

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Farmacijos ir farmakologijos centras

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**PUSIAU KIETOS FARMACINĖS FORMOS SU SALDYMEDŽIO ŠAKNIES
EKSTRAKTU MODELIAVIMAS IR KOKYBINIS ĮVERTINIMAS**

Studentas (-ė): Deimantė Mačiežaitė

5 kursas, 2 grupė

Darbo vadovė: asist. dr. Rasa Kalėdaitė

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: doc. dr. Kristina Garuolienė

Biomedicinos mokslų instituto direktorius: prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Darbo įteikimo data: 2024. 05. 13 Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: deimante.maciezaite@mf.stud.vu.lt

2024

TURINYS

| | |
|---|----|
| SANTRAUKA..... | 7 |
| SANTRUMPOS..... | 12 |
| ĮVADAS | 13 |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA | 15 |
| 1.1. Saldymedis ir jo panaudojimas tradicinėje medicinoje | 15 |
| 1.2. Saldymedžio fitocheminė sudėtis | 16 |
| 1.3. Saldymedžio šaknies ekstrakcija: | 17 |
| 1.3.1. Saldymedžio šaknies alkoholinis ekstraktas | 17 |
| 1.3.2. Saldymedžio šaknies glicerolinis ekstraktas..... | 18 |
| 1.4. Saldymedžio farmakologinis poveikis..... | 19 |
| 1.4.1. Antibakterinis poveikis | 19 |
| 1.4.2. Priešuždegiminis poveikis | 19 |
| 1.5. Saldymedžio šaknies panaudojimas odos ligų praktikoje..... | 20 |
| 1.5.1. Atopinis dermatitas | 20 |
| 1.5.2. Glicirizino poveikis atopinio dermatito gydyme | 21 |
| 1.6. Atopiškos odos barjero atstatymas | 22 |
| 1.6.1. Odos barjerą drėkinančios ir drėgmę sulaikančios medžiagos | 23 |
| 1.6.2. Augaliniai aliejai ir sviestai odos barjero atstatyme | 27 |
| 1.6.3. Emulsikliai | 30 |
| 1.6.4. Mineraliniai vašakai ir aliejai | 30 |
| 2. TYRIMO METODIKA IR METODAI..... | 33 |
| 2.1. Tyrimo priemonės..... | 33 |
| 2.2. Tyrimo planas | 33 |
| 2.3. Saldymedžio šaknies ekstraktų gamybos eiga | 34 |
| 2.3.1. Saldymedžio šaknies glicerolinis – vandeninis ekstraktas | 34 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.3.2. | Saldymedžio šaknies etanolinis – vandeninis ekstraktas..... | 34 |
| 2.4. | Pusiaus kietos farmacinės formos sudėties modeliavimas..... | 35 |
| 2.4.1. | Pusiaus kietos farmacinės formos sudėtyje esančių ingredientų apskaičiavimas | 36 |
| 2.4.2. | Pusiaus kietos farmacinės formos gamyba..... | 36 |
| 2.5. | Respondentų apklausa apie organoleptines savybes..... | 37 |
| 2.5.1. | Tyrimo eiga..... | 37 |
| 2.5.2. | Anketos klausimai..... | 38 |
| 2.5.3. | Tyrimo imtis ir analizė..... | 38 |
| 2.5.4. | Etika..... | 39 |
| 2.6. | Sukurtos pusiaus kietos farmacinės formos tipo nustatymas..... | 39 |
| 2.7. | Vizualus stabilumo tyrimas..... | 39 |
| 2.8. | Kinetinio stabilumo nustatymas..... | 39 |
| 2.9. | Klampos nustatymas..... | 40 |
| 2.10. | pH reikšmės nustatymas..... | 40 |
| 2.11. | Statistinė analizė..... | 40 |
| 3. | REZULTATAI..... | 42 |
| 3.1. | Saldymedžio šaknies ekstraktų palyginimas..... | 42 |
| 3.2. | Pusiaus kietos farmacinės formos gamyba su glicerolio – vandens ekstraktu..... | 43 |
| 3.3. | Pusiaus kietos farmacinės formos gamyba su etanolio – vandens ekstraktu..... | 45 |
| 3.4. | Pusiaus kietos farmacinės formos pasirinkimas..... | 46 |
| 3.5. | E 2 pusiaus kietos farmacinės formos su pasirinktu ekstraktu sudėties tobulinimas. .. | 47 |
| 3.5.1. | Nuo E 2 iki E 5 puskiečių farmacinių formų sudėties tobulinimas. | 48 |
| 3.5.2. | Nuo E 6 iki E 9 pusiaus kietų farmacinių formų sudėties tobulinimas. | 49 |
| 3.5.3. | Nuo E 10 iki E 13 pusiaus kietų farmacinių formų sudėties tobulinimas. | 51 |
| 3.6. | Sukurtų pusiaus kietos farmacinių formų tipų nustatymo rezultatai..... | 52 |
| 3.7. | Stabilumo tyrimo rezultatai..... | 53 |
| 3.7.1. | Vizualus stabilumo tyrimas:..... | 53 |
| 3.7.2. | Kinetinio stabilumo tyrimo rezultatai..... | 54 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.8. | Klampos nustatymo rezultatai | 55 |
| 3.9. | pH reikšmės nustatymas | 57 |
| 3.9.1. | Gautų pH reikšmių rezultatų palyginimas nuo E 2 iki E 13 | 58 |
| 3.9.2. | Puskiečių farmacinių formų pH reikšmių rezultatų koreliacijos analizė | 59 |
| 3.10. | Respondentų apklausos apie organoleptines savybes rezultatai | 60 |
| 3.10.1. | Respondentų bandytos A ir B pusketės formos | 60 |
| 3.10.2. | Demografiniai duomenys | 61 |
| 3.10.3. | Apklausos duomenų rezultatai | 61 |
| | IŠVADOS | 64 |
| | PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS | 65 |
| | PRIEDAI | 66 |
| | ŠALTINIAI: | 70 |

SANTRAUKA

D. Mačiežaitės magistro baigiamasis darbas „Pusiau kietos farmacinės formos su saldymedžio šaknies ekstraktu modeliavimas ir kokybinis įvertinimas“, mokslinio darbo vadovė asist. dr. R. Kalėdaitė; mokslinio darbo konsultantė – lekt. R. Matulaitienė, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras), Vilnius 2024.

Tyrimo tikslas: pagaminti stabilias pusiau kietas farmacines formas su saldymedžio šaknies ekstraktu, iširti ir įvertinti jų kokybines savybes bei stabilumą.

Darbo uždaviniai:

1. Parinkti gamybai tinkamas pagalbines medžiagas ir sumodeliuoti stabilias pusiau kietas farmacines formas.
2. Įvertinti pagamintų pusiau kietų farmacinių formų kokybines savybes: nustatyti pusiau kietos farmacinės formos tipą, pH, klampą.
3. Įvertinti sumodeliuotų pusiau kietų farmacinių formų stabilumą praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms po pagaminimo.
4. Pagamintų pusiau kietų farmacinių formų organoleptinių savybių įvertinimas apklausiant jas išbandžiusius respondentus.

Tyrimo metodai: saldymedžio šaknies skystojo ekstrakto gamyba iš vaistinės augalinės žaliavos; pusiau kietos farmacinės formos modeliavimas naudojantis maišykle; pagamintų pusiau kietų farmacinių formų tipo įvertinimas, pH bei klampos nustatymas; sumodeliuotų farmacinių formų stabilumo tyrimas, kai laikymo sąlygos yra kambario temperatūros, praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms po pagaminimo.

Tyrimo rezultatai: pasirinkus tinkamas medžiagas buvo suformuluota 12 skirtingų puskiečių farmacinių formų su saldymedžio šaknies ekstraktu, kurio pažymėtos identifikaciniais numeriais nuo E 2 iki E 13. Iširtos jų kokybinės savybės ir stabilumas.

Tyrimo išvados:

1. Parinktos puskiečių farmacinių formų modeliavimui tinkamos medžiagos. Pagaminta 11 stabilių puskiečių farmacinių formų su saldymedžio šaknies etanoliniu – vandeniniu ekstraktu (30 : 70).

2. Visoms sumodeliuotoms puskiemoms farmacinems formoms nustatytas a/v tipas. Po 4 savaičių E 2, E 3, E 4, E 5, E 6, E 7, E 11, E 12 puskiemės farmacinės formos parūgštėjo lyginant su pirmos savaitės rezultatais ($p < 0,05$), E 8 ir E 9 – pH išliko toks pat ($p > 0,05$), o E 10 – pašarmėjo ($p < 0,05$). Sumodeliuotoms farmacinems formoms nustatyta klampa skirtingose temperatūrose: 2 °C, 15 °C, 22 °C ir 40 °C. Sudėtyje esantis vandens kiekis, klampai įtakos neturėjo ($r = 0$). Klampai žemesnėje nei 15 °C temperatūroje įtaką darė saldymedžio šaknies ($r = -0,32$) bei riebalų kiekis ($r = -0,20$) farmacinėje formoje. Aukštesnėje nei 15 °C emulsiklių kiekis turėjo įtakos klampai ($r = 0,77$).
3. Pagamintos pusiau kietos farmacinės formos išliko stabilios 4 savaites po pagaminimo ir išliko stabilios veikiant centrifuga 3000, 6000, 9000 aps./min greičiu, išskyrus E.6 mėginį, kuriame išsisluoksniavo aliejinė ir vandeninė fazės.
4. Respondentai turintys sausą odos tipą įvertino A ir B produkto spalvas didesniu balu lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti ($p < 0,05$). Panaudojus B puskiemę farmacinę formą, po 5 min, sausą odą turintys respondentai, jautė didesnę sudrėkinimo pojūtį lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti arba normali ($p < 0,05$). Panaudojus B puskiemę farmacinę formą, po 5 min, nuo 66 iki 78 metų bei nuo 40 iki 65 metų respondentai, jautė didesnę lipnumo pojūtį lyginant su amžiaus grupe nuo 25 iki 39 metų ($p < 0,05$). Visi respondentai A ir B puskiemė farmacinių formų spalvą įvertino ne mažiau nei 4 balams ($p < 0,05$). Respondentai A ir B pusiau kietų farmacinių formų kvapą, konsistenciją, vertina vienodai ($p > 0,05$).

Raktiniai žodžiai: saldymedžio šaknies skystasis ekstraktas, pusiau kietos farmacinės formos modeliavimas, saldymedžio ekstraktas.

SUMMARY

Master's thesis of D. Mačiežaitė "Designing and Qualitative Evaluation of a Semi-solid Pharmaceutical Form With Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Root Extract". Scientific supervisor assistant Dr. R. Kalėdaitė; Lecturer R. Matulaitienė was research consultant; Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences (Pharmacy and Pharmacology Center), Vilnius 2024.

Aim of the study: to not only produce stable semi-solid pharmaceutical forms with licorice root extract, but also to study and evaluate their qualitative properties and stability.

Objectives:

1. Select ingredients suitable for production and design stable semi-solid pharmaceutical forms.
2. Evaluate the qualitative characteristics of the produced semi-solid pharmaceutical forms by determining the type, pH and viscosity.
3. Evaluate the stability of semi-solid pharmaceutical forms 1, 2, 3, and 4 weeks after production.
4. Evaluate the organoleptic properties of the produced semi-solid pharmaceutical forms by interviewing the respondents who tested them.

Methods: the production of licorice root liquid extract from raw material of pharmaceutical grade plant; the designing of a semi-solid pharmaceutical form using a mixer; the evaluation of the type of manufactured semi-solid pharmaceutical forms, determination of pH and viscosity; the study of stability of designed pharmaceutical forms under room temperature storage conditions 1, 2, 3, and 4 weeks after production.

Results: 12 different semi-solid pharmaceutical forms were formulated with licorice root extract after choosing the right materials. They were marked with identification numbers from E 2 to E 13 and their qualitative characteristics and stability were investigated.

Research findings:

1. Selected materials suitable for modeling semi-solid pharmaceutical forms. 11 stable semi-solid pharmaceutical forms with licorice root ethanolic-water extract (30:70) were produced.
2. The o/w type was determined for all designed semi-solid pharmaceutical forms. After 4 weeks, the semi-solid pharmaceutical forms E 2, E 3, E 4, E 5, E 6, E 7, E 11 and E 12 became more

acidic compared to the results of the first week ($p < 0.05$), E 8 pH and E 9 pH remained the same ($p > 0.05$), while E 10 became more alkaline ($p < 0.05$). The viscosity of the designed pharmaceutical forms was determined at different temperatures: 2 °C, 15 °C, 22 °C and 40 °C. The amount of water in the composition did not affect the viscosity ($r = 0$). Viscosity at temperatures below 15 °C was influenced by licorice root ($r = -0.32$) and fat content ($r = -0.20$) in the pharmaceutical form. Above 15 °C, the quantity of emulsifiers had an effect on viscosity ($r = 0.77$).

3. The semi-solid pharmaceutical forms remained stable for 4 weeks after production and remained stable when centrifuged at 3000, 6000, and 9000 rpm, except for sample E 6, where the oil and aqueous phases separated.

4. The respondents with dry skin type rated the colors of products A and B with a higher score compared to those, whose skin tends to dry ($p < 0.05$). 5 minutes after using the B semi-solid pharmaceutical form, respondents with dry skin felt a greater sense of hydration compared to those with normal skin or those, whose skin tends to dry ($p < 0.05$). Also, 5 minutes after using the B semi-solid pharmaceutical form, respondents from age groups of 66 to 78 years old and of 40 to 65 years old felt a greater sense of stickiness compared to the age group from 25 to 39 years old ($p < 0.05$). All respondents rated the color of A and B semi-solid pharmaceutical forms at least 4 points ($p < 0.05$). The respondents evaluate the smell and the consistency of A and B semi-solid pharmaceutical forms equally ($p > 0.05$).

Keywords: licorice root liquid extract, modeling of semi-solid pharmaceutical form, licorice extract.

PADĖKA

Už visapusišką pagalbą ir palaikymą atliekant baigiamąjį darbą „Pusiaus kietos farmacinės formos su saldymedžio šaknies ekstraktu modeliavimas ir kokybinis įvertinimas“ dėkoju mokslinio darbo vadovei asist. dr. Rasai Kalėdaitei ir konsultantei lekt. R. Matulaitienei. Už pagalbą laboratorijoje įgyvendinant kokybinius tyrimus dėkoju laborantui Edgarui Vasiljevui. Nuoširdus ačiū už konsultacijas dr. Indrei Trečiokienei.

SANTRUMPOS

AD – atopinis dermatitas

CO₂ – anglies dioksidas

IgE – Imunoglobulinas E

a/v – aliejus vandenyje

v/a – vanduo aliejuje

r – koreliacijos koeficientas

ĮVADAS

Ekologiškų, tvarių ir natūralių ingredientų naudojimas įvairiuose produktuose bei jų išgavimo metodų tobulinimas, yra labai aktuali tema chemijos, biologijos ir technologijų srityse. Kūno priežiūros priemonės, kuriuose naudojami ingredientai yra natūralios kilmės – labai paklausūs, todėl nuolat kuriami nauji produktai (1).

Atopinio dermatito gydyme dažnai naudojami vietinio veikimo kortikosteroidai, kurių ilgalaikis vartojimas susijęs su pasireiškiančiais šalutiniais poveikiais, pvz. odos atrofija (2). Todėl pastaruoju metu vis labiau atkreipiamas dėmesys į augalinės kilmės preparatus. Įrodžius jų efektyvumą, vaistažolių preparatai gali būti laikoma alternatyvia gydymo priemone (3). Atopinio dermatito gydyme kyla didelis susidomėjimas priemonėmis, kuriuose yra augalinės kilmės junginių, pasižymintys uždegimą ir niežulį mažinančiomis savybėmis (2).

Vis labiau populiarėja į kūno priežiūros gaminius įtraukti augalų ekstraktus. Ekstrahuojant augalines žaliavas galima išgauti augaluose esančius bioaktyvius junginius, kurie gali pasižymėti teigiamu poveikiu gydant įvairius negalavimus. Pastaruoju metu yra atkreipiamas dėmesys į saldymedžio šaknies ekstraktą, kuris pasižymėjo teigiamu poveikiu mažinant atopinio dermatito simptomus, tokius kaip: niežulys, skatinamas pažeisto epidermio gijimo procesas (1,4) Saldymedžio naudojimas yra pagrįstas ilgalaikėmis vartojimo tradicijomis beveik visame pasaulyje (4). Nors daugėja mokslinių straipsnių įrodančių, jog saldymedžio lapuose yra tokie patys junginiai kaip ir šaknyse, tik aptinkami mažesniais kiekiais, tačiau gydyme dažniausiai naudojama saldymedžio šaknis ar jos ekstraktai (4). Saldymedžio šaknies ekstraktuose esantys bioaktyvūs junginiai, pasižymi įvairiu farmakologiniu poveikiu, kurie gali būti panaudojami gydyme (1).

Šiuo metu Lietuvos rinkoje yra tik viena pusketė forma su saldymedžio šaknies ekstraktu skirta naudoti sausai odai ir nei vienos, kuri būtų skirta atopiškai odai. Atsižvelgiant į kortikosteroidų ilgalaikio vartojimo pasekmes, siekiama ieškoti alternatyvių odos priežiūros priemonių, kurios būtų saugios naudoti ilgą laiką, turėtų mažiau šalutinių poveikių ir jų sudėtyje būtų medžiagų, kurių veiksmingumas mažinant atopinio dermatito simptomus būtų pagrįstas moksliniais įrodymais. Šiame darbe bus siekiama sumodeliuoti stabilias pusiau kietas farmacines formas su saldymedžio šaknies ekstraktu bei parinkti gamybai tinkamas pagalbines medžiagas. Įverti sumodeliuotų puskiečių farmacinių formų stabilumą, praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms po pagaminimo, kokybines savybes: nustatyti jų tipą, išmatuoti pH ir klampą. Taip pat įverti sukurtų

puskiečių farmacinių formų organoleptines savybes pateikiant apklausą jas išbandžiusiems respondentams.

