеутворення [55]. Розроблено також спеціальні

прийоми тимчасового захисту при синтезі пептидів тіоефірної фракції метіоніну, імідазольного кільця гістидину, амідних груп в бокових ланцюгах аспарагіну і глутаміну, а також індольного кільця триптофану [55].

Найбільш важливі способи утворення пептидного зв'язку при здійсненні реакції активують ефіри, карбамідний, метод змішаних ангідридів та азидний метод [55].

Способи **отримання пептидів (точніше поліпептидів) із рослинної сировини** відомі з рівня техніки. Зокрема, відомий спосіб може містити такі етапи: стерилізація, промивання, сушіння, подрібнення до порошкоподібного стану, екстрагування, фільтрація. Зокрема, для отримання активного компонента косметичного крему відповідно до винаходу і контролю молекулярної маси поліпептидів, що входять до його складу, може бути використаний наступний відомий спосіб [56]:

- вихідну сировину рослинного походження промивають у воді протягом однієї години;
- промиту сировину сушать у сушарці протягом 30 хвилин;
- отриману сировину змішують з фізіологічним розчином та екстрагують; отриманий екстракт обробляють на центрифугі протягом 4 годин зі швидкістю 5000 об/хв;
- фільтрують з використанням фільтрів з розміром комірки не більше ніж 0,2 мкм;
- отриману сировину змішують з фізіологічним розчином та екстрагують;
- отриманий фільтрат обробляють на центрифугі протягом 4 годин зі швидкістю 5000 про/хв;
- фільтрують з використанням фільтрів з розміром комірки не більше ніж 0,2 мкм;
- одержаний фільтрат ліофілізують при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 48 годин.



Рис. 2.5. Ділянка виготовлення пептидів голотурії [50]

Після отримання препарату, що містить біологічно активні поліпептиди рослинного походження у вигляді ліофілізованого порошку, визначають поліпептидний склад даного препарату (також з використанням відомих із рівня техніки способів). Далі направляють на пакування та зберігання, або (за технологічних умов підприємства) зразу до ділянки з виготовлення косметичного крему.

Упаковка та зберігання. Масова упаковка: коробка 10 кг, мішок із алюмінієвої фольги 5 кг усередині. Термін придатності – 24 місяці. Зберігання у прохолодному, сухому та темному місці при температурі не вище 4 °С у закритій упаковці [50].

Сучасні стратегії біосинтезу біоактивних пептидів з морських організмів полягають у наступному (рис. 2.6) [57]. Основним підходом є відокремлення та розтирання тканин з наступною початковою обробкою (органічна екстракція, концентрація та/або розділення). На етапі попереднього очищення може використовуватися ексклюзивна хроматографія, іонообмінна хроматографія та/або твердофазна екстракція.

Усі ці кроки можна контролювати за допомогою аналізів активності. ОФ-ВЕРХ зазвичай використовується як кінцева стадія очищення для отримання очищеного пептиду, який можна охарактеризувати альтернативно, після відділення тканини, ферментативний гідроліз може

бути використаний для пошуку біоактивних пептидів, зашифрованих у білках. Крім того, пошук біоінспірованих послідовностей виконується за допомогою скринінгу на основі ПЛР. Бактеріальний виклик полягає в підпорядкуванні організмів патогенним бактеріям.

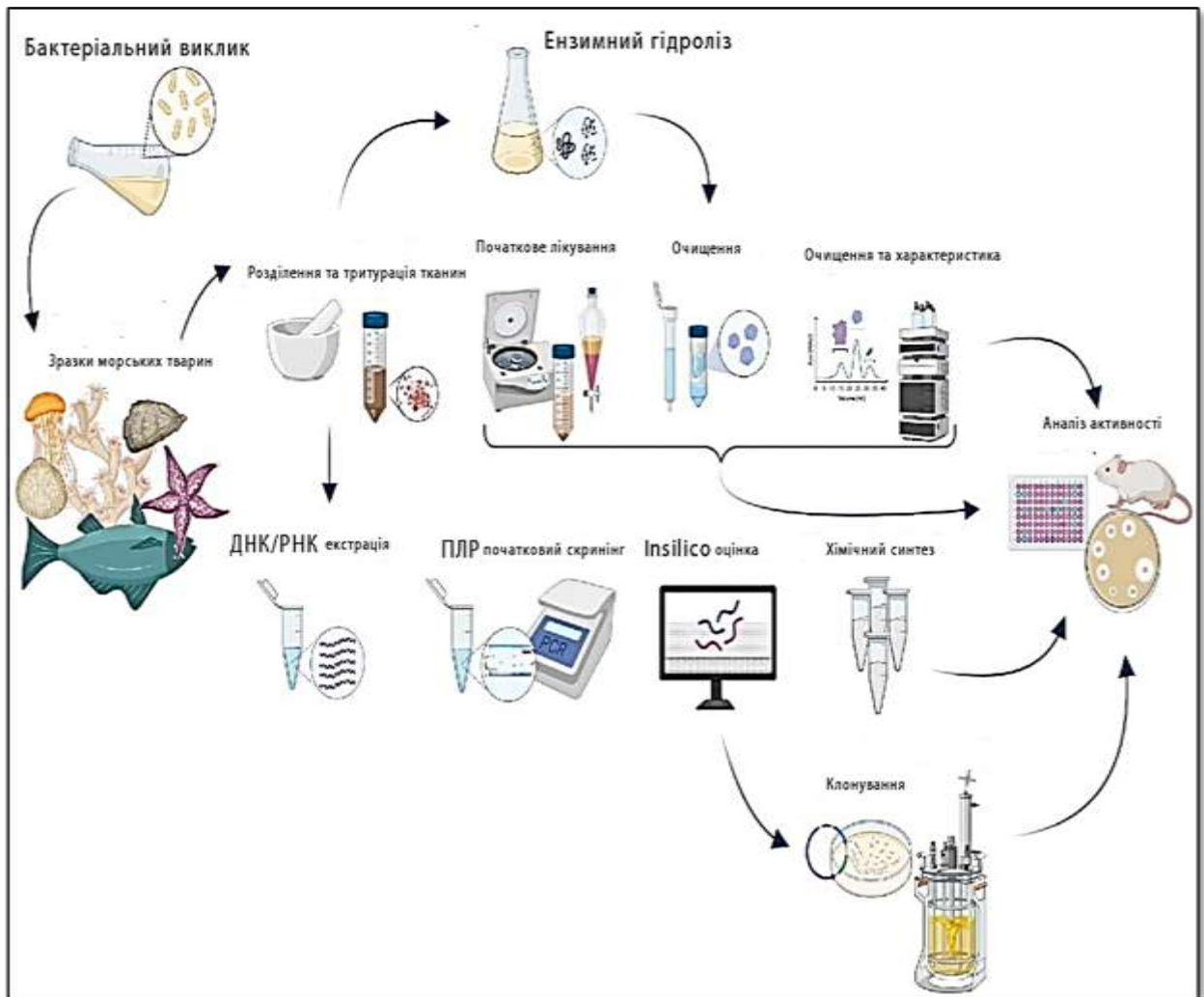


Рис. 2.6. Сучасна організація біосинтезу біоактивних пептидів з морських організмів

2.4. Поетапно наведена блок-схема досліджуваної технології

Технологічний процес виробництва включає плавлення в окремому реакторі компонентів олійної фази, виготовлення в окремому реакторі водної фази – розчинів водорозчинних компонентів, емульгування суміші двох фаз

при температурі 70-80 °С, охолодження до температури 40-45 °С, введення ароматичних речовин чи інших термолабільних компонентів, фасування та пакування продукції.

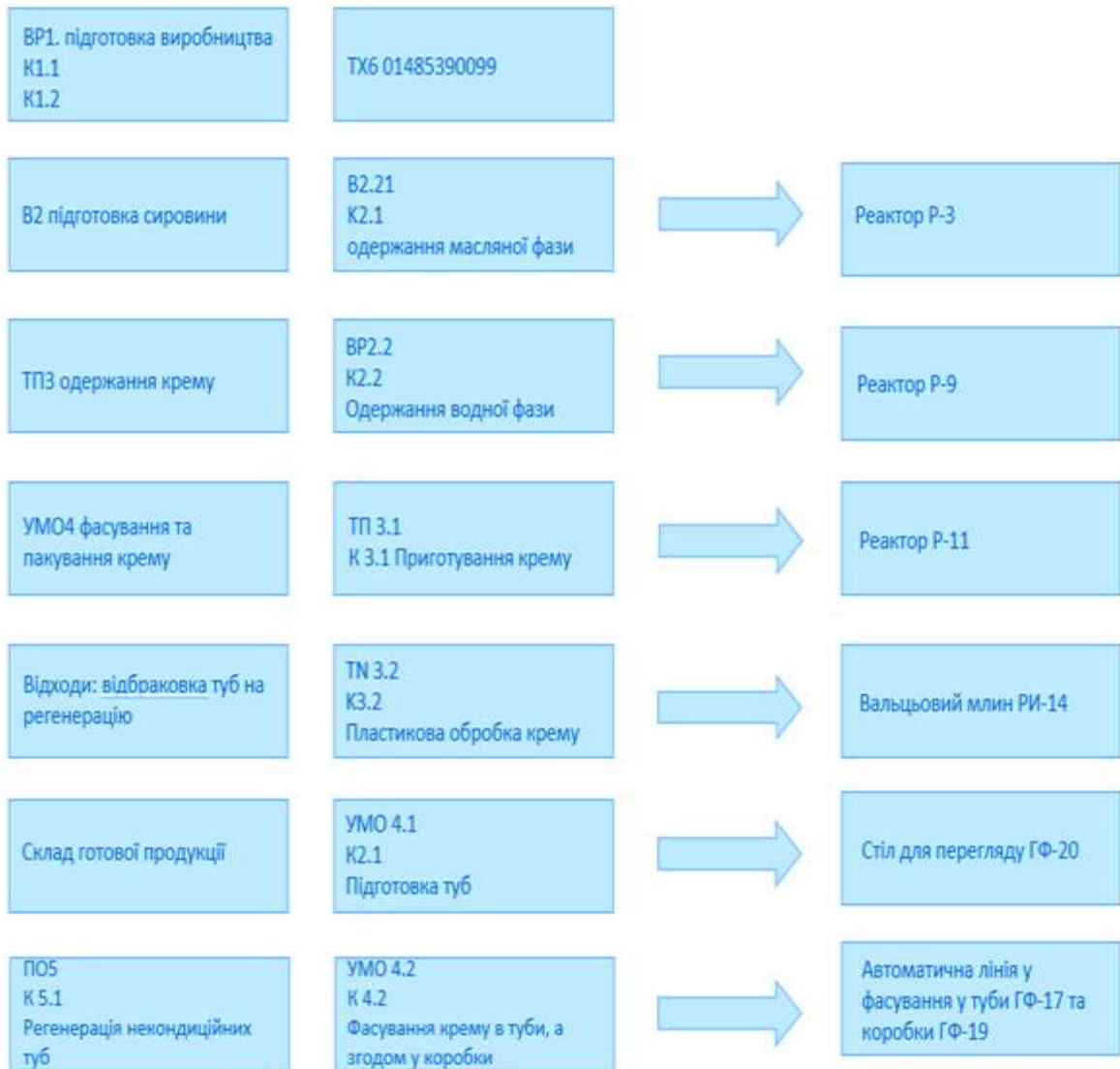


Рис. 2.7. Блок-схема технологічного процесу виробництва емульсійних косметичних кремів