Šio darbo tikslas yra pagaminti stabilias pusiau kietas farmacines formas su saldymedžio šaknies ekstraktu, iširti ir įvertinti jų kokybines savybes bei stabilumą.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Saldymedis ir jo panaudojimas tradicinėje medicinoje

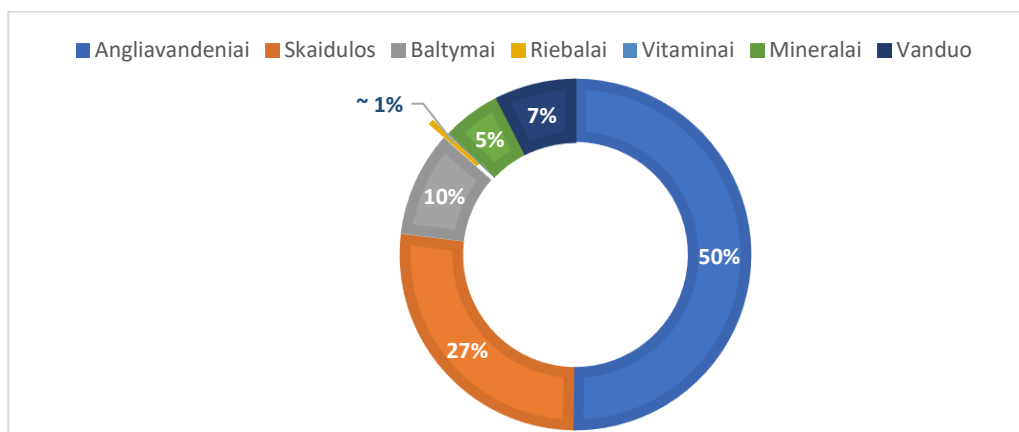
Paprastojo saldymedžio (lot. *Glycyrrhiza glabra*) pavadinimas yra kilęs iš dviejų graikų kalbos žodžių: “glykos”- saldus ir “rhiza”, kuris reiškia šaknį. Šis augalas priklauso pupinių (lot. *Fabaceae*) šeimos augalų genčiai. Tai yra puskrūmis, kuris turi ilgą, storą šakniastiebį. Šaknis yra stora, sumedėjusi, išorėje yra rusvai žalios arba tamsiai rudos, o viduje – šviesiai geltonos spalvos. Stiebas status, šakotas ir gali pasiekti 2,5m aukštį. Žiedai susitelkę į žiedynus, kurių vainiklapiai dažniausiai aptinkami mėlynos ir violetinės spalvos. Vaisiai yra pailgos, kiaušiniškos formos, pilkai rudos sėklos, kurios subręsta ankstyje (5,6). Egzistuoja apie 30 rūšių, kurios labiausiai paplitusios šalyse prie Viduržemio jūros, pusiaujo Pietų Amerikos bei centriniuose ir pietiniuose Azijos regionuose, 1 pav. (4,5).



1 pav. Paprastasis saldymedis (lot. *Glycyrrhiza glabra*) (7)

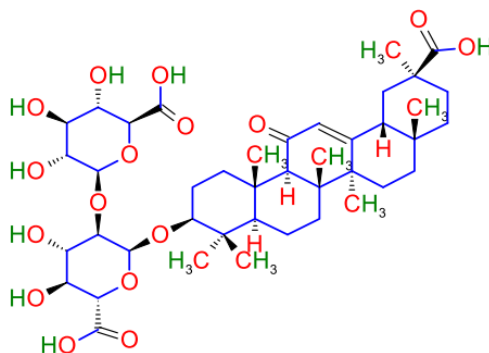
1.2. Saldymedžio fitocheminė sudėtis

Iš skirtingų saldymedžio dalių galima išgauti daug tirpių vandenyje, biologiškai aktyvių junginių, kurie sudaro 40 – 50 % visos sausos augalo masės (6). Visame augale galima aptikti apie 7 % vandens, 47 % angliavandenių, ~ 25 % skaidulų, ~ 9 % baltymų ir , ~ 0,5 % riebalų. Saldymedžio 100 g augalo kiekyje galime aptikti ~ 2 % kalcio, ~ 0,078 % fosforo, ~ 2 % natrio, ~ 0,7 % kalio, ~ 0,1 % geležies, ~ 0,002 % cinko, ~ 0,001 % vario .



2 pav. Saldymedžio fitocheminė sudėtis

Saldymedžio šaknis (lot. *Radix glycyrrhizae*) yra labiausiai naudojama augalo dalis įvairiuose farmaciniuose produktuose. Šaknyje daugiausiai yra triterpeninių saponinų ir flavonoidų (7,8). Nustatyta, kad tokie flavonodai kaip: glabridinas bei izolikviritigeninas, pasižymi labai dideliu antioksidaciniu, antimikrobiniu poveikiu. Tačiau dėl savo gydomųjų savybių, labiausiai ištirtas yra triterpeninis saponinas – glicirizinas, kuris sudarytas iš gliciretinės rūgšties bei dviejų glukoroninės rūgšties molekulių. (8,9). Šaknyje šios medžiagos sukaupiama nuo 1 – 9 %, o šaknų metanoliniame ekstrakte sudaro 10 – 25 % (8).



3 pav. Glicirizino molekulė (10)

1.3. Saldymedžio šaknies ekstrakcija:

Nuolat kuriami natūralių cheminių junginių išgavimo būdai iš vaistinių augalų (3). Vaistinių augalų ekstrahavimas – tai pageidaujамų biologiškai aktyvių medžiagų iš augalų ar gyvūnų atskyrimas, naudojant polinius arba nepolinius tirpiklius. Šis metodas gali būti tradicinis arba inovatyvus (11). Tradiciniais metodai yra laikomi tie, kuriuose naudojami organiniai tirpikliai, vanduo ir temperatūra, pvz.: užpilai, nuovirai, maceracija, perkoliacija ir Soksleto ekstrakcija. Inovatyvūs – kai naudojamas ultragarsas, fermentai, mikrobangos ar pan. (3,11).

1.3.1. Saldymedžio šaknies alkoholinis ekstraktas

Ekstrahavimo metodas pasirenkamas priklausomai nuo augalinės medžiagos, tirpiklio, pH, temperatūros ir nuo numatomo galutinio produkto paskirties. Vaistinių augalų ekstrakcijai naudojamas tirpiklis, kuris vadinamas ekstrahentu (3). Jis tirpina panašaus poliškumo junginius, todėl jį reikia pasirinkti atsižvelgiant į augalo tipą, ekstrahuojamą jo dalį bei jame esančias biologiškai aktyvias medžiagas. Poliniai tirpikliai, tokie kaip vanduo, metanolis, etanolis, yra naudojami poliniams junginiams ekstrahuoti, o nepoliniai tirpikliai, tokie kaip heksanas, dichlormetanas – nepoliniams junginiams. Šiame procese gali būti pasirinkti keletas ekstrahentų tuo pačiu metu, t.y. ekstrahentų mišinys. Dažniausiai vienas iš jų būna vanduo, nes jis pasižymi dideliu poliškumi bei gerai maišosi su organiniais tirpikliais. Procesu metu išgauti farmakologiškai aktyvūs komponentai turi būti tirpūs organiniame tirpiklyje, tačiau ne vandenyje, kad būtų galima lengviau juos atskirti (3,11).

Vanduo yra poliškiausias ekstrahentas, kuris naudojamas įvairių polinių junginių ekstrahavimui. Tai yra pigi, daugelį medžiagų tirpinanti, netoksiška medžiaga. Tačiau jame gali daugintis bakterijos bei virusai.

Alkoholis yra taip pat poliškas tirpiklis. Maišosi su vandeniu ir gali išskirti polinius metabolitus. Pasižymi dezinfekuojančiomis, konservuojančiomis savybėmis, nes naikina mikroorganizmus. Tačiau netirpdo riebalų, dervų ir vaškų. Yra degus bei lakus (3).

Tian et al. (2008 m.) atliko tyrimą, kurio metu ištirtas glabridino kiekio išsiskyrimas iš saldymedžio šaknies, kai naudojami skirtingi alkoholio ir vandens ekstrahentai. Eksperimente naudoti skirtingi tirpikliai: vanduo, metanolis, etanolis, chloroformas ir acetonitrilas. 1 g susmulkintos, džiovintos saldymedžio šaknies buvo sumaišyta su 50 ml alkoholiniu– vandeniniu mišiniu. Naudojami ekstrahentai įvairiais alkoholio santykiais. Ekstrahuojami skirtingose

temperatūrose, skirtingais laiko intervalais. Nustatyta, kad didžiausias kiekis glicirizino rūgšties bei glabridino buvo išskirtas, kai naudojamas etanolio – vandens mišinys (santykiu 30 : 70), esant 50°C temperatūrai, 60 min (12).

1.3.2. Saldymedžio šaknies glicerolinis ekstraktas

Kosmetikos gaminiuose naudojami ekstraktai turi turėti net tik augalo biologiškai aktyvius junginius, tačiau ir atitikti kitus reikalavimus, tokius kaip: ekstrahentas neturi turėti įtakos gaminio stabilumui, privalo būti saugus naudojant, pasižymėti geromis juslinėmis savybėmis arba joms nedaryti įtakos. Taip pat, vis labiau atkreipiamas dėmesys į aplinkosaugą, gyvūnų gerovę, ar yra naudojama cheminė medžiaga yra biologiškai skaidi ir t.t. Dažnai ekstraktams, kurie bus naudojami ant odos, yra pasirenkamas alkoholinis ekstrahentas, pvz.: etanolis. Jis yra biologiškai suskaidomas, natūralios kilmės, labai geras tirpiklis, tačiau degus ir turi odą dirginančių savybių. Todėl stengiamasi etanolį pakeisti kita natūralia medžiaga (1).

Glicerolis yra vienas iš nedaugelio tirpiklių, kuris atitinka daugelį keliamų reikalavimų ekstrahentams naudojamiems dermatologiniuose preparatuose (13). Su šia medžiaga pagaminti ekstraktai kosmetikos gaminiuose išlaiko drėgmę ir bioaktyvius augalo komponentus (1). Ekstrahuojant augalus su glicerinu, prieš naudojimą nereikia pašalinti tirpiklio, todėl ekstraktus galima įtraukti į galutinį produktą (1,13). Taip pat jis yra priimtinas visoms amžiaus, kultūrinėms ar religinėms grupėms (13).

P. Ciganovic et al (2019 m.) atliko tyrimą, kuriame išsiaiškintas glicerolio – vandens ekstrahento santykis, ekstrahavimo laikas bei temperatūra, norint išgauti didžiausius glabridino ir kitų aktyvių komponentų kiekius, esančius saldymedžio šaknyje. Džiovintos saldymedžio šaknys buvo sumaltos ir atskirtos pro 850 µm dydžio sietą. Įvairūs sutrinti saldymedžio šaknies miltelių kiekiai užpilami 10 ml glicerolio ir vandens ekstrahentu, kai ekstrahentas yra naudojamas įvairiais glicerolio santykiais. Mišiniai kaitinami skirtingose temperatūrose. Tyrimas atliktas naudojant ultragarso vonelę, esant 360 W ultragarso galiai, 35 Hz dažniui, 20 min. Po ekstrahavimo mišiniai filtruojami ir laikomi – 20°C temperatūroje, tamsoje vietoje. Nustatyta, kad ekstrakte didžiausi glabridino kiekiai buvo, kai:

- Ant 0,8 g saldymedžio miltelių užpilamas glicerolio ir vandens ekstrahentas (santykiu 90 : 10). Naudojant ultragarso vonelę, mišinys kaitinamas 70°C, 20 min. Glabridino gauta 17.30 µg/mL.

- 1 g saldymedžio milteliai užpilami glicerolio – vandens ekstrahentu (santykiu 90 : 10). Naudojant ultragarso vonelę, mišinys kaitinamas 45°C, 20 min. Glabridino gauta 16.18 µg/mL.
- 1 g saldymedžio milteliai užpilami glicerolio – vandens ekstrahentu (santykiu 50 : 50). Naudojant ultragarso vonelę, mišinys kaitinamas 70°C, 20 min. Glabridino gauta 14.11 µg/mL (1).

1.4. Saldymedžio farmakologinis poveikis

1.4.1. Antibakterinis poveikis

Gliciretininė rūgštis turi stiprų augimą slopinantį poveikį gram – teigiamoms bei gram – neigiamoms bakterijoms (4,6,9). A. Kumar, M. Asthana, P. Singh ir kt. (2020 m.) eksperimentavo su saldymedžio šaknies (lot. *Radix glycyrrhizae*) skirtingais ekstraktais įrodant antibakterinį poveikį. Vandeniame ekstrakte buvo 0,1991 mg/ml glicirizino, o metanoliniame – 0,1676 mg/ml. Jų poveikis ištirtas su gram – neigiamoms *E. coli* bakterijomis diskų difuzijos metodu, kai kontrolinėje grupėje naudotas antibiotikas cefotaksimas. Nustatyta, jog saldymedžio šaknies ekstraktai pasižymėjo slopinančiu poveikiu Gram – neigiamoms patogenams (14).

1.4.2. Priešuždegiminis poveikis

Saldymedžio ekstraktų priešuždegiminis poveikis yra įrodytas *in vitro* ir *in vivo* (6). Tyrimų metu buvo pastebėta, kad saldymedyje esantis glicirizinas turi panašų priešuždegiminį poveikį kaip gliukokortikoidai ir mineralkortikoidai (4). Vandininis saldymedžio šaknies ekstraktas, kuriame yra didelė koncentracija gliciretininės rūgšties, gali slopinti ciklooksigenazės aktyvumą, todėl buvo pastebėtas skausmą malšinantis ir uždegimą mažinantis poveikis. Taip pat nustatyta, kad buvo slopinamas fermento fosfolipazės A2 aktyvumas, todėl vandeninis saldymedžio šaknies ekstraktas pasižymi panašiu priešuždegiminiu, niežulį malšinančiu poveikiu kaip hidrokortizonas (4,6).

1.5. Saldymedžio šaknies panaudojimas odos ligų praktikoje

1.5.1. Atopinis dermatitas

Atopinis dermatitas (AT) – tai lėtinė uždegiminė odos liga, kuriai būdingi niežtintys, sausos odos pažeidimai. Sutrikimas dar vadinamas egzema arba atopine egzema. Ligos pavadinimas kildinamas iš graikiško žodžio „ekzein“, reiškiančio „pervirti“ (15,16).

Remiantis Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, visame pasaulyje ši susirgimą turi mažiausiai 230 milijonų žmonių, o tai sudaro 20 % vaikų ir 10 % suaugusių populiacijos (17,18). Pastebėta, kad liga dažniausiai aptinkama aukštos ekonomikos šalyse, nepriklausomai nuo rasės, lyties ar amžiaus (17).

Tikslios ligos priežastys – nežinomos, tačiau išsiaiškinta, kad egzemos patofiziologija yra kombinuota, nes apima genetinius, imunologinius bei aplinkos veiksnius (18,19). Ypač daug dėmesio skiriama teorijai, kad AT atsiranda dėl odos barjero disfunkcijos ir paciento imuninės sistemos disreguliacijos, dėl ko atsiranda uždegimas odoje (16).

AT yra nepagydoma liga, kuri trunka visą paciento gyvenimą ir turi labai skirtingus klinikinius simptomus. Vaikams dermatitas nustatomas galvos odos bei lenkiamųjų galūnių paviršiuose. Kai tuo tarpu suaugusiems, pažeidimai dažniausiai pastebimi galvos, kaklo bei rankų srityse (17,20). Dažniausiai pasitaiko šlapiuojantys, niežtintys pažeidimai ant sausos odos. Jie būna rausvos spalvos, šerpetojantys, suskilinėję. Odos niežulys ypatingai dažnai atsiranda naktį, kuris turi įtakos pacientų psichologinei sveikatai, 4 pav. (17).



4 pav. Atopinio dermatito odos pažeidimai (15).

1.5.2. Glicirizino poveikis atopinio dermatito gydyme

Dažniausiai lengvi egzemos simptomai gydomi vietiniais kortikosteroidais, kalcineurino inhibitoriais tokiais kaip: ciklosporinai, takrolimusai. Labai sunkiems, atspariems gydymui, susirgimo atvejams, neseniai buvo patvirtintas pirmasis biologinis vaistas – monokloninis antikūnas, kuris veikia interleukiną – 4 (19,21). Kortikosteroidai yra pirmo pasirinkimo medikamentas gydant AT. Ilgalaikis šių vaistinių preparatų naudojimas pažeidžia odos barjerą, nes slopina epidermio proliferaciją, diferenciaciją ir lipidų gamybą (22). Vieni iš dažniausių kortikosteroidų šalutinių poveikių yra odos atrofija, strijos, spuogai (16). Naudodami sutrikimui paskirtus medikamentus, pacientai susiduria ir su daug sunkesniais šalutiniais poveikiais, pavyzdžiui: išsivysto osteoporozė, hipertenzija, įvyksta pagumburio – hipofizės slopinimas ir panašiai. Dėl šios priežasties buvo pradėta ieškoti alternatyvių gydymo būdų, kurie būtų saugesni naudojami ilgą laiką, tačiau pagrįsti įrodymais. (16,21,23).