Стадії технологічного процесу промислового виробництва кремів:

- санітарна обробка виробничої лінії (попередження мікробної контамінації);
- підготовка сировини та матеріалів (відважування, розчинення та сплав-лення компонентів основи, фільтрація);

- введення в основу біологічно активних речовин, ароматичних речовин, та диспергування;
- гомогенізація крему (РПА, реактор-гомогенізатор);
- стандартизація та контроль якості;
- фасування, пакування, маркування.

Технологія виробництва емульсійних косметичних кремів передбачає виконання наступних операцій:

- приготування водної фази;
- приготування масляної фази;
- емульгування;
- охолодження;
- введення БАС;
- парфумування;
- пластична обробка;
- фасування та пакування товару.

Фасування крему відбувається у шнекових та поршневих автоматичних дозаторах. При фасуванні у туби використовують тубонаповнювальні машини лінійного та карусельного типів.

Крем упаковують у банки зі скла чи інших матеріалів, або туби. Для розливання крему використовують дозувальні машини.

Контроль якості. У відповідності з вимогами ГОСТ 29189-91 «Креми косметичні» для всіх видів кремів визначають органолептичні показники (зовнішній вигляд, запах, колір), масову частку гліцерину, масову частку лугів у перерахунку на КОН, води і летких речовин, водневий показник рН, колоїдну та термостабільність. Для жирових кремів визначають температуру краплепадіння, яка повинна мати значення в межах 39-55 °С.

2.5. Опис технологічної схеми

Технологічна схема отримання емульсійних косметичних кремів наведена на рис. 2.8. [59].

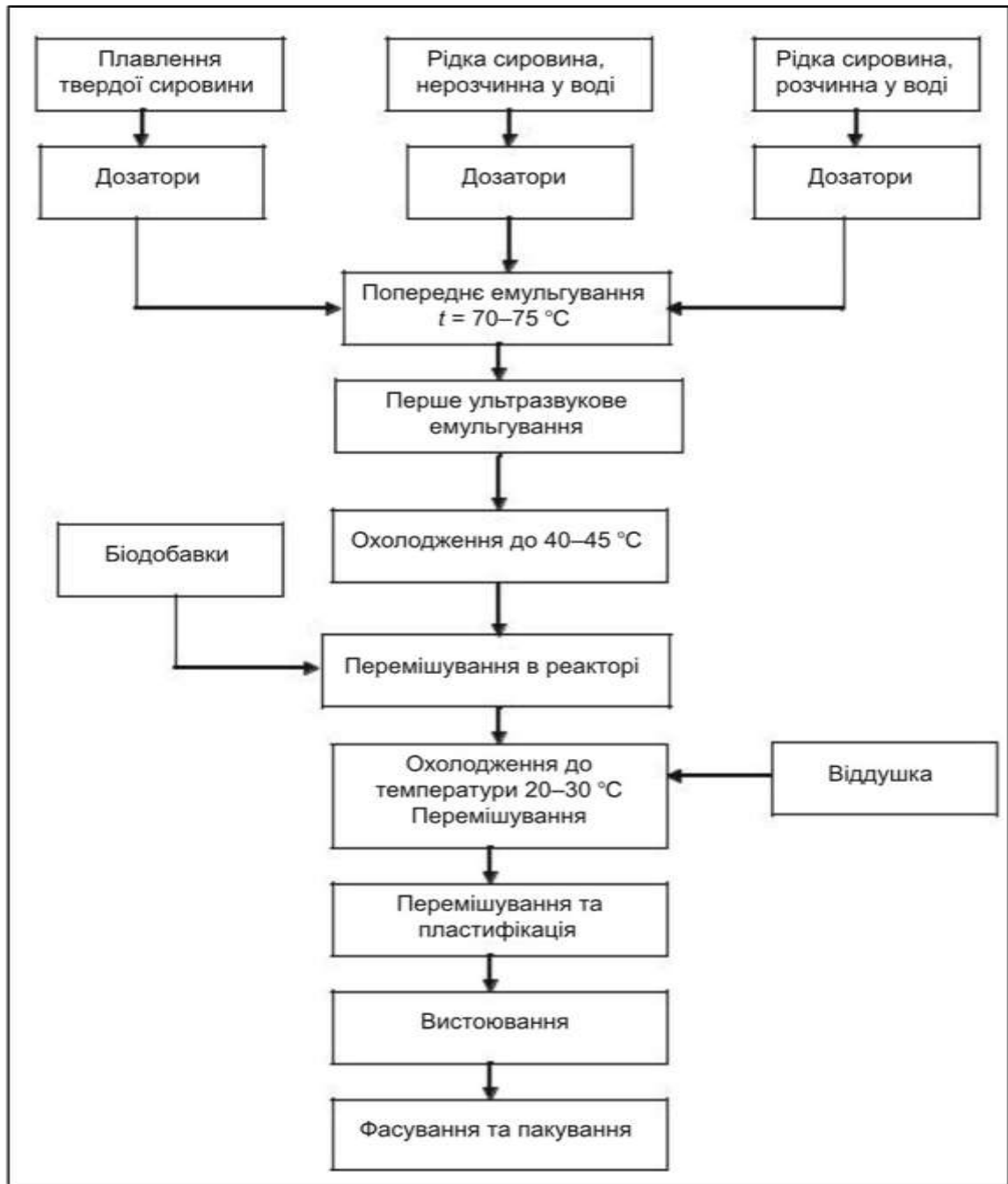


Рис. 2.8. Технологічна схема виробництва емульсійних косметичних кремів

Технологія виробництва емульсійних косметичних кремів типу «масло/вода» передбачає виконання наступних операцій: [59].

- приготування водної фази;
- приготування масляної фази;
- емульгування;
- охолодження;
- введення БАС (пептидів, вітамінів тощо);
- парфумування;
- фасування та упаковка крему.

У диспергаторах рідина продавлюється під високим тиском через невеликі отвори; в гомогенізаторах рідина проходить через кільцевий простір між стінками рухомого валу та апарата.

У підготовчому відділенні проводиться плавлення та зважування необхідної кількості ланоліну, бджолиного воску та інших жирових та жироподібних компонентів, які по трубопроводу А передаються у котел, обладнаний паровою сорочкою та пропелерною мішалкою. Жирову суміш ретельно перемішують та підігрівають до 70-75 °С.

З мірника в розплавленій суміші додають гарячу воду з температурою 70-75 °С та метиловий ефір параоксибензойної кислоти, попередньо розчинений у гарячій воді. По трубопроводу через мірник подають рослинне масло. По трубопроводу до казана додають малотоннажні компоненти, попередньо зважені в ємностях, встановлених на вагах.

Емульгування в ємності проводять протягом 10-15 хвилин при температурі 70-75 °С. Готову емульсію перекачують насосом в котел-холодильник, з рамною мішалкою, скребковим механізмом і водяною сорочкою для охолодження емульсії. Перші 20-25 хвилин охолодження ведуть без подачі води в сорочку холодильника, потім прискорення охолодження в сорочку подають холодну воду.

При температурі 40-45 °С емульсію додають БАС (наприклад, вітаміни) і ароматизатор. Потім охолодження продовжують до 30-32 °С. У процесі емульгування та охолодження досягається тільки створення грубої емульсії: таке емульгування не дає достатнього подрібнення водяних кульок.

Більш тонке емульгування можна досягти при пластичній обробці крему на вальцевій машині, в якій валки нагріті до 40-45 °С. Тому для підвищення однорідності, покращення пластичних властивостей та консистенції, а також зовнішнього вигляду крему його перекачують з котла-холодильника насосом у бункер, встановлений над вальцевою машиною, і піддають пластичній (механічній) обробці.

Дворазове вальцювання кремової маси з температурою 32-34 °С через вальцеву машину помітно покращує емульгування і, отже, структуру крему. При вальцюванні водяні частинки (кульки) стають дрібнішими. В результаті вальцювання кремова маса біліє і робиться більш в'язкою, при цьому значно змінюється структура крему. На новозбудованих підприємствах пластична обробка кремів проводиться на спеціальних машинах (колоїдних млинах, механічних емульгаторах тощо), що значно покращує якість крему.

Надалі готовий крем надходить у вакуум-збірник і після отримання позитивного аналізу в лабораторії трубопроводом подається на фасування. Всі трубопроводи, розташовані після котла-холодильника, після закінчення перекачування крему слід продувати повітрям, щоб уникнути можливості застигання його в трубах.

2.6 Характеристика технологічного обладнання

Виробництво косметичних кремів не лише затребуване, а й саме по собі є досить складним процесом.

У структурі підприємств з виробництва косметичних кремів зазвичай передбачаються наступні підрозділи:

- варильний цех;
- лабораторія;
- цех фасування та упаковки;
- склад сировини;
- склад готового продукту.

Для виготовлення косметичних кремів застосовуються різноманітні види і типи технологічного обладнання (устаткування).

2.6.1 Основне обладнання для виробництва косметичних кремів

1. Оснащення варильного цеху:

- ємності (наприклад, об'ємом 350 л) для нагрівання води та для нагрівання жиру; міксери (змішувачі); гомогенізатори тощо;

2. Оснащення цеху фасування та упаковки:

- фасувальні машини для розливу в тару (баночки, фотляри і туби); компресори; машини-контролери пакування заданої кількості туб у плівку і т.і.

Для підготовки основи крему необхідні операції з розчинення або сплавлення компонентів (парафіни, воски та ін) у плавильних реакторах (рис. 2.9) [60] або в плавилках з паровими сорочками, з подальшим видаленням механічних домішок фільтруванням (рис. 2.9-2.121).

Плавильні котли для розтоплення жирової фази та підтримки її в розплавленому стані оснащуються потужними мішалками для якісної роботи у високов'язких середовищах. Для такої роботи найбільш придатні грабельні, якірні або планетарні мішалки з фторопластовими скребками. Іноді плавлення основи здійснюється безпосередньо в ємності (бочці), в якій відбувається її зберігання. Для цього можливе використання спеціального парового змійовика, парової голки або електропанелі.

Для перекачування кремівих основ часто застосовуються шестерні насоси, що зарекомендували себе гарною роботою у в'язких середовищах.

Нижче наведемо характеристики окремих представників технологічного обладнання, яке застосовується для виготовлення емульсійних кремів [60].

1. Реактори-змішувачі

Готова суміш проходить через гомогенізатор, що затримує механічні включення фільтр і по трубопроводу, що обігрівається надходить в ємність вакуумного реактора. Склад сталей, із яких виготовлені реактори, можна

комбінувати, що дозволить через зміну теплопровідності швидко досягати необхідних температурних режимів вмісту. Вакуумні реактори мають високу надійність, продуктивність і мають тривалий термін служби.



Рис. 2.9. Реактор-змішувач (номінальний об'єм 150 л; матеріал –сталь AISI 316)

Можливе доукомплектування вакуумних реакторів будь-яким навісним обладнанням, сорочками нагрівання та охолодження, датчиками температури та рівня продукту, мірними трубками, системами вакуумування, нагнітання, упорскування, миючими головками, кришками та люками з ущільненнями та оглядовими вікнами, гомогенізаторами (рис. 2.10) [60], що перемішують пристроями будь-якого типу з фторопластовими скребками та занурюваними диспергаторами.



Рис. 2.10. Реактор-змішувач із зовнішнім гомогенізатором та автоматичним режимом роботи за заданим алгоритмом (н.о. 630 л)

Котли та реактори для виготовлення кремів мають автоматичне керування з регулюваннями режимів виробництва (рис. 2.11) [60]. Пульти керування оснащені одно- і двоканальними вимірювачами-регуляторами, ТЕНами, індикаторами, тумблерами керування та перетворювачами частоти обертання пристроїв, що перемішують, насосів, гомогенізаторів і т.і.



Рис. 2.11. Реактор з програмованою системою

На практиці знайшли застосування мобільні пересувні реактори.



Рис. 2.12. Мобільний (пересувний) реактор об'ємом 125 л (сталь AISI 316)

2. Гомогенізатори для приготування кремів

Після завантаження в реактор основних компонентів з нього відкачується повітря, і установка включається в режим рециркуляції, при якій завантажені компоненти змішуванням і подрібненням до мікронного рівня перетворюються в однорідну масу. Для приготування кремів використовують вакуумні міксери-гомогенізатори, що представляють собою установку, що складається з вакуумного реактора з пристроєм, що перемішує, з приєднаним на рециркуляцію гомогенізатором.



Рис. 2.13. Гомогенізатор роторний підкатний

Перевагою занурювальних гомогенізаторів є відсутність у їх конструкції торцевого ущільнення. Занурювальні гомогенізатори не мають трубопроводів, що обв'язують, і тому, можуть працювати при більш високих температурних режимах і в агресивних середовищах. Їх можна розміщувати в

ємностях з різними об'ємами; можливе застосування на кілька ємностей одного гомогенізатора, поперемінно.



Рис. 2.14. Лабораторний реактор із вбудованим гомогенізатором під тиском 10 Бар

3. Мийки для промивання обладнання

Для безпосереднього промивання закритих ємностей та трубопроводів для виготовлення кремів застосовуються СП-мийки. Принцип та схема роботи всіх цих мийок практично однакові: через все обладнання відбувається прокачування спеціальних розчинів з контролем температурних режимів, концентрації розчинів та різних параметрів установки.

Оснащення СП-мийок дозволяє виконувати процес промивання технологічних ліній з виробництва кремів у будь-якому режимі (ручному, напівавтоматичному та автоматичному). Головки СП-мийки, підключені до загального розподільника, забезпечують якісне миття внутрішніх поверхонь корпусів.

4. Насоси для перекачування рідин

Крім палилок, реакторів та гомогенізаторів, у процесі приготування кремів широке мають застосування насоси різних типів: гвинтові, шиберні пластинчасті, відцентрово-роторні, перистальтичні тощо.



Рис. 2.15. Бочковий гвинтовий насос

До основних плюсів гвинтових насосів слід віднести відсутність у їх конструкції клапанів, невибагливість в експлуатації, можливість самовсмоктування й створення на виході не пульсуючого потоку, прямо пропорційного швидкості обертання ротора. Крім того, гвинтові насоси прості в обслуговуванні, у них надійна конструкція та високий ККД. Якщо гвинтовий насос оснастити варіатором частоти, він може виконувати функцію дозатора для високов'язких і абразивних продуктів. Розміри включень в неоднорідному середовищі, що перекачується ексцентриковим шнековим насосом визначаються розмірами порожнин між поверхнями ротора і статора.

Шнековий гвинтовий насос призначений для перекачування абразивних високов'язких (до 1000000 сПЗ) густих рідин та емульсій з високою (до 150 г/л) концентрацією твердих речовин.

Гвинтові насоси, що самовсмоктують (рис. 2.16) [60], на відміну від імпелерних, розвивають на виході дуже великий тиск і краще справляються з середовищами, що володіють великою в'язкістю. Проте, у імпелерних насосів більш високий рівень самовсмоктування.



Рис. 2.16. Короткий гвинтовий насос

Призначенням харчового імпелерного насоса служить перекачування в'язких (до 20000 сПЗ) густих рідин та емульсій з допустимим вмістом дрібних частинок та вкраплень повітря. Харчовий імпелерний насос, як і гвинтовий, працює за принципом об'ємного переміщення, є самоусмоктуючим і може виконувати функцію дозатора. Крім того, харчовий імпелерний насос за невеликих своїх габаритах має велику продуктивність,

тривалий термін безаварійної експлуатації та високу надійність. Залежно від застосування можливе виготовлення із сорочкою обігріву.

Шибєрний пластинчастий насос призначений для перекачування пластичних, в'язких мас та інших різних рідин роторним принципом. Плоскі пластини (шибєри), що ковзають у поздовжніх радіальних пазах ротора – ексцентрики притискаються відцентровою силою до статора, то входячи в ротор, то висуваючись з нього, створюють розрядження на всмоктувальній стороні і витісняють масу, що перекачується, із заповненого простору. Цей принцип роботи значно спрощує і обслуговування, і ремонт.

Розташування різних одиниць обладнання для приготування кремів на деяких виробництвах вимагає переміщення середовищ на висоту або підйом з глибини. Для цього необхідно використання вихрового відцентрово-роторного насоса, що має можливість підняття продукту на висоту 20 метрів і підняття з глибини 20-25 м. Недоліком відцентрово-роторного насоса є те, що для створення ефекту самовсмоктування необхідно через додатковий штуцер залити рідину, що всмоктує патрубок. За рахунок установки торцевого ущільнення, що охолоджується, можна перекачувати середовища з високими температурами.

Принцип роботи перистальтичних насосів (рис. 2.17) [60].такий самий, як і гвинтових та імперерних, але вони ще можуть працювати з агресивними, високотемпературними, абразивними середовищами та продуктами великої в'язкості.



Рис. 2.17. Перистальтичний насос

Перистальтичні насоси мають надійність, простоту експлуатації, можливість роботи при відсутності рідини в проточній частині (тобто

«всуху»), є самовсмоктуючими, мають можливість реверсивної роботи і абсолютно герметичні, не маючи при цьому ущільнень, сальників і клапанів. Перистальтичні насоси не мають контакту продукту, що перекачується, з рухомими частинами і не пошкоджують структуру середовища, що перекачується.

5. Наноемульсійні установки

Піонером у розробці та випробуваннях обладнання для виробництва нанокремів та наноемульсій, що є реальним відкриттям косметичного ринку, є ТОВ «КорольовФармТех». Установки для виробництва емульсійних косметичних кремів (рис. 2.18) [60] на компактних та мобільних підприємствах знаходяться у зручному моноблоці та дозволяють економити до 60 % електроенергії. До схеми їх роботи включено нагрівання водної фази. Установки можуть працювати як у лабораторному режимі із партією до 40 кг, так і в промисловому режимі з продуктивністю до 2000 кг/год (рис. 2.18). Установки спроектовані та виготовлені суворо відповідно до вимог GMP.

Середній розмір частинок виробленого продукту менше 15,7 нм, що неодноразово підтверджено мікроструктурними дослідженнями, відповідно до висновків яких продукція відноситься до класу наноемульсії.



Рис. 2.18. Наноемульсійна установка «Неоформ 2000 П»

Управління всіма процесами здійснюється одним оператором з пульта керування або комп'ютера. Детальна інформація про роботу кремів нано за весь час їх експлуатації може зберігатися в архівах на оптичних носіях.

Все перелічене устаткування для виробництва косметичних кремів зроблено суворо відповідно до вимог GMP. Всі частини цього обладнання, що мають контакти з продуктом, виготовляються з високоякісних харчових сталей

нержавіючих AISI-304, AISI-316 тощо з будь-яким класом обробки їх поверхонь.

Завдяки сучасному обладнанню процес виробництва кремів може бути або поточковим, або поетапним або безперервним.