Viena iš tyrinėjamų cheminių medžiagų, kuri plačiai naudojama dermatologijoje, yra saldymedyje esantis glicirizinas (21,22). Šios medžiagos efektyvumas buvo pagrįstas Xu, et al. atliktame tyrime (2020 m.), kuriame dalyvavo 193 pacientai. Visi dalyviai turėjo gydytojo patvirtinta atopinio dermatito diagnozę, ligos išplitimas kūno paviršiuje buvo nuo 5 % iki 15 %. Dalyvių amžius svyravo nuo 18 iki 80 metų. Tyrimas truko 28 dienas.

Tyrimo metu buvo naudotos kapsulės tris kartus per dieną, o pažeistos vietos tepamos 0,1 % mometasono furoato tepalu. Vienoje kapsulėje buvo 25 mg glicirizino, 25 mg glicino, 25 mg metionino ir 65 mg pagalbinių medžiagų, kurios reikalingos kapsulės užpildymui: kalcio karbonatas, mikrokristalinė celiuliozė ir t.t.

Tirtos dvi pacientų grupės. Pirmoje grupėje dalyviai vartojo kapsules su tiriamąja medžiaga. Kitoje grupėje buvo naudojamas placebo poveikis – naudotos kapsulės be glicirizino. 4 savaites naudota gydymo kombinacija parodė didelį veiksmingumą gydant lėtinę egzemą. Buvo sumažinti visi odos pažeidimai, niežulys bei sumažėjo ligos pasikartojimo tikimybė, 5 pav. (21).

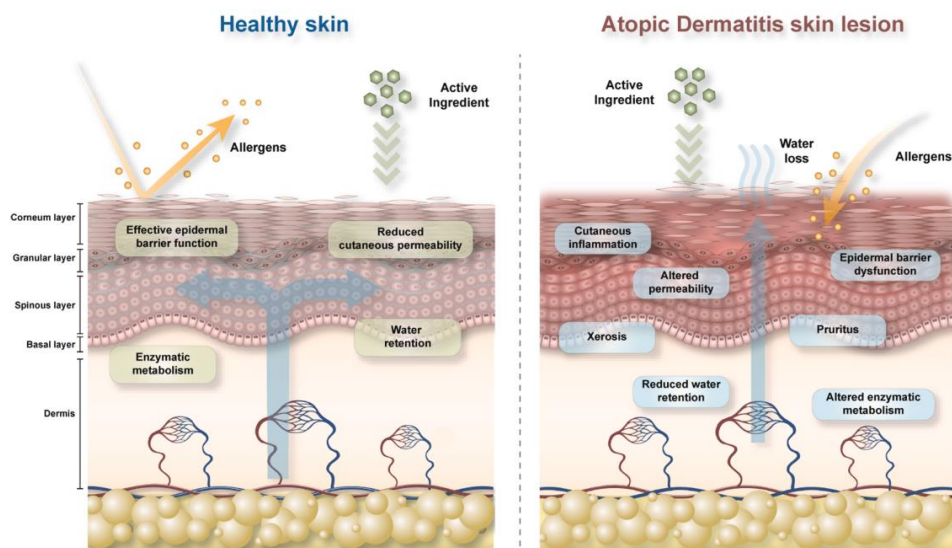


5 pav. Pirmoje nuotraukoje pacientas prieš gydymą; antroje- po 28 dienų kombinuotos glicirizino kapsulių bei 0,1 % mometasono furoato tepalo terapijos (21).

Thandar et al. sisteminėje apžvalgoje (2017 m.) aprašė dviejų pusiau kietų farmacinių formų su saldymedžio šaknies ekstraktu poveikį atopinio dermatito paveiktai odai. Tirti du geliai su skirtingomis ekstrakto koncentracijomis – 1 % bei 2 %. Tyrimas buvo dvigubai aklas, atsitiktinių imčių. Tyrime galėjo dalyvauti dalyviai, kuriems kliniškai diagnozuotas lengvo arba vidutinio sunkumo atopinis dermatitas. Trys pacientų grupės buvo kontroliuojamos placebo. Simptomai, tokie kaip: niežulys, edema, pleiskanojimas, buvo vertinami naudojant 4 balų vertinimo sistemą. Padaryta išvada, jog abi priemonės buvo efektyvesnės už placebo. 2 % saldymedžio šaknies ekstrakto gelis buvo veiksmingesnis nei 1 % gelis su tuo pačiu ekstraktu (23).

1.6. Atopiškos odos barjero atstatymas

Atliktuose naujausiuose epidemiologiniuose, genetiniuose bei molekulinuose tyrimuose, dėl egzemos atsiradimo priežasties, autoriai atkreipia dėmesį į pažeistą epidermį. Todėl viena iš inovatyviausių gydymo strategijų yra susijusių su odos barjero atstatymu, taip pat su uždegimo bei niežulio slopinimu, 6 pav. (18).



6 pav. Pirmame paveikslėlyje pavaizduotas sveikas odos barjeras. Antroje – AT paveikta oda (16).

Pagrindinė odos sudedamoji dalis yra raginis odos sluoksnis (*lot. Stratum corneum*), kuris sudarytas iš korneocitų susimaišiusių su struktūriniais lipidais, tokiais kaip: keramidais, cholesteroliu ir riebalų rūgštimis. Šie junginiai formuoja audinio vientisumą, saugo gilesnius odos

sluoksnius nuo išsausėjimo ar kitų aplinkos veiksnių. Korneocitai yra laikomi pagrindine struktūra, kuri lemia įvairių medžiagų apykaitos greitį per odą (18,22).

Kai oda veikiama neigiamų aplinkos faktorių ar dirgiklių, tai sutrikdo epidermio barjerą dėl ko padidėja odos pH. Dėl šios priežasties pradeda kisti lipidų bei keramidų kiekis, suaktyvėja baltymus hidrolizuojančių fermentų grupė – serino proteazės, kurios skatina uždegiminį procesą (22).

AD gydymo gairėse viena iš terapinių rekomendacijų yra atkurti odos barjerą, naudojant priemones, kurių sudėtyje yra emolientų, natūralių drėkiklių, tokių kaip: šlapalas, amino rūgštys, ar glicerinas, hialurono rūgštis, sorbitolis (19,24). Emolientai sutepa bei minkština odą, sukuria hidrofobinį sluoksnį ant raginio odos sluoksnio bei neleidžia išgaruoti vandeniui. Humektantai, arba drėkikliai, padidina drėgmės kiekį paviršiniame epidermio sluoksnyje, kai pritraukia vandenį iš aplinkos (22,24). Taip pat yra atkreipiamas dėmesys į saldymedžio ekstraktą, kuris klinikiniuose tyrimuose parodė terapinį poveikį (19).

Ilgai trunkantis uždegimas epidermyje blogina odos barjero apsauginę funkciją (25). Dėl šios priežasties daugelis tarptautinių pasaulio gairių rekomenduoja kasdienį epidermio drėkinimą, kaip nepakeičiamą egzemos gydymo būdą kombinuojant arba nekombinuojant su medikamentais (25,26). Esant lengviems šios ligos simptomams, drėkinamieji kremai gali būti naudojami kaip vienintelė gydymo priemonė (26). Odos drėkinimas keletą kartų per dieną, vaikams bei suaugusiems, ženkliai pagerina odos barjero būklę, sumažina AD paūmėjimų dažnį ir simptomų pasikartojimo tikimybę. Svarbiausios drėkiklių funkcijos yra sumažinti odos sausumą, niežulį ir užtikrinti optimalų drėgmės kiekį epidermio sluoksnyje (27).

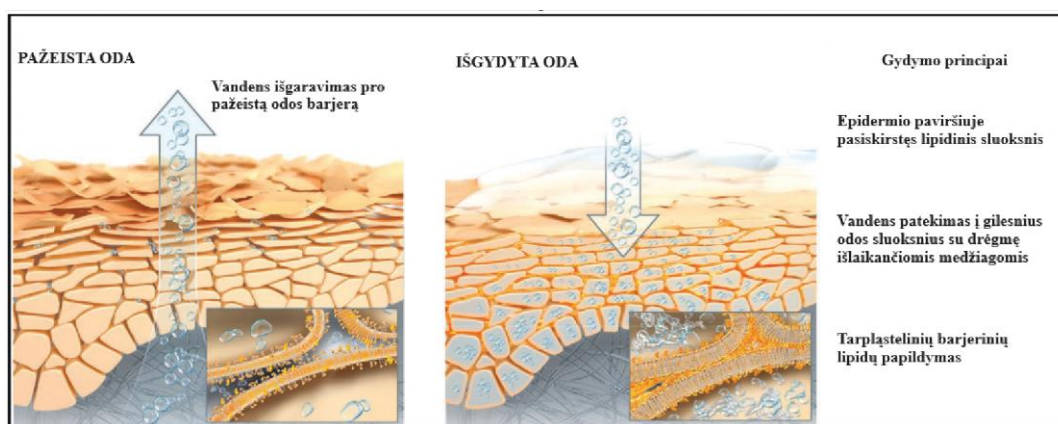
1.6.1. Odos barjerą drėkinančios ir drėgmę sulaikančios medžiagos

Odą drėkinantys komponentai gali būti hidrofiliniai arba lipofiliniai (27). Hidrofiliniai ingredientai yra mažos molekulinės masės medžiagos, kurios pasižymi vandenį pritraukiančia funkcija. Daugelis drėgmę išlaikančių medžiagų yra polivalenčiai, trumpos grandinės alkoholiai, kurie pasižymi hidrofilinėmis bei higroskopinėmis savybėmis. Jie suriša drėgmę odos paviršiuje, taip suteikdami ilgalaikį drėkinantį efektą (28).

Aplinkoje esant mažesniai nei 50 % drėgnumui, odos ląstelėse esantis vanduo pradeda garuoti iš jų į aplinką (24). Šį procesą stabdo okliuzinėmis savybėmis pasižyminčios lipofilinės medžiagos, kurios dėl didelės molekulinės masės, neprisiskverbia pro epidermį, tačiau sudaro odos paviršiuje ploną plėvelę ir vanduo esantis ląstelėse nebegali išgaruoti į aplinką (24,28).

Okliuzinės medžiagos sutepa odos paviršių, padeda jį išlaikyti elastingą. Susidariusi plėvelė saugo nuo išorės neigiamų veiksnių (24).

Okliuzinės medžiagos taip pat randamos odos struktūroje, tai būtų: lipidai, riebalų rūgštys. Natūralios medžiagos, kurios pasižymi okliuzinėmis savybėmis būtų: lanolinas, aliejai (kokosų, simondsijų ir t.t.) (24). Jei lipofilinis junginys yra natūralios kilmės, jis gali papildyti odoje esančius tarpląstelinius lipodus ir taip stiprinti odos barjerą, 7 pav. (28). Yra sukurta ir dirbtinių okliuzinėmis savybėmis pasižyminčių medžiagų: mineralinis aliejus, silikonas, kaprilo trigliceridas, bičių vaškas ir t.t. (24).



7 pav. Pavaizduotas pažeisto odos barjero atstatymas. Gydymas pagrįstas lipidų sluoksnio atstatymu epidermio paviršiuje, kuris mažina vandens išgaravimą. Taip pat drėgmės ląstelėse atstatymu, kai naudojamos drėgmę išlaikančios medžiagos. (28)

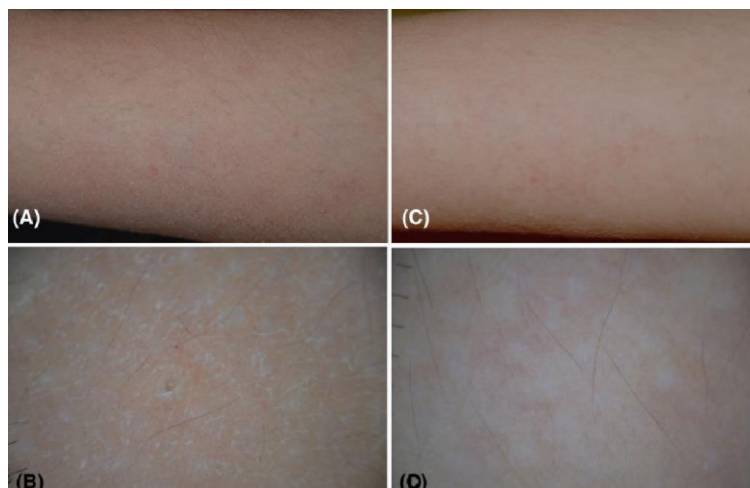
Šlapalas

Šlapalas, taip pat žinomas kaip karbamidas, yra organinis junginys, kuris cheminėje struktūroje turi karbonilo grupę, kuri prijungta prie dviejų aminų grupių (22).

Drėkinamieji preparatai, kurių sudėtyje buvo karbamido, parodė puikų veiksmingumą gydant atopinio dermatito simptomus. Preparatai su šiuo junginiu buvo tirti ir lyginami su vietinio veikimo kortikosteroidais. Padaryta išvada, jog gydant egzema, šis derinys buvo veiksmingesnis nei gydymas vien kortikosteroidais (25).

Šlapalas kremuose, kai jo koncentracija buvo didesnė nei 10 %, rekomenduojamas kaip atskiras gydymas sausai, atopiškai odai. Nuo 1 iki 5 % šlapalo koncentracija, taip pat pasižymėjo reikšmingais klinikiniais įrodymais, kai gydymui buvo naudoti kombinuoti kremai su vitaminu B12 ir gliciritine rūgštimi (22). 10 % šlapalas pasižymi stipresniu poveikiu mažinant

egzemos simptomus lyginant su 5 % (20). Didesnė nei 10 % karbamido koncentracija, pacientams gali sukelti deginimo bei perštėjimo pojūtį (22,25). Pacientai, kurie naudojo kremą su 5 % koncentracijos karbamidu, patyrė mažesnio atkryčio riziką po 6 mėnesių (20,25). Tyrimai su suaugusiais bei vaikais parodė, kad 10 % šlapalo losjonas, kai buvo naudotas 2 ar 3 kartus per dieną, 4 savaites, pasižymėjo veiksmingu poveikiu, 8 pav. (25).



8 pav. Klinikinės (A ir C) ir dermoskopinės (x10) (B ir D) paciento nuotraukos. A ir B – prieš pradėdant gydymą. C ir D po 4 savaičių gydymo su 10 % šlapalo losjonu (25).

Glicerolis

Glicerolis, arba glicerinas, yra trihidroksilis alkoholis. Klampus, bekvapis, saldaus skonio skystis. Trys hidrofilinės hidroksilo grupės esančios šiame junginyje yra atsakingos už puikų tirpimą vandenyje. Glicerinas lengvai tirpsta alkoholiuose, tačiau sunkiai tirpsta aliejuose. Tai yra natūralus junginys, kuris randamas gyvuose organizmuose. Netoksiškas žmogaus sveikatai bei aplinkai (29).

Pasižymi higroskopiškomis savybėmis, t.y. sugeba iš aplinkos absorbuoti drėgmę(13). Jis laikomas vienu geriausių natūralių drėkikliu, nes pasižymi drėgmę išlaikančiomis savybėmis (13,28). Turi antimikrobinių savybių, minkština raginį odos sluoksnį, didina jos elastingumą. Po mechaninio apsauginio odos barjero pažeidimo, glicerinas padeda greičiau jį atkurti, apsaugo epidermį nuo žalingo aplinkos poveikio (29). Dėl šių savybių jis dažnai yra naudojamas farmaciniuose ir kosmetikos gaminiuose (13,29).

Kremai, kurie savo sudėtyje turėjo glicerolio, pasižymėjo didesniu drėkinimu lyginant su kremais be glicerolio. (29). Gaminiuose dažniausiai naudojama 5–10 % koncentracija, tačiau jo gaminyje gali būti iki 20 %. Lyginant su šlapalu, 15 % glicerolio kremas buvo mažiau

veiksmingas nei 5 % šlapalo kremas. Kitame tyrime buvo nustatytas teigiamas poveikis modeliuojant 10 % glicerolio, 5 % šlapalo ir 8 % vazelino tepalą. Jį naudojo diabetu sergantys pacientai, kurie turėjo gilius įtrūkimus pėdose. Buvo pastebėtas reikšmingi pagerėjimo rezultatai pėdose. Naudojant glicerolio ir simondsijų aliejaus losjoną ant kūdikių odos kiekvieną dieną, sumažinta atopinio dermatito rizika per pirmuosius šešis jų gyvenimo mėnesius (28).

Dekspantenolis

Tai stabilus pantoteno rūgšties izomeras (30). Skaidrus, bespalvis, bekvapis, labai klampus skystis. Lengvai tirpsta vandenyje bei alkoholyje (31).

Dekspantenolis yra saugi sudedamoji dalis įvairių preparatų sudėtyje (31). Šis junginys labai gerai prasiskverbia į gilesnius odos sluoksnius, pasižymi minkštinančiomis, odos barjerą atkuriančiomis savybėmis (30,31).

Naudojant 5 % dekspantenolio turintį kremą du kartus per dieną 7 dienas buvo statistiškai reikšmingai pagerintas epidermio drėkinimas, sumažintas vandens pralaidumas bei atstatyta jo funkcija, lyginant su eksperimentiškai su pažeista žmogaus oda (30). Pastebėta, kad dekspantenolio preparatai, kurie pagaminti vandens – aliejuje emulsijos pagrindu ir buvo tepami kas 4 valandas arba bent 3 – 4 kartus per dieną, pasižymėjo ypač geromis atopinį dermatitą gydančiomis savybėmis (31).