Висновки до розділу 2

1. На підставі аналізу навчальної та науково-технічної літератури виявлено тенденції розвитку косметично-парфумерної промисловості в Україні та в усьому світі, які визначаються нагальною потребою людей у догляданні за своїм здоров'ям, у тому числі за станом шкірного покриву. Одним із перспективних напрямів розвитку галузі є виробництво ефективних косметичних кремів різного призначення.

2. Вивчено основний склад та класифікацію косметичних кремів, встановлено переваги емульсійних кремів та використання біологічно активних сполук у їх складі, які полягають у покращенні властивостей та естетичного вигляду шкіри.

3. Встановлено популярність й ефективність використання у якості біологічно активних речовин косметичних кремів пептидів, при цьому одержано інформацію о перевагах пептидів, синтезованих із рослин і морських організмів.

4. Визначено основні властивості пептидів біогенного походження у вигляді низькомолекулярних біологічно активних рослинних поліпептидів і поліпептидів донної тварини голотурії (морського огірка), а також основні характеристики емульсійного косметичного крему для доглядання за шкірою обличчя, отриманого на основі цих сполук.

5. Визначено особливості технології виготовлення емульсійних косметичних кремів; розроблено блок-схему й описано технологічну схему отримання цих засобів з використанням біологічно активних сполук у вигляді низькомолекулярних пептидів рослин і голотурії та певних видів технологічного обладнання.

6. Визначено методи та засоби контролю якості на основних етапах виготовлення косметичних кремів: сировини (на прикладі пептидів біогенного походження) – процесів біосинтезу та виготовлення цільового продукту – косметичних кремів.

7. Розроблено рекомендації з отримання емульсійних косметичних кремів для доглядання за шкірою на основі пептидів біогенного походження. У якості останніх пропонуються біологічно активні рослинні поліпептиди з молекулярною масою від 1 до 98 кДа, а також поліпептиди донної тварини голотурії (морського огірка) з молекулярною масою менше 1 кДа. Особливості будови та взаємодії цих сполук зі структурними елементами сполучної тканини забезпечують необхідний косметичний ефект від застосування кремів, до складу яких вони входять: міцність, еластичність, пружність та гладкість шкіри.

Одержані результати сприятимуть розширенню усталених уявлень про косметичні креми для доглядання за шкірою, можливі шляхи удосконалення їх виробництва у напрямку оновлення складу та раціоналізації технології з метою посилення ефективності дії, тобто зміцнення здоров'я та зовнішнього вигляду людини.

РОЗДІЛ 3

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Контроль на підприємствах з виробництва косметичних засобів проводиться для забезпечення відповідності готового продукту вимогам нормативно-технічної документації:

- обов'язково контролюється підготовка персоналу;
- також перевіряється обладнання. Обладнання миють, ополіскують, дезінфікують, стерилізують, проводять технічний огляд справності обладнання, його герметичності;
- здійснюється перевірка якості вихідної сировини та мікробіологічної чистоти поживного середовища, дотримання технологічного регламенту та якості готової продукції;

При цьому для оцінювання відповідності контрольованого об'єкта ustalеним вимогам застосовуються різноманітні методи та засоби контролю.

Якість сировини, контроль технологічного процесу та готового продукту визначаються виробником, який вибирає властивості (характеристики), які контрольований об'єкт повинен мати. З іншого боку, контроль має на меті перевірити, чи всі ці визначені характеристики відповідають стандартним визначенням і чи будуть вони зберігатися протягом терміну придатності продукту.

3.1 Методики контролю на стадії біосинтезу та виготовлення готового продукту

Якість сировини та її біосинтез контролюють, визначаючи показники та характеристики, описані у розділі 2: зовнішній вигляд та колір (сенсорний аналіз), амінокислотний склад, молекулярну масу, наявність важких металів, мікробіологічні показники (мікробіологічний контроль) тощо.

Одним з найбільш важливих методів контролю є визначення розмірності (молекулярної маси), у якості яких можна використовувати, наприклад, методи осадження, гель-фільтрації, віскозиметрії і т.і. [17], і, безумовно, мікробіологічний контроль.

Мікробіологічний контроль [62]

Контроль якості косметики важливий для забезпечення ефективності та безпеки продукції та сировини, з якої вона отримана. У зв'язку зі швидким зростанням косметичної промисловості в усьому світі пріоритетом є ефективні, недорогі та швидкі методи аналізу якості косметики. Деякі сучасні методи, які використовуються в косметичній промисловості, можуть бути застосовані для оцінки контролю якості косметики ефективним способом, наприклад: реологія, сенсорний аналіз і малокутове рентгенівське розсіювання (SAXS).

Для забезпечення чистоти та якості сировини та готової продукції працюють лабораторії мікробіологічних косметичних досліджень. Характеристика та кількісна оцінка мікроорганізмів у косметичних продуктах виконується як для готових і проміжних продуктів, так і для моніторингу виробничого середовища. Крім того, проводяться випробування з оцінювання ефективності антимікробних консервантів.

Спектр мікробіологічних аналізів кремів включає наступні позиції [61]:

1. Тест виклику;
2. Випробування в експлуатації;
3. Оцінка стабільності препарату та/або визначення періоду після відкриття (РАО);
4. Мікробіологічні дослідження та визначення аеробних мезофільних бактерій, грибів та патогенів;
5. Виділення, ідентифікація (секвенування та MALDI-TOF) та збереження мікроорганізмів;
6. Валідація процесу / Валідація очищення.

Методики контролю окремих фізико-хімічних та мікробіологічних

показників наведені нижче у п. 3.2.

Сенсорний аналіз [62]

Важливою перевагою використання сенсорного аналізу в контролі якості косметичного продукту є те, що він дає комплексну оцінку всіх сенсорних атрибутів, які може представляти продукт, це означає, що волонтер, який бере участь у сенсорній панелі, може надати інформацію про аромат, відчуття, зовнішній вигляд, консистенцію та інші особливості, які ця особа відчуває під час використання такого продукту. Опис цих характеристик за допомогою обладнання було б важкою роботою і дало б недостатньо або малоцінну інформацію порівняно з даними, які надають людські органи чуття.

Сенсорні особливості рецептури в основному пов'язані з сировиною та упаковкою. Сировина безпосередньо впливає на те, що відчуває споживач, наносячи косметику. Пом'якшувачі, наприклад, є сировиною, яка має помітний ефект у тактильному оцінюванні. Інша сировина доступна на ринку та комерціалізується для використання в рецептурах як сенсорні модифікатори. Основними представниками цього виду продукції є силікони та поліметилметакрилат.

Упаковка впливає на перше враження споживача про продукт, оскільки перше чуття, яке використовується для вибору косметики на ринку, це бачення. Після цього також використовується запах. Так, він не залежить від першої покупки, але він визначить, чи стане споживач лояльним.

У цьому контексті можна підтвердити, що сенсорні властивості косметики мають велике значення для її успіху на ринку.

Таким чином, сенсорний аналіз може допомогти компанії визначити атрибути, які продукт повинен або не повинен мати, крім характеристик та інтенсивності цих атрибутів. Інший момент полягає в тому, що ці бажані сенсорні характеристики повинні зберігатися протягом терміну придатності косметики. Щоб досягти цього, використовувана сировина має бути високої

якості, методи виробництва мають бути відповідними, використовувани консерванти мають бути ефективними, а рецептура має бути стабільною.

Підсумовуючи, сенсорний аналіз є незамінною технікою, яка допомагає розробнику рецептури оцінити якість свого нового продукту щодо його сенсорних характеристик і стабільності, перевіряючи, чи збереже продукт приємні сенсорні відчуття, які передає споживач під час використання. Цей інструмент корисний у сфері досліджень та розробок компанії, яка прагне отримати продукцію високої якості, яку споживачі добре сприймають. Відповідне застосування сенсорної оцінки допомогло б уникнути витрат компанії на запуск на ринок продукту, який був відхилений волонтерами попереднього дослідження.

3.2 Методи контролю готового продукту

3.2.1 Відбір проб

Відбирають проби згідно з розділом 2 ГОСТ 29188.0.91 [63]. Маса усередненої сукупної проби косметичного крему для визначання органолептичних та фізико-хімічних показників має бути не менше ніж 150 г.

Проби для визначання мікробіологічних показників відбирають перед відбиранням проб для визначання органолептичних і фізико-хімічних показників із дотриманням правил асептики для того, щоб уникнути вторинного мікробного забруднення косметичного крему.

Проба, відібрана від окремої одиниці пакування, є точковою. Точкові проби з'єднують, перемішують і складають усереднену сукупну пробу, яка складається із рівних точкових проб. Таку саму кількість пакування використовують і для повторного випробовування. Якщо маса (об'єм) косметичного крему в пакуванні менше, ніж 5 г (см^3), вміст випробовують повністю або використовують більшу кількість пакувань.

Усереднену сукупну пробу відбирають із спожиткової тари з непошкодженим пакуванням, яке не зазнавало зовнішнього впливу. У разі

пошкодженого пакування про це обов'язково зазначають у протоколі.

Перед розкриттям спожиткової тари місце з'єднання кришки (ковпачка) із тарою протирають тампоном, змоченим етиловим ректифікованим спиртом.

Проби відбирають у боксі поблизу полум'я пальника стерильним пінцетом у стерильну колбу із широким горлом місткістю від 100 см³ до 200 см³ і закупорюють ватно-марлевым тампоном. Першу порцію кількістю 10 % вмісту тари відбирають у окремий посуд і викидають.

Для визначання мікробіологічних показників маса усередненої сукупної проби має бути не менше ніж 15 г.

3.2.2. Визначання зовнішнього вигляду

За зовнішнім виглядом креми повинні являти собою однорідну масу, що не містить сторонніх домішок. У кремах спеціального призначення (скрабах, пилингах і ін.) допускаються специфічні вкраплення абразиву і добавок відповідно до рецептури виготовлювача.

3.2.3. Визначення кольору

Колір крему повинен бути властивим кольору крему найменування.

3.2.4. Визначення запаху

Запах визначають згідно з розділом 3 ГОСТ 29188.0.91 [63], а саме запах крему повинен бути властивим запаху крему даного найменування.

3.2.5. Визначення масової частки води та летких речовин

Масову частку води та летких речовин визначають згідно з ГОСТ 29188.4 [63].

Існує два основних методи визначення масової частки вологи шляхом висушування:

- висушування до постійної маси;
- прискорене висушування.

Перший метод досить точний, але досить тривалий, тому для прискорення аналізу використовують висушування при підвищених температурах (130-180°C) протягом суворо обумовленого часу

Один з основних показників, який дозволяє оцінити термічну стійкість твердого палива без доступу повітря при температурі 850 ± 25 °С. Цей показник показує ступінь і глибину перетворення, які залежать від хімічного стану і властивостей палива. Його визначення необхідне для визначення напрямку використання.

При нагріванні без доступу повітря вугілля розкладається, виділяючи при цьому газо- та пароподібні продукти, які називають леткими речовинами. До газоподібних відносяться ті, які не конденсуються при нормальних умовах до рідких, це вода, адсорбована зернами та пірогенетична, смолисті речовини, які виділились під час термічної деструкції. В залежності від температури нагрівання після видалення летких речовин залишається твердий залишок (корольон) кокс або напівкокс.

Вихід летких речовин залежить від сорту палива, умов його нагрівання, леткі сполуки можуть містити бензол, толуол, аміак, водень, метан, оцтову кислоту, метанол, тому, судячи за ними, можна передбачати властивості і склад вугілля.

Для визначення виходу летких речовин використовують метод тигельної проби. Визначення виходу летких речовин полягає у нагріванні наважки палива у закритому фарфоровому тиглі при 850 ± 20 °С на протязі 7 хвилин в залежності від типу вугілля. Залишок - корольок - кокс або зола, характеризує вихід коксу та його спікаємість. Вихід визначають по зменшенню маси проби.

3.2.6 Визначення водневого показника (рН)

Для визначення рН кремів застосовують потенціометричний та індикаторний методи. Значення цього показника для крему для обличчя має бути в межах від 5 до 5,5. Хоча у випадку з жирною або сухою шкірою його можна трохи зрушати з метою коригування рівня кислотності шкіри: наприклад, для жирної шкіри робити дещо нижчим (4,5-5,0), для сухої – дещо вищим (5,5-6,0).

3.2.7 Визначення колоїдної стабільності

Колоїдна стабільність визначається **методом центрифугування**.

Крем вважається стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігається відділення жирової чи водної (розшарування та осідання) фази. Якщо навіть в одній з пробірок спостерігається розшарування крему або випадіння осаду, то повторюють випробування з новими зразками.

Крем вважається нестабільним, якщо при повторному аналізі помічено його розшарування або осідання буде наявним хоча б в одній з пробірок

3.2.8 Визначення термостабільності

З метою визначення цієї характеристики 5-6 пробірок наповнюють 6-10 мл досліджуваного крему і поміщають їх в термостат при температурі 40-45°C на 7 діб. Потім ці зразки зберігають 7 діб в холодильнику з температурою 10-12 °C, після чого крем впродовж 3 діб витримують при звичайній кімнатній температурі. Стабільність визначають візуальним контролем: якщо в жодній з пробірок не спостерігається розшарування крему, він вважається термостабільним

3.2.9 Визначення мікробіологічних показників

Косметичні креми за мікробіологічними показниками повинні відповідати нормам безпеки, установленим гігієнічними вимогами до парфумерно-косметичної продукції у відповідності до вимогам стандарту.

Методи полягають у висіванні розчину наважок відібраної проби косметичного крему в живильні середовища з подальшим культивуванням посівів в умовах, сприятливих для росту мікроорганізмів.

3.2.10 Апаратура, реактиви, матеріали

Ваги лабораторні згідно з ГОСТ 24104 [63] 4-го класу точності з найбільшою межею зважування 200 г і границею допустимої похибки не більше, ніж 15 мг.

Машина для виготовлення ватних пробок.

Вата медична гігроскопічна згідно з ГОСТ 5556 [63].

Марля медична згідно з ГОСТ 9412 [63].

Пінцети медичні згідно з ГОСТ 21241 [63].

Спиртівка СЛ-1 або СЛ-2 згідно з ГОСТ 25336 [63].

Колби П-1(2)—50—29/32 ТХС, П-1(2)—100—29/32 ТХС, П-1(2)—250—29/32 ТХС згідно з ГОСТ 25336-83 [63].

Спирт етиловий ректифікований згідно з ДСТУ 4221 [63].

Відбирання проб

Відбирають проби згідно з ГОСТ 29188.0 [63] із таким доповненням.

Проби для визначання мікробіологічних показників відбирають перед відбиранням проб для визначання органолептичних і фізико-хімічних показників із дотриманням правил асептики для того, щоб уникнути вторинного мікробного забруднення косметичного крему.

Проба, відібрана від окремої одиниці пакування, є точковою. Точкові проби з'єднують, перемішують і складають усереднену сукупну пробу, яка складається із рівних точкових проб. Таку саму кількість пакування використовують і для повторного випробовування. Якщо маса (об'єм) косметичного крему в пакуванні менше ніж 5 г (см³), вміст випробовують повністю або використовують більшу кількість пакувань.

Усереднену сукупну пробу відбирають із спожиткової тари з непошкодженим пакуванням, яке не зазнавало зовнішнього впливу. У разі пошкодженого пакування це обов'язково зазначають у протоколі.

Перед розкриттям спожиткової тари місце з'єднання кришки (ковпачка) із тарою протирають тампоном, змоченим етиловим ректифікованим спиртом.

Проби відбирають у боксі поблизу полум'я пальника стерильним пінцетом у стерильну колбу із широким горлом місткістю від 100 см³ до 200 см³ і закупорюють ватно-марлевым тампоном. Першу порцію кількістю 10 % вмісту тари відбирають в окремий посуд і викидають

Випробовування

Визначення кількості мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів.

Суть методу полягає в кількісному підсумку числа колоній мікроорганізмів, що зростали на щільному поживному середовищі при температурі (30 ± 1) °C протягом 72 годин. Для посіву потрібно використовувати такі розведення продукту, щоб на чашках Петрі виросло приблизно від 30 до 300 колоній. В залежності від допустимого ступеня мікробного обсіменіння роблять не менше двох розведень. По 1 см^3 з кожного розведення переносять на дно двох стерильних чашок Петрі (два паралельних визначення). У чашки Петрі з посівним матеріалом доливають по $(10-15) \text{ см}^3$ попередньо розтопленого та охолодженого до температури $(40-45)$ °C поживного середовища й обережними обертами перемішують при закритій кришці, щоб посівний матеріал рівномірно розподілився по всьому поживному середовищу. Далі чашки Петрі з посівним матеріалом залишають на горизонтальній поверхні до повного застигання поживного середовища. Після застигання середовища чашки інкубують у термостаті догори дном за температури 30 °C 72 години (допускається попередній підрахунок через 48 годин з наступним остаточним підрахунком ще через 24 години). Після зазначеного для інкубації часу проводять облік колоній мікроорганізмів, які виросли на чашках. Підраховують ті чашки розведення, де кількість колоній знаходиться в межах від 30 до 300.

Визначення бактерій Enterobactereaceae

Метод заснований на накопичуванні ентеробактерій посівом досліджуваного засобу на селективне середовище, виділенні і подальшій ідентифікації ешеріхій (типовий представник *E. coli*) за фізіологічними ознаками.

Метод розрахований на виявлення *E. coli* у 1 см^3 засобу.

Дослідження містить в собі такі процедури:

- посів досліджуваного засобу на рідке середовище з глюкозою для накопичування бактерій родини *Enterobacteria coli*, у тому числі *E. coli*;
- пересів накопичуваної культури на тверде середовище Ендо для одержання окремих колоній та виявлення *E. coli* за характерними культуральними ознаками та здібністю забарвлюватися за Грамом;

- посів передбачуваних *E. coli* на середовищі Козера для визначення здібності засвоювати цитрат натрію та на середовищі Ейкмана для визначення здібності рости за температури від 43 до 44 °С.

Отримання накопичуваної культури. По 1 см³ середньої проби досліджуваного засобу, виготовленої за 3.4, вносять у три пробірки з 10 см³ збагаченого середовища .

Наявність в досліджуваних зразках грамнегативних паличок, які зброджують лактозу з утворенням кислоти та газу, які утворюють на середовищі Ендо забарвлені непрозорі блискучі колонії, що не засвоюють цитрату натрію і зростають за температури від 43 до 44 °С, вказує на наявність в зразках бактерій *Escherichia*, а саме *E. coli*. Відсутність бактерій, які зброджують лактозу з утворенням кислоти та газу, вказує на відсутність ешеріхій в досліджуваному матеріалі.

Визначення бактерій Staphylococcus aureus

Це визначення проводять згідно з ДСТУ 3031 (ГОСТ 30279) [63].

Метод заснований на посіві досліджуваного засобу у рідке елективне середовище, яке забезпечує збільшення кількості *St. aureus* і подальшу ідентифікацію цих бактерій за культуральними і біохімічними ознаками.

Дослідження містить в собі такі процедури:

- одержання накопичуваної культури *St. aureus* шляхом посіву середньої проби на МПБ з хлористим натрієм;
- одержання ізольованих колоній шляхом пересіву на жовтково-сольовий агар та виявлення лецитиназної активності;
- виділення бактерій у чисту культуру;
- фарбування за Грамом;
- виявлення каталазної активності;
- виявлення коагулязної активності;
- виявлення гемолітичної активності.

Усі посіви проводять у боксі біля полум'я пальника.

Метод розрахований на виявлення наявності чи відсутності *St. aureus* у

1 см³ засобу. У разі виявлення *St. aureus* у посівах з середньої проби, вказують на наявність цих бактерій у виробах, що аналізуються. При відсутності у посівах *St. aureus* вироб вважають незабрудненим патогенним стафілококом.

Визначення бактерій Pseudomonas aeruginosa

Сутність методу полягає в ідентифікації *Ps. Aeruginosa* щодо утворення флуоресціюючого жовто-зеленого пігменту на білкових середовищах, характерному квітковому запаху, забарвленні за Грамом, позитивній реакції на каталазу і оксидазу, здатності відновлювати нітрати в анаеробних умовах і росту бактерій за температури 42 °С. Метод розрахований на виявлення присутності чи відсутності *Ps. Aeruginosa* в 1 см³ засобу.