Kaprilo/kaprio trigliceridas

Tai yra sintetinis tri – esteris (trigliceridas), gaunamas iš kokosų aliejaus ir glicerolio (32). Labai populiarus ingredientas kosmetikos ir farmacijos srityse. Netoksiškas ir neturi odą dirginančių savybių (33). Tirštos, aliejinės konsistencijos, tačiau užtepus ant odos nepalieka riebumo pojūčio, greitai susigeria. Sudėtyje yra didelė koncentracija riebiųjų rūgščių, todėl ant odos paviršiaus sudaro neriebų okliuzinį sluoksnį, kuris labai gerai sumažina transepiderminį drėgmės praradimą iš ląstelių (32). Alternatyva mineraliniui aliejui (33).

Trehalozė

Natūralus disacharidas, sudarytas iš dviejų gliukozės molekulių. Tai yra balti, bekvapiai milteliai, kurių saldumas yra 45 % didesnis nei sacharozės. Tirpsta vandenyje (34).

Kosmetikos ir farmacijos pramonėje trechalozė naudojama kaip natūrali drėgmę išlaikanti medžiaga (34,35).

Buvo pastebėta, jog dehidratacijos metu, šis junginys stabilizuoja odoje esančius baltymus, todėl jie geriau išlaiko savo struktūrą. Ieškant naujų, natūralių priemonių egzemos gydyme nustatyta, jog trechalozė kartu su keramidais, lecitinu bei cholesteroliu, atkuria odos barjerą, sukuria hidrolipidinį sluoksnį. Būtent dėl plėvelę formuojančių savybių pastebėtas labai aukštas niežėjimo, deginimo pojūčio slopinimas, taip pat sudaryta apsauga nuo išorinių odos veiksnių (35).

Sorbitolis

Tai yra natūraliai gamtoje randamas angliavandenis alkoholis, kuris dar žinomas, kaip gliucitolis. Natūraliai randamas vaisiuose ir daržovėse. Balti, vandenyje tirpūs kristalai. 60 % saldesnis už cukrozę (36).

Plačiai naudojamas kosmetikos ir farmacijos pramonėje, kaip drėgmę pritraukianti ir išlaikanti medžiaga. Ypač naudojamas a/v tipo emulsijų ir gelių gamyboje. Kosmetikos gaminių sudėtyje pasižymi odą minkštinančiomis, kondicionuojančiomis savybėmis. Lyginamas su glicerinu (36,37).

1.6.2. Augaliniai aliejai ir sviestai odos barjero atstatyme

Augaliniai sviestai bei aliejai yra neatsiejami odos priežiūroje. Savo sudėtimi jie artimi odoje esantiems riebalams ir lipidams, tokiems kaip: keramidai arba omega – 6 rūgštys. Lyginant su dirbtinėmis medžiagomis, naudojamomis odos barjero atstatyme, augaliniai sviestai ir aliejai susigeria pro raginį sluoksnį ir papildo tarpląstelinius lipodus (28,38).

Odoje aptinkama sočiųjų riebalų rūgščių, mononesočiųjų laisvųjų riebalų rūgščių ir nesočiųjų riebalų rūgščių (linolo ir oleino) (38). Raginį odos sluoksnį sudaro lipidai ir proteinai. Tačiau didesnę dalį sudaro lipidai: keramidai (50 %), cholesterolis (25 %) ir laisvosios riebalų rūgštys (10 %) (27,28). Visos šios išvardintos molekulės yra susijungusios viena su kita ir sudaro lipidinį odos sluoksnį, kuris sulaiko drėgmę ir veikia kaip hidrolipidinė plėvelė (28).

Kosmetinių preparatų gamyboje dažniausiai aliejai pasirenkami atsižvelgiant į jų pasiskirstymą ant odos, kaip greitai absorbuojasi, ar yra komedogeniški ir kiek trunka jo

minkštinantis poveikis (28). Tačiau augaliniai aliejai itin svarbūs dėl savo sudėtyje esančių nesočiosųjų riebalų rūgščių, t.y. linolo (omega – 6) ir α -linoleno (omega – 3) rūgščių (39).

Linolo rūgštis yra nepakeičiama riebalų rūgštis, kuri įeina į žmogaus ląstelių membranoje esančių fosfolipidų bei raginiame sluoksnyje esančių keramidų sudėtį (40,41). Omega – 6 taip pat įeina į epidermyje esančių keramidų sudėtį, kurių kiekis su amžiumi mažėja (39). Dėl linolo rūgšties trūkumo sutrinka raginio sluoksnio hidratacija ir sutrinka odos barjero funkcijos (40). α -linoleno rūgštis nėra odos struktūrinis komponentas, tačiau kartu su linolo rūgštimi dalyvauja polinesočiųjų riebalų rūgščių metabolizme (38).

Oleino rūgštis (omega – 9) yra ilgos grandinės monosočioji rūgštis. Ji didina epidermio skvarbumą drėgmei, nes mažina epidermyje esančio lipidų sluoksnio vientisumą. Tyrimuose aliejai taip pat pasižymėjo antimikrobinu, priešuždegiminiu poveikiu. Taip pat labai skatino ląstelių dauginimąsi, buvo padidinta kolageno sintezė, stimuliuojama epidermio regeneracija bei atstatoma odos lipidų funkcija (41).

Buvo pastebėta, kad riebalų rūgščių kiekis turi įtakos lipidinio sluoksnio atstatymui (41). Aliejai turintys savo sudėtyje daugiau linolo rūgšties, geriau atkurdavo odos barjerą, nei aliejai turintys didesnę oleino rūgšties kiekį (40). Šio junginio metabolitas odoje yra 13 – hidroksioktadieno rūgštis, pasižyminti ląsteles regeneruojančiomis savybėmis. Kai tuo tarpu oleino rūgštis – mažina lipidinio sluoksnio vientisumą ir didina drėgmės pralaidumą (41,42).

Ne mažiau svarbūs augaliniuose aliejuose esantys tokoferoliai, skvalenai, vašakai ir fosfolipidai, kurie atlieka hidrofobinę funkciją ir susilieja su odos išorėje esančiu lipidų sluoksniu ir skatina odos barjero atsistatymą.(40,42).

Kokosų aliejus

Kokosų aliejus gaminamas iš riešutinio kokoso (lot. *Cocos nucifera*) subrendusio riešuto branduolio (40). Šio aliejaus sudėtyje yra lauro (48 %), miristo (18 %), palmitino (9 %), kaprilo (8 %), kaprio (7 %), oleino (6 %), linolo (2 %) ir stearino (3 %) rūgščių (41).

Jame yra monolaurinų, kurie yra monogliceridai, susidarantys iš lauro rūgšties. Monolaurinas pasižymi antibakteriniu poveikiu (40,42). Jis suardo lipidines bakterijų membranas, tokių kaip: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* ir *Staphylococcus*. Tyrimai taip pat parodė, kad šis monogliceridas turi antivirusinį bei priešgrybelinį poveikį (42).

Tyrimė dalyvavo vaikai, kuriems diagnozuotas AD. Du kartus per dieną viso kūno plote vienoje tiriamųjų grupėje buvo tepamas grynas kokosų aliejus, o kitoje – mineralinis aliejus.

Atopinio dermatito simptomai sumažėjo abiejose grupėse, tačiau grupėje, kurioje buvo tepamas natūralus aliejus, pagerėjimo indeksas buvo ženkliai didesnis: kokoso aliejaus grupėje jis buvo apie 68 %, lyginant su grupe naudojusią mineralinį aliejų – apie 38 %. Išsiaiškinta, jog aliejus padidino odos lipidų kiekį, padidėjo drėgmės kiekis odoje, sumažėjo niežulys. Todėl tai yra saugi, antimikrobinė priemonė mažinanti egzemos simptomus (40).

Simondsijų aliejus

Simondsijų aliejus išgaunamas iš kininės simonsijos (lot. *Simmondsia chinensis*) augalo sėklų, kuriuose sukaupiama 40 – 60 % aliejų (43). Geltonos spalvos, skystas kambario temperatūroje, bekvapis (44). Šis aliejus dažnai klasifikuojamas kaip vaškas, nes turi unikalius riebalų alkoholio esterius. Lyginat su kitais augaliniais aliejais, jo sudėtyje yra net 50 % vaško esterių. (40,43,44). Dėl šios savybės, šis junginys labai tinka pakitusiai riebalų homeostazei odoje ir tradiciškai naudojamas egzemos simptomams ir odos uždegimams mažinti (40,43).

Aliejų sumaišius su 2 % salicilo rūgštimi, įrodytas teigiamas poveikis psoriazės gydymui. Pagaminus aliejaus mišinį su cinko oksidu, gauta veiksminga priemonė gydant įvairius odos bėrimus bei vystyklų dermatitą (43). Simondsijų aliejuje gausu vitamino E, kuris yra lipofilinis antioksidantas. Sudėtyje esantys fitosteroliai savo struktūra artimi cholesterolio molekulei, todėl naudojami jo kiekio mažinimui kraujyje (44).

Avokadų aliejus

Avokadų aliejus gaunamas iš amerikinės persėjos (lot. *Persea americana*) vaisiaus (41). Šalto spaudimo avokadų aliejus, dėl sudėtyje esančių chlorofilų ir karotinoidų, yra žalios spalvos. Klampus, švelnaus skonio (45).

Avokado minkštimo aliejuje gausu linolo rūgšties, kurios gali būti nuo 6,1 % iki 22,9 %, linoleno rūgšties (0,4 – 4,0 %), oleino rūgšties (31,8 – 69,6 %) (41,42). Jame taip pat yra β -sitosterolio, β -karotino, lecitino, mineralų ir vitaminų A, C, D ir E (42).

Aliejus labai dažnai naudojamas sausai, suskeldėjusiai odai (42). Įrodyta, kad avokadų aliejus skatina epidermio regeneraciją bei mažina uždegimą, didina kolageno sintezę (41). Tyrime su pelėmis, ant žaizdų buvo tepama pusketė farmacinė forma, kurioje buvo 50 % avokadų aliejaus. Pastebėtas teigiamas poveikis žaizdų gijime, padidėjusi reepitelizacija. Tyrimas truko 14 dienų. Taip pat nustatytas padidėjęs kolageno tankis gyvūnų odoje, priešuždegiminis poveikis lyginant su kontroline grupe (45).

Sviestmedžio aliejus

Sviestmedžio arba taukmedžio aliejus išgaunamas iš afrikinio sviestmedžio (lot. *Vitellaria paradoxa*) sėklų (42). Ši medžiaga yra kieta kambario ir tirpsta kūno temperatūroje. Lyginant su kitais augaliniais aliejais jame daug sočiųjų riebalų rūgščių, pvz.: vynuogių kauliukų aliejus jų turi nuo 10 – 14 %, kai taukmedyje jų yra apie 20 % (46).

Jame gausu trigliceridų su oleino, stearino, linolo ir palmitino riebalų rūgštimis (42). Pasižymi stipriomis priešuždegiminėmis ir antioksidacinėmis savybėmis, nes gausu triterpenų, tokoferolių, fenolių ir sterolių (42,47). Sudėtyje yra didelis vitamino A bei E kiekis dėl kurių yra drėkinamasis efektas, skatinamas žaizdų gijimas, minkštinama oda (46). Kremai su taukmedžio sviestu gerai drėkina odą lyginant su placebo. Taip pat stabdo odos senėjimo procesus, nes skatina kolageno sintezę bei epitelio ląstelių regeneraciją (46,47).

1.6.3. Emulsikliai

Cetomacrogol 1000[®] (polietilenglikolio heksadecilo eteris)

Tai sintetinis, nejoninis surfaktantas, kuris gaunamas kondensacijos reakcijos metu, veikiant cetilo alkoholį su etileno oksidu (48). Ištirtas saugumas, naudojamas kosmetikos bei farmacijos pramonėse. Įvairios pusketės farmacinės formos, kuriose Cetomacrogol[®] yra kaip pagrindinė sudedamoji dalis arba kombinuojama kartu su vazelinu, ypač dažnai naudojama priemonėse skirtoms sausai, niežtinčiai odai (24,48).

Emulpharma 1000 New[®]

Tai nejoninis emulsiklių mišinys, kurio sudėtyje yra cetearilo alkoholio, glicerilo stearato, sorbitano stearato ir cetearilo gliukozido. Suformuoja labai stabilias emulsines sistemas (49).

1.6.4. Mineraliniai vašakai ir aliejai

Dermatologiniuose gaminiuose ypatingai dažnai naudojami mineraliniai aliejai. Jie gerai toleruojami odoje, pasižymi jų apsaugančiomis savybėmis, todėl aptinkami odos kremuose,

losjonuose, prausikliuose ir t.t. (47,50). Mineraliniai vašgai ir aliejai yra cheminiai junginiai, kurie išgaunami iš naftos. Jų sudėtyje daugiausia sočiųjų ir aromatinių angliavandenilių (51,52). Sočiųjų angliavandenilių ilgis didesnis nei 16 anglies atomų, cheminės grandinės gali būti tiesios, šakotos bei žiedinės (50). Mineraliniai aliejai ir vašgai būtų tokios medžiagos kaip: baltasis ir geltonasis vazelinas, skystasis parafinas, parafino vaškas, sintetinis vaškas ir kt. (28,50).

Kosmetikos gaminiuose naudojami, tik labai rafinuoti ir aukštos kokybės mineraliniai aliejai. Kancerogeniniu ir mutagenišku poveikiu pasižymi aromatiniai hidroanglies (ang. hydrocarbons) ir policikliniai aromatiniai hidroanglies junginiai, todėl gamybos procese jie yra pašalinami (50). Hidroanglis – tai junginys sudarytas iš anglies ir vandenilio, neturintis polinių grupių ir chemiškai inertiškas (52). Europoje parduodami odos priežiūros gaminiai, kurie savo sudėtyje turi mineralinių aliejų, privalo atitikti Europos farmakopėjos nuostatas bei Europos Sąjungos kosmetikos reglamentus (50). O mineralinių aliejų rafinavimo procesas privalo būti žinomas ir užtikrinti maksimalų kancerogeniškų komponentų pašalinimą, kai galutiniame produkte lieka labai mažas kiekis pavojingų medžiagų, kurios pavojaus vartotojui nesukelia (28,50).

Galutiniai rafinavimo proceso mineraliniai aliejai dar yra vadinami „baltaisiais aliejais“. Dėl savo fizikinių bei cheminių savybių dažnai naudojami kosmetikos ir farmacijos pramonėje. Tai yra labai lipofiliniai angliavandenilių mišiniai. Jų molekulės gali būti nuo 14 iki 90 anglies atomų ir tai lemia jų klampumą bei lydymosi temperatūrą (51). Jie būna bekvapiai, bespalviai ir beskoniais skysčiai arba nepermatomi vašgai (51,52).

Naudojami daugelyje pusiau kietų farmacinių formų sudėtyje, nes lengvai galima reguliuoti produkto klampumą, pasižymi lubrikacinėmis savybėmis, netrukdo vaistinių medžiagų absorbcijai (51). Užtepti ant raginio odos sluoksnio palieka riebią plėvelę, todėl maksimaliai sumažinamas vandens netekimas iš odos. Padidėjus vandens kiekiui raginiame sluoksnyje taip pat suteikiamas minkštinamasis bei apsauginis poveikis (28). Nuplovus vandeniu susidariusią plėvelę, drėgmę sulaukantis poveikis dingsta, todėl jis yra laikinas (52). Tačiau lyginant su augaliniais aliejais, jie nesudaro skilimo produktų produkte, yra ilgo galiojimo, kelia mažą alergijos riziką, nes savo sudėtyje neturi kitų cheminių medžiagų, kurios gali alergizuoti, todėl tinka jautrią odą turintiems pacientams (28,51).

Rinkoje dažniausiai naudojamas vazelinas dar žinomas kaip minkštasis parafinas arba naftos želė (52). Tai yra mineralinės alyvos ir sočiųjų angliavandenilių mišinys, kuris yra minkštas, tirštas, gali būti baltos ar geltonos spalvos (50,52). Lyginant su alyvuogių aliejumi, jis 170 kartų efektyviau stabdo drėgmės praradimą iš raginio odos sluoksnio (52). Neprisiskverbia pro odą ir lieka viršutiniame jos sluoksnyje (50). Užteptas ant odos palieka stiprų lipnumo jausmą, blizgumą. Dėl šių priežasčių dažniausiai naudojamas tepalų bei lūpų apsauginėse priemonėse (52).

Dažniausiai kyla diskusija dėl mažo kiekio toksinių junginių likučių galutiniuose mineralinių aliejų ar vašku produktuose bei jų patekimo į kraujotakos (50). Yra keletas tyrimų, kurių rezultatai teigia, jog ilgalaikis mineralinių aliejų naudojimas sukelia folikulitą. Vaistinis baltasis vazelinai sukelia eritemą pažeistoje odoje (47). Europos farmakopėjos standartą atitinkantys mineraliniai aliejai, net naudojami ilgą laiką, nesukelia jokių sveikatos sutrikimų, nes lieka raginiame odos sluoksnyje ir nepatenka į dermą (50,51). Tačiau jie gali palikti nedingstantį lipnumo pojūtį po panaudojimo. Liekantis lipnumo, riebumo pojūtis ant odos yra viena dažniausių priežasčių kodėl žmonės turintys labai sausą odą pradeda rečiau naudoti pusketes farmacines formas (53).