За наявності в посівах грамнегативних паличкоподібних бактерій, які виділяють пігмент на білкових середовищах, мають характерний запах, гідролізують казеїн і дають позитивну реакцію на каталазу, оксидазу, нітротредуктазу і ростуть за температури (42±1) °С, це вказує на забрудненість досліджуваних виробів. У разі відсутності бактерій, які поєднують в собі вказані ознаки, вироби вважають незабрудненими.

Контроль виконують згідно з ДСТУ 3033 (ГОСТ 30281) [63].

Визначення кількості дріжджів і пліснявих грибів

Метод заснований на посіві досліджуваного засобу на чашки з елективним поживним середовищем, інкубуванні засівів за оптимальною температурою, підрахунку вирослих колоній дріжджів та ідентифікації *S. albicans* за культуральними та фізіологічними ознаками.

Дослідження містить в собі такі процедури:

- посів у МПБ для збільшення кількості (отримання накопичувальної культури);
- посів на тверді середовища та ідентифікація за культуральними ознаками та забарвленням за Грамом . Додаткові процедури:
- виявлення здатності до пігментоутворення, гідролізу казеїну, рості за температури (42±1) °С ;

- виявлення каталазної активності;
- виявлення оксидазної активності ;
- виявлення нітратредуктазної активності

Метод розрахований на виявлення ≥ 10 одиниць дріжджів та виявлення присутності чи відсутності *C. albicans* в 1 см³ засобу.

Мікробіологічному контролю підлягають і самі косметичні креми як засоби для доглядання за шкірою обличчя та тіла. Застосовуючи належну практику гігієни та виробництва, виробники косметичних продуктів таким чином надають гарантію безпеки своєї продукції за умови цілеспрямованого і передбаченого застосування, без нанесення шкоди здоров'ю людини

Контроль здійснюється згідно з ДСТУ 3032 (ГОСТ 30280) [63].

Правильність пакування та маркування

Упакування, маркірування, транспортування й умови збереження кремів для рук визначається за [63].

На кожній одиниці споживчої тари з косметичний[^]-парфюмерно-косметичні виробами вказують:

- найменування і назва виробу;
- найменування виготовлювача і його місцезнаходження;
- товарний знак виготовлювача;
- масу нетто, м, чи обсяг, мол;
- колір, номер тону, групу;
- склад виробу;
- умови збереження;
- дату виготовлення і термін придатності;
- позначення нормативного чи технічного документа;
- інформацію про сертифікацію відповідно до законодавства країни;

Висновок до розділу 3

Частина вітчизняних косметичних товарів на споживчому ринку України сьогодні досить висока та постійно збільшується. За оцінкою фахівців, кожен третій український покупець вважає за краще купувати вітчизняну косметику, через значно нижчі ціни на неї, ніж на імпорту, та поки що невтрачену довіру до якості, яка залишається високою завдяки суворим вимогам нормативно-технічної документації. Багато з українських підприємств випускають продукцію, яка за своїми властивостями і зовнішнім оформленням цілком може скласти конкуренцію широко рекламованій імпортованій косметиці. Тому косметичний крем обов'язково має проходити контроль якості на всіх стадіях його виготовлення з метою виявлення відповідності вимогам діючої нормативної документації:

1. Під час біосинтезу шляхом оцінювання зовнішнього вигляду та кольору (сенсорний аналіз), амінокислотного складу, розмірності, наявності важких металів, мікробіологічних показників вихідної сировини;

2. Безпосередньо під час проведення технологічних процесів та операцій на підставі контролю різноманітних технологічних параметрів (температури, тиску, концентрації, механічного впливу, стану та окремих показників напіфабрикату);

3. Готового продукту на підставі визначення рН, стабільності до дії різних чинників, зовнішнього вигляду, мікробіологічних показників і т.і.

Для цього застосовуються різноманітні методи та засоби контролю – від традиційних фізико-хімічних та мікробіологічних до більш сучасних інструментальних, а також відповідна апаратура..

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу навчальної та науково-технічної літератури виявлено тенденції розвитку косметично-парфумерної промисловості в Україні та в усьому світі, які визначаються нагальною потребою людей у догляданні за своїм здоров'ям, у тому числі за станом шкірного покриву. Одним із перспективних напрямів розвитку галузі є виробництво ефективних косметичних кремів різного призначення.

2. Вивчено основний склад та класифікацію косметичних кремів, встановлено переваги емульсійних кремів та використання біологічно активних сполук у їх складі, які полягають у покращенні властивостей та естетичного вигляду шкіри.

3. Встановлено популярність й ефективність використання у якості біологічно активних речовин косметичних кремів пептидів, при цьому одержано інформацію о перевагах пептидів, синтезованих із рослин і морських організмів.

4. Визначено основні властивості пептидів біогенного походження у вигляді низькомолекулярних біологічно активних рослинних поліпептидів і поліпептидів донної тварини голотурії (морського огірка), а також основні характеристики емульсійного косметичного крему для доглядання за шкірою обличчя, отриманого на основі цих сполук.

5. Визначено особливості технології виготовлення емульсійних косметичних кремів; розроблено блок-схему й описано технологічну схему отримання цих засобів з використанням біологічно активних сполук у вигляді низькомолекулярних пептидів рослин і голотурії та певних видів технологічного обладнання.

6. Визначено методи та засоби контролю якості на основних етапах виготовлення косметичних кремів: сировини (на прикладі пептидів біогенного походження) – процесів біосинтезу та виготовлення цільового продукту – самого готового продукту (косметичних кремів).

7. Розроблено рекомендації з отримання емульсійних косметичних кремів для догляду за шкірою на основі пептидів біогенного походження. У якості останніх пропонуються біологічно активні рослинні поліпептиди з молекулярною масою від 1 до 98 кДа, а також поліпептиди донної тварини голотурії (морського огірка) з молекулярною масою менше 1 кДа. Особливості будови та взаємодії цих сполук зі структурними елементами сполучної тканини забезпечують необхідний косметичний ефект від застосування кремів, до складу яких вони входять: міцність, еластичність, пружність та гладкість шкіри.

Одержані результати сприятимуть розширенню усталених уявлень про косметичні креми для догляду за шкірою, можливі шляхи удосконалення їх виробництва у напрямку оновлення складу та раціоналізації технології з метою посилення ефективності дії, тобто зміцнення здоров'я та зовнішнього вигляду людини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. ДСТУ 2472:2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 70 с.
2. Пешук Л. В., Бавіка Л. І., Демідов І. М. Технологія парфумерно-косметичних продуктів. – К. : Центр учбової літератури, 2007. – 376 с.
3. Технологія косметичних засобів : підручник / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.] ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ, Оригінал, 2017. – 552 с.
4. Кордіяка Ю. М. Проблеми технічного регулювання косметичної галузі / Ю. М. Кордіяка, Р. І. Байцар // Стандартизація, сертифікація, якість. – 2016. – № 2. – С. 38–44.
5. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР // Відомості Верховної Ради. – 1996. – № 22. – С. 86 .
6. Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати і продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи: Наказ МОЗ від 06.07.2012 року № 4 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#Text>
7. Про внесення змін до Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи : Наказ Міністерства охорони здоров'я № 764 від 23.11.2015/Відомості Верховної ради. – 2015/пункт 4. – С. 1.
8. Husein Husein el Hadmed, Rafael Fernandez Castillo. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2016. – Vol. 15. – pp. 514–519.
9. Деркач М. М., Коржов М. В., Коржов В. І. Про можливості корекції деяких біохімічних процесів у шкірі при старінні // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2009.– № 3.– С. 45–49.
10. ДСТУ 2472:2006. Креми косметичні. Терміни та визначення понять. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с.

11. Розвиток косметики на початку XX століття.

URL: <https://helpiks.org/2-51582.html> (дата звернення: 03.07.2022).

12. Анатомія крему. З чого складається крем ?

URL: <https://krasainfo.com/krasa/struktura-kremu.html> (дата звернення: 07.09.2022)

13. Креми косметичні

URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3730/kremi-kosmetichni> (дата звернення 06.07.2022)

14. Технологія косметичних засобів : навч. посібник для студ. фармац. спец. вищ. навч. заклад. / О. Г. Башура, Н. П. Половко, Т. М. Ковальова та ін. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 360 с.

15. Пептиди. Нащо вони потрібні нашій шкірі?

URL: <https://evc.kiev.ua/peptide.html> (дата звернення: 07.07.2022)

16. Natural Products Chemistry. Sources, Separations, and Structures / by Raymond Cooper, George Nicola. – Taylor & Francis Group, LLC CRC Press (2015).

17. Olga Andreyeva, Ivan Gryshchenko. Natural Products Chemistry : Tutorial. – Kyiv : Svit Uspichu, 2022. – 496 p.

18. Пептиди в косметиці : основні властивості й застосування

URL: <https://organic-store.in.ua/beauty/1085-peptydy-v-kosmetytsi.html> (дата звернення : 08.10.2022)

19. M. Ahmed, A.K. Verma, R. Patel. Collagen extraction and recent biological activities of collagen peptides derived from sea-food waste : A review // Sustainable Chemistry and Pharmacy. – 2020. – Vol. 18. – Article 100315.

20. X. Wang, H. Hong, J. Wu. Hen collagen hydrolysate alleviates UVA-induced damage in human dermal fibroblasts // Journal of Functional Foods. – 2019. – Vol. 63. – Article 103574.

21. Lei Wang, Nanxi Wang, Wenping Zhang, etc. Therapeutic peptides: current applications and future directions // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7 (48). – pp. 1–27.

- 22.** Peptides in cosmetics: pioneering partner for cosmetic peptides.
URL:<https://www.bachem-com.translate.google.com/translate/knowledge-center/white-papers/peptides-in-cosmetics/>? (дата звернення : 07.03.2021)
- 23.** Tamyres Nassa Lima, Carla Aparecida Pedriali Moraes. Bioactive peptides: applications and relevance for cosmeceuticals // *Cosmetics*. – 2018. – Vol. 5 (21). – pp. 1–9.
- 24.** Peptides for skin: Uses, Benefits and side effects.
URL:<https://beminimalist.co/blogs/skin-care/peptides-for-skin-uses-benefits-and-side-effects> (дата звернення: 05.06.2020)
- 25.** Бахмач В. О. Розробка крему для обличчя з використанням перспективних добавок // *Вчені записки ТНУ ім. В. І. Вернадського. Серія: технічні науки*. – 2020. – Том 31 (70). Ч. 2. – С. 79–84.
- 26.** Hui Hong, Hongbing Fan, Meram Chalamaiah, Jianping Wu. Preparation of low-molecular-weight, collagen hydrolysates (peptides): Current progress, challenges, and future perspectives // *Food Chemistry*. – Vol. 301, 15. – December 2019. – Article 125222.
- 27.** Manoj Kumar, Muzaffar Hasan, Prince Choyal etc. Cottonseed feedstock as a source of plant-based protein and bioactive peptides: Evidence based on biofunctionalities and industrial applications // *Food Hydrocolloids*. – Vol. 131. – October 2022. – Article 107776.
- 28.** Yejun Deng, Lixin Huang, Caihong Zhang, and others. Skin-care functions of peptides prepared from Chinese quince seed protein: Sequences analysis, tyrosinase inhibition and molecular docking study. *Industrial Crops and Products*. – Vol. 148. – June 2020. – Article 112331.
- 29.** Tania P. Castro-Jácomea, Luz E. Alcántara-Quintana, and others. Skin-protective properties of peptide extracts produced from white sorghum grain kafirins // *Industrial Crops and Products*. – Vol. 167 (1). – September 2021. – Article 113551.
- 30.** Antioxidant, antityrosinase and antibiofilm activities of synthesized peptides derived from *Vicia faba* protein hydrolysate: A powerful agents in cosmetic

application // *Industrial Crops and Products*. – Vol. 109 (15). – December 2017. – pp. 310–319.

31. Yejun Deng, Lixin Huang, Caihong Zhang, etc. Skin-care functions of peptides prepared from Chinese quince seed protein: Sequences analysis, tyrosinase inhibition and molecular docking study // *Industrial Crops and Products*. – Vol. 148. – June 2020. – Article 112331.

32. Jungen Chen, Junxing Bian, Basil M. Hantash, etc. Enhanced skin retention and permeation of a novel peptide via structural modification, chemical enhancement, and microneedles // *International Journal of Pharmaceutics*. – Vol. 606 (5). – September 2021. – Article 120868.

33. Ana Tinoco, Madalena Martins, Artur Cavaco-Paulo, Artur Ribeiro. Biotechnology of functional proteins and peptides for hair cosmetics // *Trends in Biotechnology*. – Vol. 40 (5). – May 2022. – pp. 591–605.

34. Anna Runnsjöa, Susanna Liljedahla, David Sagnaa, etc. A Novel Microparticle Based Formulation for Topical Delivery of FOL-005, a Small Peptide // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – Vol. 111 (5). – May 2022. – pp. 1309–1317.

35. Kandi Sridhar, Baskaran Stephen Inbaraj, Bing-Huei Chen. Recent developments on production, purification and biological activity of marine peptides // *Food Research International*. – Vol. 147. – September 2021. – Article 110468.

36. Sara Alexandra, Cunha Manuela, Estevez Pintado. Bioactive peptides derived from marine sources: Biological and functional properties // *Trends in Food Science & Technology*. – Vol. 119. – January 2022. – pp. 348–370.

37. Seong-Beom Hana, Bada Wonb, Seung-chan Yangb, Dong-Hwee Kima. *Asterias pectinifera* derived collagen peptide-encapsulating elastic nanoliposomes for the cosmetic application // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2021. – Vol. 98. – pp. 289–297.

38. Yongkai Ma, Yanyan Wu, Laihao Li. Relationship between primary structure or spatial conformation and functional activity of antioxidant peptides from *Pinctada fucata* // *Food Chemistry*. – Vol. 264 (30). – October 2018. – pp. 108–117.

- 39.** Xinyao Ju, Shuzhen Cheng, Han Li, etc. Tyrosinase inhibitory effects of the peptides from fish scale with the metal copper ions chelating ability // *Food Chemistry*. – Vol. 390 (1). – October 2022. – Article 133146.
- 40.** Xiaocao Zhao, Xuejiao Zhang, Dengyong Liu. Collagen peptides and the related synthetic peptides: A review on improving skin health // *Journal of Functional Foods*. – Vol. 86. – November 2021. – Article 104680.
- 41.** ДСТУ 3803-98 Біотехнологія. Терміни та визначення. – К. : Держстандарт України, 1999. – 24 с.
- 42.** Дипломна магістерська робота : Біотехнологія високомолекулярних сполук : методичні вказівки для самостійної роботи студентів денної та заочної форм навчання освітньої програми Біотехнологія високомолекулярних сполук спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія / упор. : І. М. Волошина, О. С. Юнгін, О. А. Шидловська, І. О. Грецький, О. А. Андреева. – Київ : КНУТД, 2020. – 48 с.
- 43.** Стандартні терміни та визначення, які застосовуються в біотехнології : методичний посібник для студентів напряму «Біотехнологія» / Бондар І. В., Гуляєв В. М., Винокурова Т. К. – Дніпродзержинськ : ДДТУ, 2006. – 18 с.
- 44.** ДСТУ4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Чинний від 2009-01-01. – К. : Держспоживстандарт України, 2008. – 12 с.
- 45.** Пешук Л. В., Бавіка Л. І., Демідов І. М. Технологія парфумерно-косметичних продуктів. – К. : Центр учбової літератури, 2007. – С. 167-168.
- 46.** Рецепт крему з пептидами
URL: <https://xn----utbcjbgv0e.com.ua/news/soveti-po-kosmetike/recept-krema-s-peptidami/> (дата звернення : 05.06.2022)
- 47.** International patent application ZST/UA 2014/000063, A61K 8/64 (2006.01), A61K 8/30(2006.01), A61Q 19/00 (2006.01). Cosmetic cream / Gogidze Z. D. International publication number WO 2014/204423 A1. Publication date: 24.12.2014.

- 48.** Gkika D. A., Mitropoulos A. C., Lambropoulou D. A. et al. Cosmetic wastewater treatment technologies: a review // *Environ Sci Pollut.* – 2022. – Res 29. – pp. 75223–75247.
- 49.** Tamyres Nassa Lima, Carla Aparecida Pedriali Moraes. Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals // *Cosmetics.* – 2018. – №5 (1). 21. – pp. 1–9.
- 50.** Морські організми як багате джерело біологічно активних пептидів
URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmars.2021.667764/full> (дата звернення : 09.06.22)
- 51.** Пептидний порошок морського огірка
URL: <http://ua.sxpanier.com/plant-extract/sea-cucumber-peptide-powder.html> (дата звернення: 06.06.2022)
- 52.** Class Holothuroidea at the World Register of Marine Species (World Register of Marine Species)
URL: <https://www.marinespecies.org/> (дата звернення: 07.09.2022)
- 53.** Голотурія тварина. Спосіб життя і середовище проживання голотурії
URL: <https://animal.in.ua/goloturiya-tvarina-sposib-zhittya-i-seredovishhe-prozhivannya-goloturiyi/> (дата звернення: 07.08.2022)
- 54.** Kim S.-K., Venkatesan J. Introduction to marine biotechnology. In: Kim S.-K., editor. *Springer Handbook of Marine Biotechnology.* – Berlin/Heidelberg : Springer, 2015. – pp. 1–10.
- 55.** Cheung R.C.F., Ng T.B., Wong J.H. Marine peptide s: Bioactivities and applications // *Mar. Drugs.* – 2021. – №4. – p. 5.
- 56.** Wu H.-C., Chen H.-M., Shiau C.-Y. Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (*Scomber austriasicus*) // *Food Res. Int.* – 2003. – № 36. – pp. 949–957.
- 57.** Кучеренко М. Е., Бабенюк Ю. Д. та ін. Сучасні методи біохімічних досліджень : навч. посібник. – Київ : Фітосоціоцентр, 2001. – 424 с.
- 58.** Морські організми як багате джерело біологічно активних пептидів

URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmars.2021.667764/full> (дата звернення : 09.06.22)

59. Production of Cosmetic Creams and Lotion

URL: <https://www.silverson.com/us/resource-library/application-reports/production-of-cosmetic-creams-and-lotions> (дата звернення : 09.06.22)

60. Cream Manufacturing Equipment

URL: <https://making.com/products/creams> (дата звернення : 08.09.2022)

61. Креми для доглядання за шкірою: рецептура та використання

URL: <https://ospublishers.com/skin-care-creams-formulation-and-use.html> (дата звернення : 07.09.2022)

62. Контроль якості косметики

URL: <https://www.intechopen.com/chapters/41063> (дата звернення : 05.07.2022)

63. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. – К. :

Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с.

ДОДАТОК А

УДК 602.4 : 665.58

РОЗРОБКА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПЕПТИДІВ

Молчанова Катерина Вікторівна,

Студент

Андреева Ольга Адіславівна,

професор

Київський національний університет

технологій та дизайну

м. Київ, Україна

katyakatrin1999@gmail.com

Анотація: З погіршенням екологічного стану, глобальною урбанізацією та появою проблеми соціального старіння зростає потреба людини в активних інгредієнтах для захисту тіла від дії негативного впливу цих чинників. Оптимальними речовинами для покращення здоров'я шкіри та волосся є пептиди завдяки великому розмаїттю їх біологічної активності та високій безпеці. За результатами досліджень *in vitro*, *in vivo* та клінічних доведено, що косметичні засоби на основі пептидів можуть впливати на різні фізіологічні функції тіла, надаючи йому значний захисний ефект як при місцевому застосуванні, так і при внутрішньому прийомі [1, 2].

У даному огляді узагальнено результати сучасних досліджень у галузі створення та вивчення косметичних засобів на основі низки природних та синтетичних пептидів.

Ключові слова: пептиди, косметичні засоби, відкриття, модифікація, властивості, виробництво.