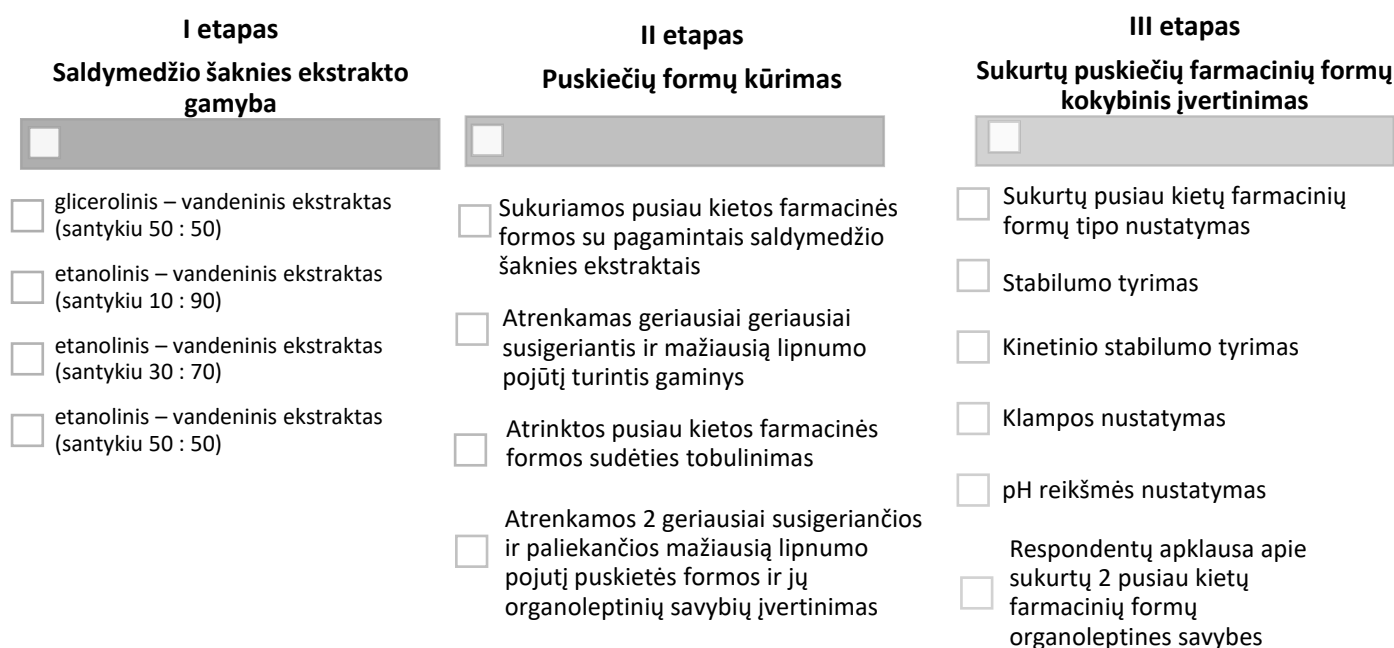
2. TYRIMO METODIKA IR METODAI

2.1. Tyrimo priemonės

1. Elektroninės svarstyklės, Scale House HDL 600; tikslumas 0,001, DINI ARGEO S.r.l., Italy;
2. Elektrinė maišyklė, Gako Unguator BASIC, Gako Deutschland GmbH, Germany;
3. Elektrinė kaitlentė, OKKO HD 1011B Shaoxing Haoda Electrical Appliance Co., Ltd, China;
4. pH-metras, Mettler-Toledo SevenExcellence™, Mettler-Toledo Group, Switzerland;
5. Viskozimetras ROTAVISC hi-vi I Complete, Germany;
6. Centrifuga, Eppendorf model 5804, Eppendorf SE, Germany;

2.2. Tyrimo planas

Tyrimas suskirstytas į 3 etapus. I etape vyksta saldymedžio šaknies ekstrakto gamyba. II etape – puskiečių farmacinių formų kūrimas. III etape – sukurtų puskiečių formų kokybinis įvertinimas. Tyrimo plano etapai pavaizduoti 9 pav.



9 pav. Pavaizduotas tyrimo planas

2.3. Saldymedžio šaknies ekstraktų gamybos eiga

2.3.1. Saldymedžio šaknies glicerolinis – vandeninis ekstraktas

Gaminant glicerolinį – vandeninį ekstraktą buvo remtasi Ciganovic et al atliktu tyrimu 2019 m. (1). Tyrimas aprašytas 1. 3. 2 skyriuje.

Į 250 ml plokščiadugnę kolbą įpilama 100 g glicerolio ir 100 g vandens (santykis 50 : 50). Išmaišoma. Džiovinta saldymedžio šaknis susmulkinama grūstuvėje iki miltelių. Prasijojama pro 2 mm sietą, pav. 9. Po 1 g sutrintos žaliavos supilama į 20 kūginių kolbų, kurių tūris yra po 50 ml. Į kiekvieną kolbą įpilama po 10 g paruošto glicerolio ir vandens mišinio.

Įjungiamo ultragarso vonelė su vandeniu ir paliekama įkaisti iki 70 °C temperatūros. Į ją sudedama po 10 kūginių kolbų su žaliava ir tirpiklio mišiniu. Kaitinama 20 min, 70 °C temperatūroje, 35 Hz dažnyje. Ištraukus kolbas jos atvėsinama iki kambario temperatūros.

Atvėsęs gautas ekstraktas košiamas pro piltuvėlį su medvilniniu marliniu tvarsčiu (17 siūlių/cm³) į 500 ml plokščiadugnę kolbą. Gautas prakoštas skystis dar kartą filtruojamas pro piltuvėlį su popieriniu filtru į 500 ml plokščiadugnę kolbą. Ekstrakto pilama po truputį, paliekant apie 1 cm nuo popierinio filtro kraštų. Skysčio kiekis jame vis papildomas. Filtracijai sustojus yra pakeičiamas popierinis filtras. Viskas kartojama tol, kol išfiltruojamas visas gautas ekstraktas.

2.3.2. Saldymedžio šaknies etanolinis – vandeninis ekstraktas

Gaminant etanolinį – vandeninį ekstraktą buvo remtasi Tian et al atliktu tyrimu (12). Tyrimas aprašytas 1. 3. 1 skyriuje.

Saldymedžio šaknies ekstrakto gamybai naudojami skirtingi 96 % etanolio ir vandens santykiai tirpiklyje, todėl apskaičiuotas reikalingas etanolio bei vandens tūris, 1 lentelė.

Į 250 ml kolbą įpilama 25 ml etanolio bei 225 ml vandens ir gaunamas tirpiklis santykiu 10 : 90. Į 250 ml kolbą įpilama 75 ml etanolio ir 175 ml vandens – gaunamas tirpiklis santykiu 30 : 70. Į 250 ml kolbą įpilama 125 ml etanolio ir 125 ml vandens – gaunamas tirpiklis santykiu 50 : 50. Remiantis autorių atliktu tyrimu, skaičiuojamas alkoholio santykis tirpale neatsižvelgiant į alkoholio koncentraciją po praskiedimo.

1 lentelė. Naudoti etanolio ir vandens kiekiai ekstrakto gamyboje

| Etanolio/vandens santykis | Etanolio (96 %) tūris | Vandens tūris |
|---------------------------|-----------------------|---------------|
| 10 : 90 | 25 ml | 225 ml |
| 30 : 70 | 75 ml | 175 ml |
| 50 : 50 | 125 ml | 125 ml |

Džiovinta saldymedžio šaknis susmulkinama grūstuvėje. Prasijojama pro 2 mm sietą, *pav. 9*. Po 5 g žaliavos suberiama į 3 plokščiadugnes kolbas (po 500 ml), kurias galima sandariai uždaryti. Jos pažymimos skirtingais numeriais. Į kolbą, kuri pažymėta 1 nr. įpilamas 10 : 90 santykio etanolio ir vandens tirpiklis, į kolbą pažymėtoje 2 nr. – pilamas paruoštas tirpiklis santykiu 30 : 70 ir kolboje nr. 3 naudojamas etanolio ir vandens mišinys santykiu 50 : 50. Kiekviena kolba uždedama ant magnetinės maišyklės. Mišinys maišomas įjungus 500 apsisukimų per min. režimą, verdamas 60 min. Palaikoma 50 °C mišinio temperatūra.

Ekstraktas atvėsina iki kambario temperatūros. Filtruojamas pro piltuvėlį su popieriniu filtru į 500 ml plokščiadugnę kolbą. Ekstrakto pilama po truputį, paliekant apie 1 cm nuo popierinio filtro kraštų. Skysčiui subėgus pro filtrą – jo įpilame vėl. Jei filtracija sustoja – yra pakeičiamas popierinis filtras, *pav. 11*.

2.4. Pusiau kietos farmacinės formos sudėties modeliavimas

Modeliuojant pusiau kietą farmacinę formą naudojami emulsiklių mišiniai: Cetomacrogol 1000[®] ir Emulpharma 1000 New[®]. Emulsiklių naudojamas procentinis kiekis gali būti didinamas arba mažinamas neatsižvelgiant į gamintojo nurodytus rekomenduojamus procentinius kiekius. Šlapalo bei pantenolio procentinis kiekis nekinta ir sudaro 5 %. Saugant gaminį nuo mikrobiologinio užterštumo naudoti Ekokonservantas[®] ir Leucidal SF MAX[®]. Konservanto procentinis kiekis gaminyje dedamas atsižvelgiant į gamintojo rekomendaciją. Emulsiklių, riebalų, saldymedžio ekstrakto, vandens bei jame tirpių medžiagų santykis formulėse kinta iki tol, kol yra gaunamas produktas turintis geriausias drėkinančias savybes, taip pat nepaliekantis riebumo pojūčio po panaudojimo ant plaštakos, praėjus 5 – 10 min.

2.4.1. Pusiau kietos farmacinės formos sudėtyje esančių ingredientų apskaičiavimas

Kiekvieno naudoto ingrediento kiekis apskaičiuojamas Excel[®] skaičiuoklėje remiantis formule,:

$$m_0 = m \times \frac{w_0}{100\%}$$

m = pusiau kietos formulės bendra masė

m₀ = ingrediento masė

w₀ - ingrediento masės procentinė dalis.

Pusiau kietos farmacinės formos sudėtis apskaičiuojama pagal norimą pagaminti visą jos bendrą masę bei kiekvieno naudojamo ingrediento procentinę dalį. Naudojantis formule, apskaičiuojama kiekvieno ingrediento masė gramais, 2 lentelė. Gramais skaičiuojamos tiek skystos, tiek kietos medžiagos, neatsižvelgiant į medžiagų tankius. Sudėtyje visų naudojamų ingredientų procentinis kiekis turi būti tik 100 %.

2 lentelė. Excel[®] programoje naudota lentelė ingredientų skaičiavimams pusiau kietoje farmacinėje formulėje.

| Visas kiekis | | | |
|---------------|---------|---------------------|---|
| 25 gramai | | | |
| INGREDIENTAI | % | g naudoti formulėje | . |
| A FAZĖ | 0,000 | 0,00 | |
| X1 | 10,000 | 2,50 | |
| X2 | 10,000 | 2,50 | |
| | 0,000 | 0,00 | |
| | 0,000 | 0,00 | |
| B FAZĖ | 0,000 | 0,00 | |
| Y1 | 30,000 | 7,50 | |
| Y2 | 40,000 | 10,00 | |
| | 0,000 | 0,00 | |
| C FAZĖ | 0,000 | 0,00 | |
| Z1 | 5,000 | 1,25 | |
| Z2 | 5,000 | 1,25 | |
| | | | |
| IŠ VISO | 100,000 | 25,00 | |

2.4.2. Pusiau kietos farmacinės formos gamyba

Pusiau kieta farmacinė forma gaminama naudojant elektrinę maišyklę. Gaminio sudedamosios dalys yra suskirstytos į A, B ir C fazes. A fazei priklauso emulsikliai, riebalai ir riebaluose tirpios medžiagos. B fazei – išgrynintas vanduo, saldymedžio ekstraktas ir vandenyje

tirpios medžiagos. C fazei – medžiagos, kurios jautrios temperatūros pokyčiams: konservantas ir pantenolis. Fazės dedamos į tris skirtingas chemines stiklines. Ant elektrinės kaitlentės A ir B fazės pašildomos iki 50 – 55 °C temperatūros. Supilamos į elektrinės maišyklės indelį ir maišoma 2 min, skirtingais greičiais. Naudojantis elektrine maišykle, maišymo greitis naudojamas nuo 2 iki 6 padalų. Paliekama atvėsti iki 35 °C temperatūros. Tuomet įpilama C fazė. Dar kartą maišoma ant 2 padalų plakimo režimo iki 1 min. Gaminys paliekamas atvėsti kambario temperatūroje ir perkeliamas į talpyklę.

2.5. Respondentų apklausa apie organoleptines savybes

2.5.1. Tyrimo eiga

Vykdoma anoniminė anketinė apklausa apie pusiau kietos farmacinės formos su saldymedžio šaknies ekstraktu organoleptines savybes.

Įtraukimo kriterijai – tyrime galėjo dalyvauti tik sutikimą davę respondentai, kurie sutinka užtepti ant odos pusketę farmacinę formą, yra susipažinę su tyrimo esme, procedūros eiga, galimais teigiamais ir neigiamais poveikiais. Tyrime negalėjo dalyvauti asmenys nesuvokiantys tyrimo esmės, atsisakiusieji dalyvauti, nėščiosios, respondentai jaunesni nei 18 metų. Respondentai bet kuriame tyrimo etape galėjo atsisakyti dalyvauti tyrime.

Tyrimo pradžioje tiriamieji supažindinami su tyrimo priežastimi, eiga, numatomu teigiamu poveikiu bei galimais neigiamais pojūčiais ant odos. Pasireiškus nemaloniems pojūčiams, respondentai nedelsiant turi nusiplauti užteptą pusketę farmacinę formą po tekančiu vandeniu ir save stebėti ar nereikia medicininės pagalbos.

Tyrimas suskirstytas į 4 etapus:

- **I etapas** – klausimai suformuoti norint išsiaiškinti amžiaus intervalą bei informaciją apie odos sausėjimą, šerpetojimą ir niežulį.
- **II etapas** – vertinami respondentų pojūčiai užsitepus pusketę farmacinę formą parėjus 5 min nuo užtepimo ant odos. Vieną kartą paspaudžiama beorės laikymo talpyklės pompa, kuriame laikoma pusiau kieta farmacinė forma. Ji paskirstomas plonu sluoksniu ant vienos plaštakos, kurią pasirenka respondentas. Trinama 10 sekundžių į odą. Respondentai perspėjami, kad laikmatyje reikia nustatyti 5 min. Praėjus nustatytam laikui tyrėjas respondentus informuoja, kad galima pradėti pildyti antrojo etapo klausimą. Dar kartą laikmatyje nustatomos 5 min.

- **III etapas** – vertinami respondentų pojūčiai užtepus pusketę farmacinę formą ant odos praėjus 10 min. Praėjus nustatytam laikui, respondentas gali pradėti pildyti trečiojo etapo klausimyną. Jį užbaigus pradėti atsakinėti į ketvirtame etape pateiktus klausimus.
- **IV etapas** – šiame etape respondentai įvertina pagamintos pusiau kietos farmacinės formos organoleptines savybes. Laikmatis netaikomas.

Tyrimo pildytos anketos dokumentuojamos segtuve.

2.5.2. Anketos klausimai

Anoniminė anketa sudaryta siekiant išsiaiškinti respondentų požiūrį į pagamintą pusiau kietą farmacinę formą bei jos organoleptines savybes. Apklausos klausimai suskirstyti į 4 etapus:

- **I etapas** – respondentų amžiaus intervalas, klausimai padedantys identifikuoti požymius susijusius su odos sausėjimu.
- **II etapas** – šią dalį sudarė 4 teiginiai, įvertinantys respondentų pojūčius, užsitepus pagamintą farmacinę formą, ir ją laikant ant odos 5 min. Pateikiami klausimai apie produkto susigėrimą į odą, sudrėkinimo, lipnumo bei sukeltus nemalonius pojūčius. Atsakymai vertinami nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai nurodyti po vertinimo skalėmis.
- **III etapas** – šią dalį sudarė 4 teiginiai, įvertinantys respondentų pojūčius, užsitepus pagamintą farmacinę formą, ir ją laikant ant odos 10 min. Pateikiami klausimai apie produkto susigėrimą į odą, sudrėkinimo, lipnumo bei sukeltus nemalonius pojūčius. Atsakymai vertinami nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai buvo nurodyti po vertinimo skalėmis.
- **IV etapas** – klausimai įvertinantys pagamintos pusiau farmacinės formos organoleptines savybes. Siekiama įvertinti spalvą, konsistenciją, kvapą ir produkto priimtinumą respondentui. Atsakymai vertinami nuo 1 iki 5 balų, kai 1 – labai blogai, o 5 – puikiai.

2.5.3. Tyrimo imtis ir analizė

Šiame baigiamojo magistro darbo tyrime dalyvavo 48 tiriamieji. Jie buvo apklausiami sniego gniūžtės patogumo principu. Tyrime galėjo dalyvauti visi dalyviai, kurie atitinka įtraukimo kriterijus. Rezultatai pateikiami atlikus statistinę analizę.

2.5.4. Etika

Šiame baigiamajame darbe buvo atliekama anoniminė apklausa, kurioje dalyvavo su tyrimu susipažinę ir jame dalyvauti sutikę savanoriai. Vadovaujantis Lietuvos Respublikos Mokslo ir studijų įstatymu bei Biomedicininį tyrimų etikos įstatymu, studentų atliekami mokslo tiriamieji darbai nelaikomi biomedicininiais tyrimais, nes jų tiriamųjų darbų tikslas – įgyti žinių ir įgūdžių, kurie galėtų pasitarnauti atliekant mokslinius tyrimus ateityje.

2.6. Sukurtos pusiau kietos farmacinės formos tipo nustatymas

Ant objektinio stiklelio uždedamas nedidelis kiekis pagamintos pusiau kietos farmacinės formos. Šalia užlašinamas panašus kiekis maistinių dažų, kurie tirpsta vandenyje. Pusiau kieta farmacinė forma, kurioje susimaišo ir tolygiai pasklinda vandenyje tirpūs dažai, yra laikoma a/v tipo emulsija, o nesimaišanti – v/a tipo emulsija.