Вступ./Introduction. Косметична промисловість вимагає безлічі різних інгредієнтів для продуктів догляду за шкірою. До них відносяться пептиди,

фактори росту, антиоксиданти, протизапальні рослинні засоби та полісахариди. Оскільки ці продукти виявляють ефекти, подібні до ліків, їх зазвичай називають космецевтиками. Нещодавні досягнення в галузі молекулярних та біохімічних процесів, пов'язаних із загоєнням ран, старінням й захворюванням шкіри, пошкодженням волосся, призвели до розробки інноваційних космецевтичних препаратів, заснованих на пептидах, білках та факторах зростання для покращення здоров'я шкіри [2].

Пептиди є речовинами, молекули яких побудовані з залишків α -амінокислот, з'єднаних у ланцюг пептидними (амідними) зв'язками -CONH-. Це природні чи синтетичні сполуки, що містять від кількох до сотень і навіть тисяч мономерних амінокислотних ланок. Пептиди постійно синтезуються в людини для регулювання фізіологічних процесів. Властивості пептидів залежать головним чином від їх первинної структури – послідовності розташування амінокислот, будови молекули та її конфігурації у просторі. Первинна послідовність пептидів зумовлює запуск фізіологічних процесів у організмі [2].

Унікальна будова, відносно висока стабільність й чітко визначені дії роблять пептиди привабливими для багатьох показань, пов'язаних зі шкірою (в першу чергу для антивікової терапії) та волоссям. А багаторічний досвід у галузі синтезу пептидів ще більше розширює перспективи застосування цих сполук при створенні сучасних ефективних косметичних засобів.

Мета роботи./Aim. Проаналізувати сучасні дослідження в галузі створення косметичних засобів на основі пептидів.

Матеріали та методи./Materials and methods. У роботі застосовані загальнонаукові методи пізнання у вигляді опису, спостереження, аналізу та синтезу, а також такі методологічні прийоми, як порівняння й встановлення причинно-наслідкових зв'язків.

Результати та обговорення./Results and discussion. Пошук нових сполук, що запобігають або послаблюють старіння шкіри й покращують її зовнішній вигляд, був одним із пріоритетів дослідження активних косметичних засобів [3]. Автори відпрацювали режими одержання косметичного крему типу

«масло-вода» на основі самоемульгуючої основи Lipoderm 4/1. У якості активної речовини використали пептид Матриксил, відмінною особливістю якого є здатність діяти через місцеве застосування, що дає більше переваг порівняно зі складом на основі ботулінічного токсину. Вивчено колоїдну стабільність, термостабільність, рН, визначено розмір частинок дисперсійної фази. Встановлено оптимальну частоту обертання ротора при диспергуванні жирової фази (10 тисяч хв^{-1}), що дозволяє отримати емульсії необхідних консистенції та ступеня дисперсності. Використання в рецептурі косметичного крему пептиду Матриксил у кількості до 5 % не знижує емульсійні властивості цього засобу. На відсутність гідролітичних процесів в емульсії, що призводять до псування отриманого препарату, вказує стбільність рН препарату при зберіганні протягом двох місяців.

Гідроліз білків може спричиняти утворення великої кількості біоактивних фрагментів. Для отримання біологічних пептидів з високою біологічною активністю білок насіння китайської айви гідролізували папаїном [4]. Після очищення ультрафільтрацією, гель-фільтраційною хроматографією та високоефективною рідинною хроматографією з оберненою фазою отримано два нові пептиди. За допомогою тандемного мас-спектрометра з матричною лазерною десорбцією/іонізацією час-проліт/час-проліт (MALDI-TOF-TOF) встановили амінокислотну послідовність очищених пептидів: пептид NYRRE – аспарагін-тирозин-аргінін-аргінін-глутамінова кислота, пептид RHAKF – аргінін-гістидин-аланін-лізин-фенілаланін. У тестах на антиоксиданти RHAKF продемонстрував сильнішу DPPH активність видалення супероксидних аніон-радикалів та інгібування перекисного окиснення ліпідів, ніж пептид NYRRE. Більш того, пептид RHAKF виявляє кращу мідь-хелатуючу активність, ніж NYRRE, оскільки його значення IC50 становить 0,93 мг/мл і нижче від NYRRE (2,11 мг/мл). Оцінювання інгібування тирозинази показало, що пептид RHAKF виявляє набагато кращу інгібуючу активність, ніж NYRRE. Для пояснення цього використали моделювання молекулярного докінгу, на підставі якого було встановлено, що між пептидом RHAKF та тирозиназою спостерігається більше

сайтів стикування, що, ймовірно, підтверджує кращу інгібуючу поведінку RНАКF. Одержані результати передбачають, що пептид RНАКF буде більш прийнятним для застосування як потенційний засіб для доглядання за шкірою у фармацевтичній або косметичній промисловості.

В останні роки розроблено продукти, що забезпечують сприятливий вплив на шкіру, зі збільшенням виробництва космецевтики; зазначене викликало великий науковий та промисловий інтерес до пошуку альтернативних біоактивних інгредієнтів. З урахуванням цього, метою роботи мексиканських вчених [5] було визначити захисні ефекти (антиоксидантний, протизапальний та омолоджуючий) пептидних екстрактів зерен сорго білого проти пошкоджень, спричинених впливом ультрафіолетового опромінення в органотипних культурах шкіри. Фракції окупанти (α , β і γ -кафірин), витягнуті із зерна сорго, гідролізували алкалазою з отриманням неочищених гідролізатів. Потім методом ультрафільтрації готували два пептидних екстракти з молекулярною масою 1-3 кДа (PE-3) і менше 1 кДа (PE-1). Біопроби проводилися на органотипічних культурах шкіри (як опромінені, так і не підданих впливу опромінення). Результати показали, що оброблення обома екстрактами значно знижує пошкодження, викликане ультрафіолетовим опроміненням, за рахунок послаблення активності супероксиддисмутази та глутатіон-пероксидази, а також за рахунок підтримки або підвищення активності каталази. Крім того, PE-3 та PE-1 знижували рівні протизапальних цитокінів у вигляді інтерлейкіну 1- β (IL- β) та інтерферону- γ (IFN- γ), а також фактор некрозу пухлини- α (TNF- α). Слід зазначити, що PE-3 та PE-1 інгібували активність колагенази, еластази і тирозинази. В цілому, екстракт PE-1 виявляв більший захисний ефект, який був подібний до ефекту, отриманого з глутатіоном. Отже, ферментативне виробництво екстрактів PE-3 і PE-1 із захисними функціями шкіри може стати перспективною стратегією для створення потенційних інгредієнтів нових космецевтичних складів.

Одним з поширених шкірних захворювань із серйозними психосоціальними наслідками є гіперпігментація. Групою вчених було

виявлено [6], що новий екапептид-12 безпечніший за гідрохінон у зниженні вмісту меланіну з ефективністю до більш, ніж 50 %, після шістнадцяти тижнів лікування двічі на день. Однак, цей пептид має обмежене проникнення через шкіру внаслідок своєї гідрофільності та високої молекулярної маси. Тому для подолання такого обмеження декапептид-12 модифікували шляхом додавання ланцюга пальмітату. Результати молекулярного докінгу показали, що два пептиди виявили однакову біологічну активність щодо тирозинази. Дослідники також перевірили дію хімічних підсилювачів проникнення та мікроголки для доставки двох пептидів у шкіру та через шкіру, використовуючи метод проникнення через шкіру людини *in vitro*. Було показано, що пальмовий пептид забезпечує краще утримання в шкірі за рахунок підвищеної ліпофільності. Крім того, проникнення пальмових пептидів у шкіру посилювалося хімічними підсилювачами проникнення через шкіру, а саме олеїною кислотою та ментолом. Проникнення через шкіру нативного пептиду було посилено пластиром з мікроголками, але не хімічними підсилювачами проникнення через шкіру. Було підраховано, що при шкірному всмоктуванні пальмових пептидів досягається їх терапевтична концентрація у шкірі. Комбінований підхід з використанням молекулярної модифікації, хімічного посилення проникнення та пластиру з мікроголками виявився корисним для покращення проникнення пептидів через шкіру.

Зростаюча соціальна турбота про навколишнє середовище та прагнення до природного способу життя стимулюють інтерес до більш стійких та екологічно безпечних сполук для косметики для волосся.

Косметичні процедури та засоби у поєднанні з впливом навколишнього середовища й повсякденними справами викликають незворотні зміни у волоссі. В результаті пошкодження волосся втрачає міцність, еластичність та гладкість. Нещодавні дослідження виявили позитивний вплив косметики на білковій (пептидній) основі на захист волосся [7]. Крім того, ці косметичні засоби продемонстрували чудову здатність модифікувати волокна волосся. Автори вивчили вплив косметичних складів на білковій основі на такі властивості

волосся, як колір, запах, міцність, форма та об'єм, підкреслюючи потенціал частинок на основі кератину та кератинових зшитих білків.

Висновки./Conclusions. За результатами аналізу науково-технічної літератури можна зробити висновки про те, що:

- у наш час пептиди стали важливими інгредієнтами у косметичних засобах, особливо проти старіння й пошкодження шкіри та волосся;

- включення пептидів у розробку альтернативних складів для шкіри та волосся сприяє створенню ефективних, стійких, більш екологічно чистих косметичних засобів.

Пептиди забезпечують нормалізацію клітинних комунікацій і володіють регуляторними властивостями, тобто вони здатні впливати на поведінку живих клітин. Пептиди діють як клітинні комунікатори, подаючи шкірі сигнали працювати на тому ж рівні, що і в більш здоровому, молодому стані, і при цьому не травмують шкіру.

Пептиди можуть використовуватися для активізації процесів регенерації шкіри, підвищення її пружності, стимуляції вироблення колагену і еластину, усунення запальних процесів, поліпшення мікроциркуляції, поліпшення антиоксидантного захисту і для контролю вироблення меланіну.

У дипломній роботі нами були описані пептиди саме біогенного походження, рослини і тварини, що їх продукують.

Пептиди використовуються, як для здоров'я, так і для краси шкіри. З ними можна купити сировотки, креми (про які йшлося вище), гелі та інші косметичні засоби, але перед цим необхідно проконсультуватися з лікарем.

Ми вважаємо, що пептиди та їх властивості, ще вивчені не до кінця, тому їх подальше вивчення є вкрай актуальним.