2.7. Vizualus stabilumo tyrimas

Pagaminus pusiau kietą farmacinę formą vertinamas vizualus gaminio stabilumas. Jei vizualiai yra matomas aliejinės ir vandeninės fazės išsiskyrimas – farmacinė forma yra nestabili. Tyrimas pradedamas praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms nuo pagaminimo. Įvertinimas vyksta kas savaitę, tuo pačiu metu. Visi mėginiai laikomi kambario temperatūroje (22 °C) . Patalpa bei laikymo vieta nesikeičia visą tyrimo laikotarpį.

2.8. Kinetinio stabilumo nustatymas

Įvertinant puskiečių farmacinių sistemų stabilumą naudojama centrifuga (Eppendorf model 5804, Eppendorf SE, Germany). Pagamintos pusiau kietos farmacinės formos sudedamos į skirtingus centrifugos mėgintuvėlius, kurių talpa yra po 2 ml. Centrifuguojami naudojant tris skirtingus apsisukimų režimus: 3000 aps./min. 6000 aps./min ir 9000 aps./min. Kiekvienas bandymas su tam tikru apsisukimo režimu trunka po 5 min. Po kiekvieno baigto centrifugos apsisukimo, stebima ar aliejinė ir vandeninės fazės yra išsiskyrusios, t. y. ar emulsinės sistemos

yra nestabilios. Jei mėginyje yra pastebimas fazių išsiskyrimas – jis toliau nebetiriamas. Kinetinis gaminio stabilumas pradamas vertinti praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms po pusiau kietos farmacinės formos pagaminimo. Tyrimas vyksta kas savaitę. Pusiau kietos farmacinės formos laikomos tik kambario temperatūroje, toje pačioje patalpoje.

2.9. Klampos nustatymas

Pasirinktos pusiau kietos farmacinės formos klampa matuojama naudojantis viskozimetru (ROTAVISC hi-vi I Complete). Tiriamas pusketis preparatas sudedamas į cheminę stiklinę. Tiriamas vienodas bandinių tūris – po 40 g. Mėginiai laikomi skirtingose temperatūrose. Klampai nustatyti buvo naudojamas 200 aps/min greitis. Matavimo vienetai – mPa*s. Kiekvienas bandymas trunka po 2 min. Bandymas kartojamas po 3 kartus. Rezultatai išvedami pateikiant aritmetinį vidurkį. Atliekama statistinė analizė.

2.10. pH reikšmės nustatymas

Pagamintas pusiau kietos farmacinės formos pH nustatomas naudojantis pH – metra (Mettler-Toledo SevenExcellence™, Mettler-Toledo Group, Switzerland). Prieš kiekvieną tyrimo pradžią elektrodas sukalibruojamas. pH nustatomas mėginį įmerkiat į pH – metro stiklinę membraną su elektrodu. Prieš kiekvieną naują mėginio matavimą, popieriniu rankšluosčiu yra nuvalomi pusketės formos likučiai nuo elektrodo stiklinės membranos. Ji nuplaunama acetonu, išgrynintu vandeniu ir nusausinama popieriniu rankšluosčiu. pH vertinimas pradamas matuoti praėjus 1, 2, 3, 4 savaitėms po pusiau kietos farmacinės formos pagaminimo. Matavimas vyksta kas savaitę. Pusiau kietos farmacinės formos laikomos tik kambario temperatūroje, toje pačioje patalpoje. Visų pagamintų puskiečių farmacinių formų reikšmės matuotos po tris kartus ir išvedus vidurkį. Galutiniai rezultatai pateikiami suapvalinus gautus rezultatus ir juos pateikus grafiškai. Atliekama statistinė analizė.

2.11. Statistinė analizė

Naudojant Microsoft Office Excel 2016 programinę įrangą susisteminami tyrimo duomenys ir išvedami gautų rezultatų aritmetiniai vidurkiai. Statistinė analizė atlikta naudojant

Python 3.12.3 programinę įrangą. Siekiant įvertinti gautų rezultatų priklausomybę taikomas Spearman koreliacijos koeficientas. Nustatyti duomenų pasiskirstymą naudojamas Shapiro – Wilk metodas. Norint palyginti duomenis ir nustatyti statistinį reikšmingumą naudojamas Kruskal – Wallis metodas. Gauti rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, jei $p > 0,05$.

3. REZULTATAI

3.1. Saldymedžio šaknies ekstraktų palyginimas

Džiovintos saldymedžio šaknies glicerolinis – vandeninis ekstraktas yra tamsiai rudos spalvos. Neskaidrus. Malonaus riešutinio kvapo, kuris primena džiovintų aguonų sėklų aromata. Užteptas ant odos susigeria, tačiau palieka lipnumo jausmą.

Ekstraktas, kuriame buvo naudotas etanolio ir vandens mišinys, santykiu 10 : 90, buvo gintarinės spalvos, šviesiausias iš trijų alkoholinių ekstraktų. Skaidrus, nesimato nuosėdų. Kvapas silpnas, primena džiovintų aguonų sėklų kvapą, alkoholio kvapo nesijaučia.

Ekstraktas su 30 : 70 etanolio bei vandens tirpikliu buvo sodrios gintarinės spalvos. Skaidrus, nesimato nuosėdų. Kvapas labai stiprus, primena džiovintų aguonų sėklų aromata. Jaučiasi silpnas alkoholio kvapas.

Ekstraktas santykiu 50 : 50, kurį sudarė alkoholis ir vanduo, gavosi ryškios gintarinės spalvos, tamsiausias iš trijų etanolinių ekstraktų. Skaidrus, nesimato nuosėdų. Jaučiasi silpnas džiovintų aguonų sėklų aromatas, tačiau turi stiprų alkoholio kvapą. Etanolinių ekstraktų gamybos proceso momentas pavaizduotas 10 pav.



10 pav. Pirmoje nuotraukoje pavaizduotas mišinio kaitinimas ir maišymas ant magnetinės maišyklės. Antroje – filtravimas per popierinį filtrą.

Glicerolio ekstrakto buvo gauta, tik apie 100 ml. Didžioji dalis skysčio susigėrė į marlinį tvarstį ir filtravimo popierių, kurį reikėjo keisti keletą kartų. Dėl didelio reikalingo sausos medžiagos kiekio, ilgai trunkančio filtravimo, gauto mažo ekstrakto kiekio, šis ekstrahavimo metodas yra mažiau patrauklus lyginant su ekstrakto išgavimu naudojant etanolinį – vandeninį ekstrahentą. Gautų ekstraktų vaizdas pavaizduotas 11 pav.



11 pav. 1 – glicerolio ir vandens ekstraktas, 2 – etanolio ir vandens ekstraktas (10 : 90), 3 – etanolio ir vandens ekstraktas (30 : 70) , 4 – etanolio ir vandens ekstraktas (50 : 50)

3.2. Pusiau kietos farmacinės formos gamyba su glicerolio – vandens ekstraktu

Pagamintos 3 pusiau kietos farmacinės formos su glicerolio – vandens ekstraktu, kurių masė buvo po 25 g. Gamybos eiga nurodyta 2.4. skyriuje.

Atsižvelgiant į atopiškos odos problemas buvo nuspręsta gaminti kremus. Jose yra didesni kiekis riebalų lyginant su losjonai, tačiau mažesnis nei tepaluose. Kremai būna mažiau riebiūs ir labiau drėkinantys lyginant su tepalais. kremas yra didelio klampumo pusiau kietos emulsija, kuriose turėtų gali būti > 20 % skysčio (vandens, ekstrakto ir t.t.), < 50 % emolientų ir emulsiklių (54).

Kiekvieną kartą gaminant pusketę formą buvo naudojamas toks pat emulsiklių, riebalų ir vandenyje tirpių medžiagų kiekis, tačiau skirtingas vandens ir ekstrakto santykis. Dėl šios priežasties kiekvienam gaminiui buvo suteikti 3 skirtingi kodai. Jie žymimi raide G ir skaičiumi nuo 1 iki 3. G 1 gamininio sudėtyje yra 30 % ekstrakto ir 10 % vandens, G 2 – 20 % ekstrakto ir 20 % vandens, G 3 gaminyje buvo 10 % glicerolinio ekstrakto ir 30 % vandens. Visų naudotų medžiagų procentinis kiekis yra pateiktas 3 lentelėje.

Visos sukurtos pusiau kietos farmacinės formos buvo specifinio kvapo, gelsvos spalvos. Tirštos konsistencijos, nes užtepus ant piršto išsilaiko gaminio forma.

3 lentelė. Pagamintos pusiau kietos farmacinės formos su glicerolio – vandens ekstraktu ingredientų sudėtis išreikšta procentiškai.

| GAMINIO KODAS | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|--------------|--|
| | A fazė | | | | | | | B fazė | | | | C fazė | | |
| | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triglyceride | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Pantenolis | Konservantas | |
| G 1 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | 10 | 30 | 3 | 5 | 5 | 1 | |
| G 2 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | 20 | 20 | 3 | 5 | 5 | 1 | |
| G 3 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | 30 | 10 | 3 | 5 | 5 | 1 | |

G 1 pusiau kieta farmacinė forma, savo sudėtyje turi daugiausiai saldymedžio šaknies glicerolinio ekstrakto. Užtepus ant odos jaučiamas drėkinimo pojūtis, tačiau produktas nesusigeria, palieka lipnumo pojūtį. Plaštakos paviršiuje matosi labai stiprus blizgumas.

G 2 sumodeliuota farmacinės formos sudėtis, sudėtyje turi lygų vandens ir ekstrakto santykį. Užtepus ant odos jaučiasi didesnis drėkinimo pojūtis. Produktas sunkiai susigeria. Lieka lipnumo pojūtis. Matosi blizgesys ant plaštakos odos.

G 3 farmacinėje formoje buvo procentiškai didžiausias vandens kiekis ir mažiausias glicerolio – vandens ekstrakto kiekis. Užtepus ant odos buvo jaučiamas stipriausias drėkinimo pojūtis. Tačiau išliko blizgumas ir lipnumo pojūtis. Blizgumas ant odos pavaizduotas 12 pav..

Po visų pagamintų farmacinių formų reikėjo nusiplauti rankas dėl nedingstančio lipnumo pojūčio ir blizgumo. Atsižvelgiant į didelę glicerolio – vandens ekstrakto gamybos išėigą, jo naudojamą kiekį pusiau kietoje farmacinėje formulėje, paliekamus nemalonus pojūčius ant plaštakos, buvo nuspręsta nebetęsti eksperimentų su šiuo ekstraktu.



12 pav. Pavaizduotas likęs blizgumas odos paviršiuje po užteptos pusiau kietos farmacinės formos su džiovintos saldymedžio šaknies gliceroliniu – vandeniniu ekstraktu.

3.3. Pusiau kietos farmacinės formos gamyba su etanolio – vandens ekstraktu

Pagamintos 3 pusiau kietos farmacinės formos su etanolio – vandens ekstraktu, kurių masė buvo po 25 g. Gamybos eiga nurodyta 2.4. skyriuje. Kiekvieną kartą gaminant pusketę formą buvo naudojami tokie patys emulsiklių, riebalų ir vandenyje tirpių medžiagų kiekiai. Kiekvienoje pagamintoje pusketėje farmacinėje formoje alkoholinio ekstrakto yra po 40 %, 4 lentelė. Naudoti ekstraktai tarpusavyje skiriasi etanolio ir vandens santykiu. Dėl šios priežasties buvo suteikti gaminių identifikaciniai kodai:

- E 1 pusketėje farmacinėje formoje yra etanolio – vandens ekstrakto santykiu 10 : 90,
- E 2 – etanolio – vandens ekstraktas yra santykiu 30 : 70,
- E 3 – etanolio – vandens ekstraktas yra santykiu 50 : 50.

Visos pagamintos pusiau kietos farmacinės formos skyrėsi juslinėmis savybėmis. E 1 pusiau kieta farmacinė forma buvo gelsvos spalvos, turėjo specifinį kvapą. Alkoholio kvapo nesijautė. Skysčiausias lyginant su E 2 ir E 3. Maloniai sklaidosi ant odos ir jaučiasi stiprus drėkinimo pojūtis. Farmacinę formą užtepus ant plaštakos, po 10 min lieka riebalinės plėvelės pojūtis. Oda šiek tiek blizga.

E 2 –gelsvos spalvos. Galima užuosti labai silpną alkoholio kvapą. Užtepus ant odos gaminys maloniai sklaidosi ir jaučiasi drėkinimo pojūtis. Farmacinę formą užtepus ant plaštakos, ji susigeria 6 – 10 min bėgyje. Oda blizga minimaliai.

E 3 – gelsvos spalvos. Jaučiamas labai stiprus alkoholio kvapas. Klampios konsistencijos, maloniai tepasi ant odos. Susigeria greičiausiai lyginant su E 1 ir E 2. Oda blizga minimaliai. Jaučiamas mažiausias drėkinimo pojūtis lyginant su E 1 ir E 2.

4 lentelė. Pagamintos pusiau kietos farmacinės formos sudėtis išreikšta procentiškai su etanolio – vandens ekstraktu.

| GAMINIO KODAS | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|--------------|--|
| | A fazė | | | | | | | B fazė | | | | C fazė | | |
| | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 | Caprylic Capric | Sviestmedžio | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Pantenolis | Konservantas | |
| E 1 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 40 | 3 | 5 | 5 | 1 | |
| E 2 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 40 | 3 | 5 | 5 | 1 | |
| E 3 | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 40 | 3 | 5 | 5 | 1 | |

3.4. Pusiau kietos farmacinės formos pasirinkimas.

Lyginant pagamintas 6 farmacines formas su skirtingais ekstraktais (G 1, G 2, G 3, E 1, E 2, E 3) tarpusavyje, geriausiomis juslinėmis savybėmis pasižymėjo E 2 gaminys. Jis gerai susigėrė 5 – 10 min laikotarpyje, paliko mažą riebumo pojūtį lyginant su kitomis sukurtomis puskietais farmacinėmis formomis. Suteikė drėkinimo pojūtį. Tačiau buvo keletas neigiamų požymių, tokių kaip: silpnas alkoholio kvapas, liekantis mažas riebalų plėvelės pojūtis. Produktas turėtų pasižymėti dar geresnėmis drėkinimo savybėmis ir greičiau susigerti.

Nuspręsta toliau tobulinti E 2 farmacinę formą iki kol bus pasiektas optimalus variantas vertinant organoleptiškai.

3.5. E 2 pusiau kietos farmacinės formos su pasirinktu ekstraktu sudėties tobulinimas.

Sumodeliuota 12 skirtingų pusiau kietų farmacinių formų, kurios gamintos tobulinant E 2. puskietę formą. Naudoti skirtingi emulsiklių, riebalų, ekstrakto ir vandens santykiai iki tol, kol gautas geriausiomis organoleptinėmis savybėmis pasižymintis gaminys. Gamybos eiga nurodyta 2.4. skyriuje. Beveik visuose gaminiuose, išskyrus E 6 ir E 7, yra naudotas Ekokonservantas ®. Ekokonservanto ® naudota 1 %, o konservanto Leucidal SF MAX ® – 4 % atsižvelginat į visą gaminio masę. Pusiau kietos farmacinės formos kodas, kiekviena naudota medžiaga ir jos procentinis kiekis yra nurodytas 5 lentelėje.

5 lentelė. Pagamintose pusiau kietos farmacinės formos sudėtis, išreikšta procentiškai, su etanolio – vandens ekstraktu nuo E 2 iki E 13

| | | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|-----------|------------|--------------|--|
| | | A fazė | | | | | | | B fazė | | | | | | | C fazė | |
| GAMINIO KODAS | | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triglyceride | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Glicerolis | Trehalozė | Pantenolis | Konservantas | |
| E 2 | | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 40 | 3 | 5 | - | - | 5 | 1 | |
| E 3 | | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 6 | - | 38 | 3 | 5 | - | - | 5 | 1 | |
| E 4 | | 10 | 7 | 12 | 6 | 2 | 6 | 6 | - | 34 | 3 | 5 | 1 | - | 5 | 1 | |
| E 5 | | 10 | 7 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 38 | 2 | 5 | 1 | - | 5 | 1 | |
| E 6 | | 8 | 4 | 10 | 6 | 2 | 6 | 4 | 18 | 20 | 1 | 5 | 2 | 5 | 5 | 4 | |
| E 7 | | 8 | 6,5 | 10 | 5 | 1,5 | 7,5 | 2,5 | 18 | 20 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 4 | |
| E 8 | | 8 | 9,5 | 8 | 6 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 14 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 | |
| E 9 | | 8 | 9,5 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 18 | 20 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 | |
| E 10 | | 6,5 | 9 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 22 | 18 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 | |
| E 11 | | 6,5 | 7 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 | |
| E 12 | | 6,5 | 9 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 22 | 19 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 1 | |
| E 13 | | 7,5 | 7 | 7 | 5,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 1 | |

3.5.1. Nuo E 2 iki E 5 puskiečių farmacinių formų sudėties tobulinimas.

Nustatyta, kad ypatingai svarbi naudojama emulsiklio koncentracija gaminyje, nes tai yra vienas iš pagrindinių veiksnių, kuris turi įtakos ilgalaikiui emulsijos stabilumui (55). Gaminant farmacinės formas nuo E 2 iki E 5 buvo siekiama nustatyti tinkamą emulsiklių, riebalų ir ekstrakto santykį.

Gaminiai buvo gelsvos spalvos. Labai klampūs, nors tepant ant odos maloniai išsisklaidydavo. Palikdavo riebią plėvelę, kuri sunkiai susigerdavo. Kuriant odos priemones, kurios skirtos sausai odai yra ypatingai svarbu, kad būtų ne tik drėkinančių, tačiau ir okliuzinėmis savybėmis pasižyminčių medžiagų. Okliuzinės medžiagos dažnai palieka riebumo jausmą ant odos, nes sudaro plėvelės sluoksnį, kuris mažina vandens išgaravimą į aplinką. Tokiu būdu sausa oda būna ilgesnį laiką drėkinama (56). Tačiau remiantis kitu literatūriniu šaltiniu, liekantis riebios plėvelės pojūtis ant odos yra vienas pagrindinių veiksnių, kodėl sausą odą turintys žmonės rečiau naudoja maitinančias odos priemones (53). Okliuzinių medžiagų riebumo pojūtį galima reguliuoti jas maišant įvairiais santykiais su emulsikliais ir randant optimalų variantą (56). Nuspręsta reguliuoti klampumą bei riebumo pojūtį mažinant emulsiklių ir riebalų kiekį gaminiuose. Pusiau kietų farmacinių formų, nuo E 2 iki E 5 naudotos medžiagos ir jų procentiniai kiekiai nurodyti 6 lentelėje.

6 lentelė. Pagamintose pusiau kietos farmacinės formos sudėtis išreikšta procentiškai su etanolio – vandens ekstraktu nuo E 2 iki E 5.

| | | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|-----------|------------|--------------|
| | | A fazė | | | | | | B fazė | | | | | | C fazė | | |
| | | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triglyceride | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Glicerolis | Trehalozė | Pantenolis | Konservantas |
| GAMINIO KODAS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E 2 | | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 40 | 3 | 5 | - | - | 5 | 1 |
| E 3 | | 8 | 8 | 12 | 6 | 2 | 6 | 6 | - | 38 | 3 | 5 | - | - | 5 | 1 |
| E 4 | | 10 | 7 | 12 | 6 | 2 | 6 | 6 | - | 34 | 3 | 5 | 1 | - | 5 | 1 |
| E 5 | | 10 | 7 | 12 | 6 | 2 | 6 | 4 | - | 38 | 2 | 5 | 1 | - | 5 | 1 |

Visuose gaminiuose naudojamas sorbitolis. Šis ingredientas gali keisti produkto klampą ir suteikti jam norimą tekstūrą (54). E 2 ir E 3 gaminiuose nėra glicerolio. Jį įtraukus į E 4 ir E 5 puskiečių formų sudėtį, buvo padidintas drėgmės pojūtis odoje.

Tarpusavyje lyginant pusketes formas nuo E 2 iki E 5, geriausia gaminio konsistencija buvo, kai naudojamo ekstrakto sudėtyje yra 38 %.

Visuose gaminiuose nuo E 2 iki E 5 yra naudojamas tik etanolinis – vandeninis saldymedžio šaknies ekstraktas (santykiu 30 : 70). Pagamintose pusketėse farmacinėse formose jaučiamas labai silpnas alkoholio kvapas, kuris greitai išsisklaido. Todėl nuspręsta pabandyti ekstraktą skiesti su išgrynintu vandeniu.

3.5.2. Nuo E 6 iki E 9 pusiau kietų farmacinių formų sudėties tobulinimas.

Pusketės farmacinės formos nuo E 6 iki E 9 buvo gelsvos spalvos. Nebeturėjo alkoholio kvapo. Lyginant su anksčiau pagamintomis pusketėmis formomis (nuo E 2 iki E 5), šios buvo mažiau klampios, turėjo mažesnę riebumo pojūtį užtepus ant odos, pasižymėjo geresniu drėkinančiu pojūčiu.

Gaminyje E 6 buvo ženkliai sumažintas bendras naudojamų emulsiklių procentinis santykis lyginant su E 5, gaminys gavosi skystas. Gaminiuose nuo E 7 iki E 9 emulsiklių kiekis buvo šiek tiek padidintas lyginant su E 6.

Sumažinus kakavos sviesto sudėtyje procentinę santykį iki 2, 5 % ir padidinus simondsijų aliejaus procentinį kiekį iki 7, 5 %, buvo sumažintas riebalinės plėvelės pojūtis ant odos ir pagreitintas riebalų susigėrimas į odą. Pusketėse farmacinėse formose E 8 ir E 9 naudoti sviesmedžio, kokosų, simondsijų, kakavos sviestų procentiniai santykiai sudėtyse, 7 lentelė, turėjo geriausias į odą susigeriančias, ją maitinančias bei mažiausią paliekantį riebumo pojūtį po užtepimo. Nuspręsta, kad naudojamas riebalų santykis tolesniame tyrime turėtų išlikti panašus.

Nuo E 6 iki E 9 yra naudojama papildoma drėkinanti medžiaga – trehalozė. Jos procentinis kiekis gaminyje svyruoja nuo 4 % iki 5 %. Lyginant su modeliuotais gaminiais, kuriuose nėra šios medžiagos (nuo E 2 iki E 5), buvo jaučiamas daug kartų didesnis drėgmės pojūtis odoje.

Modeliuojant pusketes farmacines formas nuo E 7 iki E 9, jų sudėtyje buvo naudojama 2 % sorbitolio ir 1 % glicerolio. Visų trijų išvardintų medžiagų procentiniai kiekiai, užtikrino labai geras drėkinamąsias savybes. Nuspręsta toliau šias medžiagas naudoti tik šiais santykiais.

Pusiau kietose farmacinėse formose (nuo E 6 iki E 9), saldymedžio šaknies etanolinis – vandeninis ekstraktas (santykiu 30 : 70) yra papildomai skiedžiamas su vandeniu. Rezultate buvo

pagerintas pusketės formos susigėrimas į odą. Taip pat dingo alkoholio kvapas. Geriausiai kvapo bei susigėrimo rezultatus turėdavo tos pusiau kietos farmacinės formos, kuriuose vandens buvo daugiau nei ekstrakto.

Pusketėse formose, kuriuose pH yra nuo 5 iki 8, tokia terpė yra laikoma labai palankia mikroorganizmų dauginimuisi (57). Dėl šios priežasties turi būti saugomasi nuo mikrobinio užterštumo. Europos sąjungoje daugumoje kosmetikos produktų rekomenduojamas konservanto naudojimas. Išskiriami natūralios kilmės konservantai, tokie kaip augaliniai ekstraktai, eteriniai aliejai ir kt. Jie, priklausomai nuo kilmės, dažnai yra geriau toleruojami užtepus ant odo lyginant su sintetiniais. Tačiau pastebėtas ne toks geras efektyvumas lyginant su sintetiniais (57). E 6 ir E 7 gaminiuose buvo bandomas kitas natūralus konservantas, kuris gaunamas fermentuojant pieno rūgšties bakterijas. Pagal gamintojo nurodymus, norint užtikrinti maksimalų konservanto poveikį, jo reikia naudoti 4 %. Dedant nurodytą konservanto kiekį, gaminys labai suskystėdavo, todėl buvo nuspręsta atsisakyti šios priemonės.

Pusiau kietų farmacinių formų, nuo E 6 iki E 9, naudotos medžiagos ir jų procentiniai kiekiai nurodyti 7 lentelėje.

7 lentelė. Pagamintose pusiau kietos farmacinės formos sudėtis išreikšta procentiškai su etanolio – vandens ekstraktu nuo E 6 iki E 9.

| | | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|------------|------------|--------------|
| | | A fazė | | | | | | B fazė | | | | | | C fazė | | |
| | | Cetomacrogol 1000 | Ermulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triglyceride | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Glicerolis | Trechalozė | Pantenolis | Konservantas |
| GAMINIO KODAS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E 6 | | 8 | 4 | 10 | 6 | 2 | 6 | 4 | 18 | 20 | 1 | 5 | 2 | 5 | 5 | 4 |
| E 7 | | 8 | 6,5 | 10 | 5 | 1,5 | 7,5 | 2,5 | 18 | 20 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 4 |
| E 8 | | 8 | 9,5 | 8 | 6 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 14 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 |
| E 9 | | 8 | 9,5 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 18 | 20 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 |

3.5.3. Nuo E 10 iki E 13 pusiau kietų farmacinių formų sudėties tobulinimas.

Puskietės farmacinės formos nuo E 10 iki E 13 yra gelsvos spalvos, turi geriausias drėkinančias, maitinančias savybes, taip pat greičiausiai susigeria į odą bei palieką mažiausią riebumo jausmą lyginant su anksčiau pagamintomis pusiau kietomis farmacinėmis formomis (nuo E 2 iki E 9). Pusiau kietų farmacinių formų, nuo E 10 iki E 13, naudotos medžiagos ir jų procentiniai kiekiai nurodyti 8 lentelėje.

8 lentelė. Pagamintose pusiau kietos farmacinės formos sudėtis išreikšta procentiškai su etanolio – vandens ekstraktu nuo E 10 iki E 13.

| | | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|-----------|------------|--------------|
| | | A fazė | | | | | | B fazė | | | | | | C fazė | | |
| | | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triacetate | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Glicerolis | Trehalozė | Pantenolis | Konservantas |
| GAMINIO KODAS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E 10 | | 6,5 | 9 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 22 | 18 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 |
| E 11 | | 6,5 | 7 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 5 | 5 | 1 |
| E 12 | | 6,5 | 9 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 22 | 19 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 1 |
| E 13 | | 7,5 | 7 | 7 | 5,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 4 | 5 | 1 |

Gaminiuose nuo E 10 iki E 13 dar yra mažinamas emulsiklių kiekis lyginant su gaminiais nuo E, 6 iki E 9. Keičiant Cetomacrogol 1000[®] ir Emulpharma 1000 New[®] emulsiklių kiekius, labai keičiasi gaminio susigėrimo į odą savybės. Gaminys geriau susigeria bei palieka malonesnį pojūtį ant odos, kai šių emulsiklių naudojamas santykis yra labai panašus, t. y. apie 0, 5 %. Modeliuojamose gaminiuose, pastebėta, jog tinkamiausias kaprilo triglicerido kiekis yra 7 %. Keičiant šios medžiagos procentinį kiekį sudėtyje labai kisdavo gaminio liekantis riebumo pojūtis.

Rastas optimalus naudojamų riebalų procentiniai santykiai: kakavos sviesto 2, 5 %, simondsijų aliejaus 7, 5 %, kokosų sviesto 2 % ir sviestmedžio sviesto nuo 6, 5 % iki 5, 5 %.

Saldymedžio šaknies etanolinis – vandeninis ekstraktas (santykiu 30 : 70) yra papildomai skiedžiamas su vandeniu. Gaminiuose nuo E 10 iki E 13 vandens kiekis visada didesnis

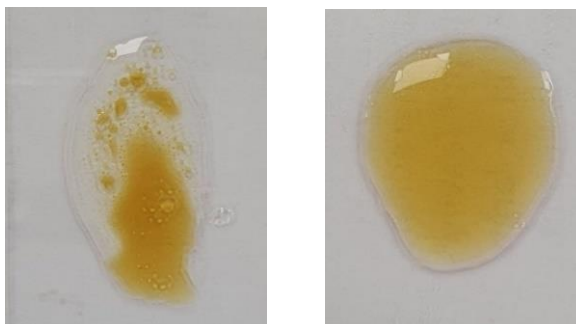
bent 3 % nei naudojamo ekstrakto. Taip yra maksimaliai sumažinama alkoholio kvapo tikimybė bei pagerinamas drėkinimo pojūtis odoje.

Gaminiuose nuo E 12 iki E 13 sumažinamas trechalozės kiekis iki 4 %.

3.6. Sukurtų pusiau kietos farmacinių formų tipų nustatymo rezultatai

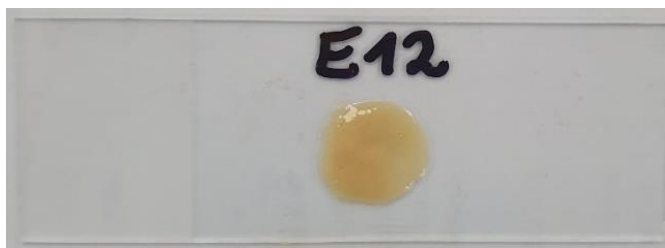
Šiame magistro darbe buvo siekiama sukurti kuo priimtinesnes pusiau kietos farmacinės formas, kurios tiktų sausą odą turintiems žmonėms. Puskietės formos gali būti vandens aliejuje (v/a) arba aliejaus vandenyje (a/v) tipo emulsijos (58). Vandens aliejuje (v/a) tipo emulsijos turėtų būti geresnis pasirinkimas tiems, kurie turi labai sausą odą, nes jos yra lipofilinės, todėl sulaikomas vandens garavimas iš odoje esančių ląstelių ir taip geriau išlaikomas drėgmės kiekis epidermyje (28). V/a tipo emulsijos yra gerokai riebesnės nei a/v. Labai sausos odos epidermis būna pažeistas ir jame būna mažesnis lipidų kiekis, todėl riebalai esantys v/a emulsijose geriau prasiskverbia pro raginį sluoksnį (28,58). Ezzo (2017) publikuotame straipsnyje teigiama, kad atopinį dermatitą turintys pacientai, kurie naudoja puskietę formą paliekančią stiprų riebumo, plėvelės pojūtį ant odos – gali trukdyti laikytis šios ligos prevencijos, t. y. pacientai nustos kiekvieną dieną tepti maitinančias ir drėkinančias odos priemones (53). Dėl šios priežasties a/v tipo emulsijos yra priimtinesnis variantas. Jos yra mažiau riebios, greičiau absorbuojasi ir turi daugiau vandens lyginant su v/a tipo emulsijomis. Sukelia vėsinimo pojūtį bei geriau malšina niežulį (53,58).

Siekiant nustatyti pagamintų puskiečių formų tipą, naudojami tirpūs vandenyje maistiniai dažai. Ant dviejų skirtingų objektinių stiklelių buvo užlašintas aliejus ir vanduo. Šalia jų užlašintas panašaus dydžio dažų lašas. Viską sumaišius buvo matyti, kad dažai aliejuje pasklinda netolygiai, nesimaišo. Vandenyje dažai tolygiai susimaišo į vienspalvį lašelį, 13 pav.



13 pav. Pirmoje nuotraukoje pavaizduoti vandenyje tirpūs dažai, kurie nesimaišo su aliejumi. Antroje – dažai pasklidę ir susimaišę vandenyje.

Visos pagamintos pusketės formos susimaišė su vandenyje tirpiais dažais, todėl visoms buvo nustatytas a/v tipas.



14 pav. Pavaizduota susimaišiusi pusiau kieta farmacinė forma su vandenyje tirpiais dažais.

3.7. Stabilumo tyrimo rezultatai

Puskiečių farmacinių formų stabilumą galima apibūdinti, kaip tinkamumo laiką, kai gaminys turi išlaikyti tokias pačias jam būdingas charakteristikas ir savybes nustatytame laiko periode ir laikymo sąlygose (56). Nozaki (2017) išskiria du pagrindinius emulsijų nestabilumo požymius: kai emulsija išsisluoksniuoja (atsiskiria vandeninė ir aliejinė fazės) dėl veikiančių skirtingų išorinių jėgų, pvz. centrifugavimo metu, ir dėl emulsijoje esančių skirtingų skysčių tankių, kai vizualiai matoma, jog didesnį tankį turintis skystis nusėda į dugną, o viršuje lieka mažesnio tankio skystis. (59).

3.7.1. Vizualus stabilumo tyrimas:

Gaminio stabilumo tyrimo įprastas atlikimo laikas yra vieneri metai, kurių metu yra imituojami įvairūs veiksniai, kurie gali sukelti puskiečių formų nestabilumo požymius. Pramonėje trumpiausias stabilumo tyrimas būna atliekamas per 10 savaičių (56). Dėl žaliavų tiekimo sutrikimų, šiame darbe stabilumas buvo vertintas tik 4 savaites. Tirta 12-os sumodeliuotų pusiau kietų farmacinių formų, kurios buvo pažymėtos kodais nuo E 2 iki E 13. Tyrimas pradėtas praėjus 1 sav. po pagaminimo. Visą stebėjimo laikotarpį jos laikytos patalpoje, kurioje temperatūra svyravo nuo 20 °C iki 22 °C, drėgnumas buvo nuo 28 % iki 31 %. Tyrimo eiga pateikta 2.7. skyriuje.

Po pirmos, antros, trečios ir ketvirtos savaitės, nei vienoje puskietyje farmacinėje formoje vizualiai nebuvo pastebėtas aliejinės ir vandeninės fazės atsiskyrimas. Farmacinės formos išliko stabilios visą tyrimo laikotarpį.



15 pav. Pusiau kietos farmacinės formos praėjus 5 savaitėms nuo pagaminimo, kuriose vizualiai nesimato fazių atsiskyrimo.

3.7.2. Kinetinio stabilumo tyrimo rezultatai

A/v tipo emulsijos yra labiau nestabilios lyginant su v/a tipu. Emulsijos yra nestabilios, todėl ypač svarbu tirti kaip kinta emulsijos savybės per tam tikrą laiko tarpą. Kinetinio stabilumo testas leidžia greičiau išsiaiškinti nestabilias puskietes formas.(55). Buvo siekiama sukelti dispersinių fazių išsiskyrimą dirbtinėmis sąlygomis, t. y. naudojantis centrifuga. Tyrimas atliktas pagal 2.8 skyriuje aprašytą metodiką. Dėl žaliavų tiekimo sutrikimų, tyrimo laikotarpis – 1, 2, 3, 4 savaitę nuo pagaminimo datos. Naudojantis centrifuga tirta 12 skirtingų (nuo E 2 iki E 13) pusiau kietų farmacinių formų. Tiriamoji medžiaga po 5 g buvo sudėta į skirtingus centrifugos mėgintuvėlius. Jie sandariai uždaryti sudėti į centrifugos sukimo būgną.

Visi mėginiai išliko stabilūs įjungus centrifugos 3000 aps./min režimą. Naudojantis 6000 aps./min režimu, E 6 puskietyje farmacinėje formoje, atsiskyrė aliejinė ir vandeninė fazės, pav 16.

Visos kitos pusiau kietos farmacinės formos išliko stabilios, todėl buvo padidintas centrifugos apsisukimo režimas iki 9000 aps./min. Jie visi išliko stabilūs ir po šio režimo. Remiantis Akbari et al tyrimu nustatyta, kad emulsijos nestabilumas yra susijęs su daugeliu faktorių, tokių kaip: emulsiklių procentinis kiekis gaminyje, emulsijos maišymo greitis, temperatūra ir t.t. (55) E 6 puskietyje farmacinėje formoje, galimas fazių atsiskyrimas galėjo įvykti dėl naudojamo Leucidal SF MAX[®] konservanto, nes jis buvo vandeninės konsistencijos ir jo į gaminį reikėjo dėti didelį procentinį kiekį (4 %), lyginant su kitu konservantu (dėta 1 %).

Remiantis literatūros šaltiniais ir tuo, jog visos kitos pusketės formos išliko stabilios, tikėtina, kad E 6 gaminyje buvo per mažas emulsiklių procentinis kiekis.



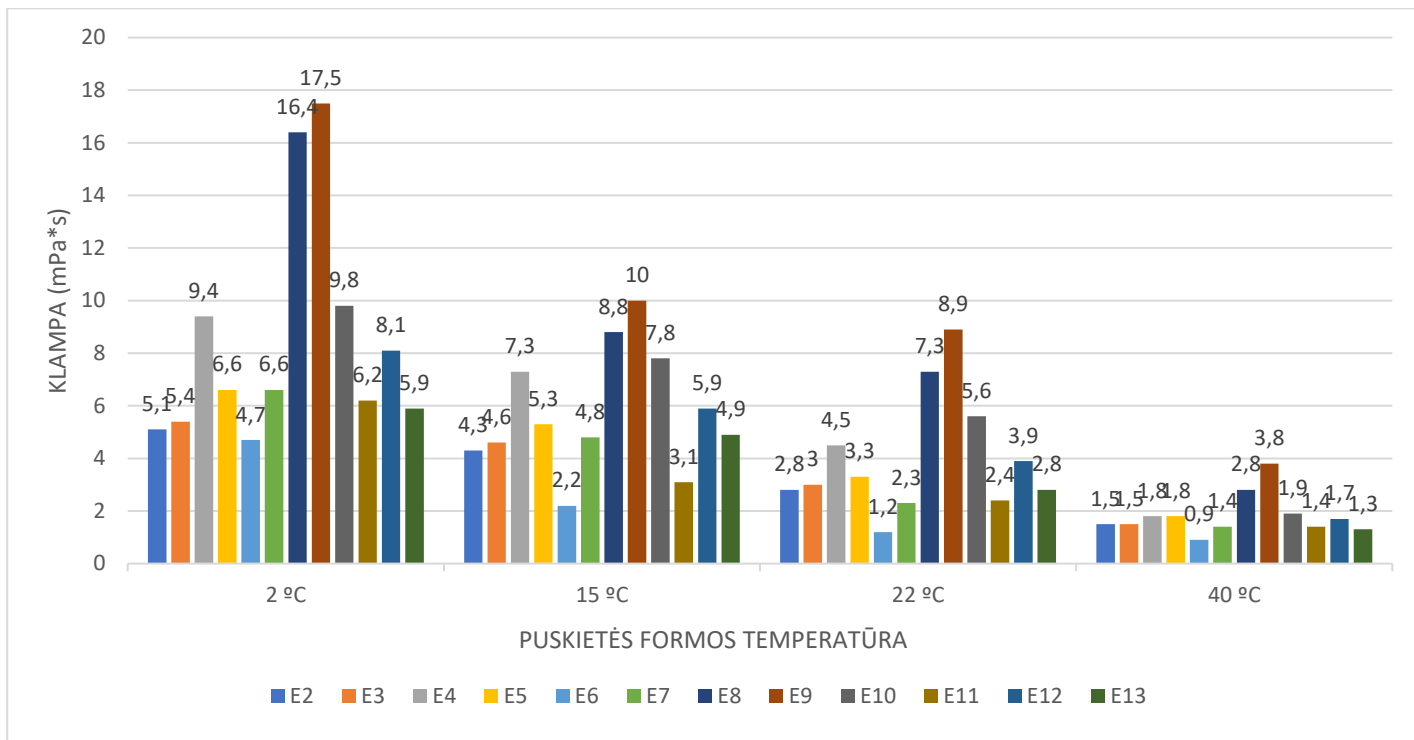
16 pav. Kairėje pusėje pavaizduota stabili pusiau kieta farmacinė forma. Dešinėje – išsiskyrusios aliejinė ir vandeninė fazės E 6 pusketėje farmacinėje formoje.

3.8. Klamos nustatymo rezultatai

Klamos rezultatams gali turėti įtakos naudojamas skysčių kiekis, emulsiklių ir riebalų procentinis kiekis. Klampa didėja sumažinant temperatūrą ir atvirkščiai (53). Dėl šios priežasties ypač svarbu ištirti, kokiomis temperatūros sąlygomis gali būti laikomas ar transportuojamas sukurtas gaminy.

Visų pusiau kietų farmacinių formų dinaminė klampa buvo išmatuota pagal 2. 9 skyriuje aprašytą metodiką. Dažniausiai temperatūros įtaka pusketėms formos yra matuojama, kai gaminių temperatūra siekia nuo 2 ar 4°C iki 50°C temperatūros(56). Tyrimas vyko kai produktai buvo 2°C, 15°C, 22°C ir 40°C temperatūros. Rezultatai grafiškai pavaizduoti 17 pav.

Didžiausią klampą turėjo iš eilės E 8, E 9 ir E 10 sumodeliuoti produktai nepriklausomai nuo temperatūros. Temperatūrai kylant visų gaminių klamos mažėja, o temperatūrai žemėjant klampa didėja ($p < 0,05$). Lyginant tarpusavyje, E 9 pusketė forma pasižymėjo didžiausia vidutine klampa, kuri 2 °C temperatūroje buvo 17, 5 mPa*s, 15 °C – 10 mPa*s, 22 °C temperatūroje siekė 8, 9 mPa*s ir 40 °C buvo 3, 8 mPa*s. E 8 pagaminta formulotė 2 °C temperatūroje buvo 16, 4 mPa*s, 15 °C – 8, 8 mPa*s, 22 °C – 7, 3 mPa*s ir 40 °C siekė 2, 8 mPa*s. Mažiausia vidutinė klampa nustatyta E 6, E 7 ir E 11 pusketėse farmacinėse formose.



17 pav. Klamos nustatymo rezultatai pusiau kietose farmacinėse formose (nuo E 2 iki E 13) skirtingomis temperatūromis.

Vandens, saldymedžio šaknies ekstrakto, riebalų procentinių kiekių duomenys neatitiko normaliojo skirstinio, o emulsiklių procentinio kiekio duomenys – normalusis skirstinys. Visiems skaičiavimams naudojamas Spearman koreliacijos testas, nes duomenys yra nepriklausomi.

Analizuojant vandens procentinio kiekio ir klamos koreliaciją, kai temperatūra buvo: 2 °C, 15 °C, 22 °C ir 40 °C, gauti atitinkami duomenys: $r = -0,06$, $r = 0,06$, $r = 0,00$ ir $r = 0,00$. Visos fiksuotos koreliacijos yra labai artimos 0, tai rodo, jog sudėtyje esantis vandens procentinis kiekis puskietyje formoje neturi įtakos klampai.

Išanalizavus saldymedžio šaknies ekstrakto procentinius kiekius ir gautus klamos matavimo rezultatus, kai sumodeliuotų puskietyčių farmacinių formų temperatūra siekė 2 °C temperatūrą, nustatyta, jog ekstrakto kiekio ir klamos $r = -0,48$. Užfiksavus klamos rezultatus prie 15 °C temperatūros $r = -0,32$. Abi koreliacijos yra neigiamos, t. y. didėjant ekstrakto kiekiui puskietyje formoje, klampa mažėja. 22 °C temperatūroje nustatyta $r = -0,25$, o 40 °C temperatūroje $r = -0,15$. Šie du rezultatai yra labai silpnai neigiamos priklausomybės, todėl puskietyse formose didėjantis ekstrakto kiekis nebeturi įtakos klamos mažėjimui. Galima padaryti išvadą, kad didėjant temperatūrai ekstrakto įtaka klampai mažėja.

Išanalizavus riebalų procentinį ir klampos matavimo rezultatus, kai sumodeliuotos pusketės formos buvo 2 °C temperatūros, nustatyta, kad riebalų kiekio ir klampos $r = -0,30$. Užfiksavus klampos rezultatus prie 15 °C temperatūros, $r = -0,20$. Abi koreliacijos yra neigiamos, t. y. didėjant riebalų procentiniam kiekiui pusketėje formoje, klampa mažėja. 22 °C temperatūroje $r = -0,09$, o 40 °C temperatūroje $r = -0,01$. Šie du rezultatai yra labai silpnai neigiamos priklausomybės, todėl pusketėse formose didėjantis riebalų procentinis kiekis nebeturi įtakos klampos mažėjimui. Aukštėjant temperatūrai riebalų procentinė kiekio įtaka klampai mažėja.

Užfiksavus emulsiklių procentinį kiekį ir klampos matavimo rezultatus, kai sumodeliuotas produktas buvo 2 °C temperatūros, emulsiklio kiekio ir klampos $r = 0,63$, esant 15 °C temperatūros $r = 0,77$, prie 22 °C užfiksuota $r = 0,83$ ir pusketėi formai esant 40 °C temperatūros $r = 0,87$. Visos fiksuotos koreliacijos yra stipriai teigiamos, t. y. didėjant emulsiklių procentiniam kiekiui pusketėje formoje, klampa didėja. Aukštėjant temperatūroms emulsiklių procentinė kiekio įtaka klampai didėja.

3.9. pH reikšmės nustatymas

Zainal et al. atliktame tyrime teigiama, kad sveikos odos pH svyruoja nuo 4,5 iki 6,0. Ant odos esanti rūgštinė terpė reikalinga palaikyti normalią nepatogeninių mikroorganizmų palankią terpę (60). Kai pH yra 0 – terpė laikoma labai rūgščia, pH – terpė neutrali, kai pH 14 – terpė labai šarminė (57). pH buvo 6,2 (57). Naudoto saldymedžio šaknies etanolio – vandens (30 : 70).

Tyrimas buvo atliktas pagal 2.10 skyriuje aprašytą metodiką. pH pradėtas matuoti praėjus 1 savaitei po farmacinės formos pagaminimo ir užtruko 4 savaites. Rezultatai buvo fiksuojami kas savaitę. Naudojantis pH – metru buvo ištirta 12 skirtingų (nuo E 2 iki E 13) pusiau kietų farmacinių formų.

Kiekvienas pusketės formos pH matavimas buvo kartotas po 3 kartus ir vedamas vidurkis. Šie rezultatai pateikti 10 lentelėje.

Dėl pH – metro daromos 0,1 paklaidos, visi gauti rezultatai buvo suapvalinti iki dešimtųjų dalių.

3.9.1. Gautų pH reikšmių rezultatų palyginimas nuo E 2 iki E 13

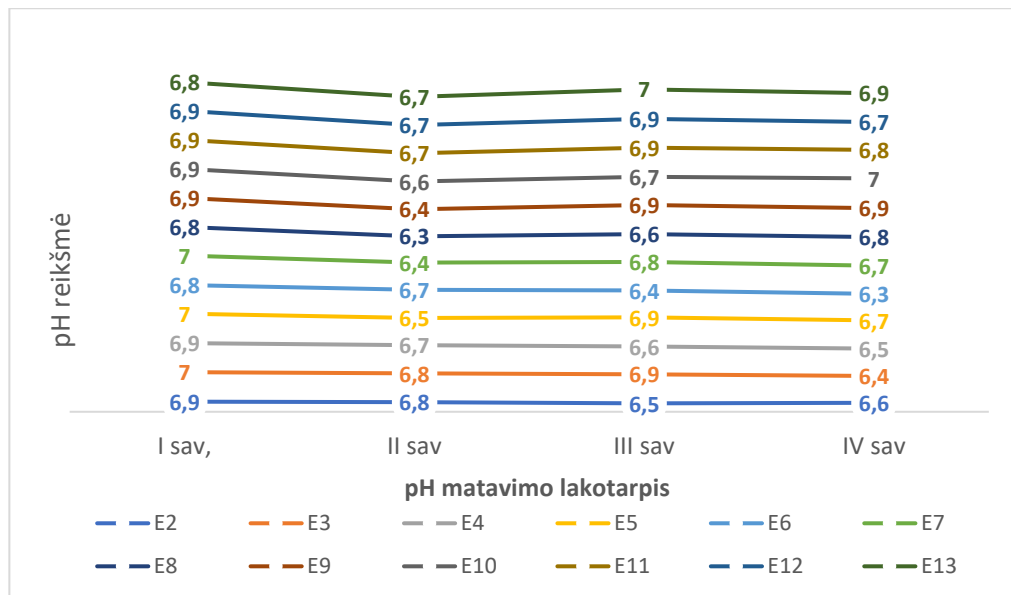
Lyginant pagamintų pusiau kietų farmacinių formų (nuo E 2 iki E 5) pH matavimo rezultatus, galima teigti, kad pirmąją savaitę visi gaminiai buvo labai artimi neutraliam pH 7. Trečioje savaitėje fiksuotas E 3 ir E 5 pH sumažėjimas ($p < 0,05$). Po 4 savaitių visos farmacinės formos parūgštėjo lyginant su pirmos savaitės rezultatais ($p < 0,05$), išskyrus E 8 ir E 9 – pH išliko toks pat ($p > 0,05$), o E 10 – pašarmėjo ($p < 0,05$).

Lyginant tarpusavyje E 6, E 7, E 8, E 9 pagamintas farmacinės formas, pirmąją savaitę visų pH buvo artimas 7. Trečioje savaitėje stebimas E 7 ir E 9 mėginių pH sumažėjimas ($p < 0,05$). Paskutinę savaitę, lyginant su pirma, E 6 ir E 7 pH buvo sumažėjęs ($p < 0,05$), o E 8 ir E 9 liko toks pat ($p > 0,05$), kaip stebėjimo pradžioje. Halla et al. straipsnyje atkreipiamas dėmesys į tai, kad jog a/v tipo emulsijos turi didesnę riziką mikrobiniam užterštumui lyginant su v/a emulsijomis dėl esančio didesnio vandens kiekio. Taip pat, kad naudojant vien natūralios kilmės konservantą, gaminys gali būti papildomai praskiedžiamas dėl ko gali kisti jo savybės. Natūralaus tipo konservantai gali prarasti savo antimikrobinį poveikį ir yra labai jautrūs pH terpės pokyčiams (57). E 6 ir E 7 pusketėse formose buvo naudotas natūralus konservantas. Tai gali būti priežastis dėl pH pokyčių po pirmos ir ketvirtos tyrimų savaitių.

Tarpusavyje lyginant pusketes farmacinės formas nuo E 10 iki E 13 visų pH vidutiniškai buvo apie 6,8 – 6,9. Ketvirtą matavimo savaitę, E 10 ir E 13 pH nežymiai pakilo atitinkamai iki 7 ir 6,9 ($p < 0,05$), E 11 pH nežymiai nukrito 9 ($p < 0,05$). Iš šių 4 puskiečių formų didžiausias pH skirtumas, lyginant su pirma savaitę, pastebėtas E 12 gaminyje, kurio pH nukrito nuo 6,9 iki 6,7.

Atsižvelgus į galimas matavimo paklaidas, lyginant visas tirtas pusiau kietas farmacinės formas, galime teigti, jog E 2, E 3, E 4, E 5, E 6, E 7, E 11, E 12 parūgštėjo lyginant su pirmaisiais gautais pH rezultatais ($p < 0,05$). Pusketės E 8 ir E 9 farmacinės formos paskutinio matavimo metu išliko tokio paties pH kaip ir bandymų pradžioje ($p > 0,05$). E 10 ir E 13 nežymiai pašarmėjo lyginant su pirmaisiais rezultatais ($p < 0,05$).

Visi suapvalinti pH rezultatų vidurkiai pavaizduoti 18 pav.



18 pav. Puskiečių farmacinių formų pH reikšmės nustatymo rezultatai nuo E 2 iki E 13

3.9.2. Puskiečių farmacinių formų pH reikšmių rezultatų koreliacijos analizė

Duomenų ryšiui tarpusavyje nustatyti buvo naudota Spearman koreliacijos testas, nes duomenys yra nepriklausomi ir nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį.

Skaičiuojant vandens kiekio ir pH koreliaciją buvo nenaudojami duomenys nuo E 2 iki E 5 puskiečių farmacinių formų, nes jose naudotas ekstraktas be papildomo vandens. Išanalizavus I-os savaitės pH matavimo rezultatus, matyti, jog vandens kiekio ir pH koreliacija yra lygi -0,38. Rezultatas yra silpnai neigiamai priklausomas, t. y. didėjant vandens kiekiui gaminiuose juose pH mažėja. II-oje, III-oje ir IV-oje savaitėje koreliacijos užfiksuotos vienodos – 0,26. Rezultatai yra silpnai teigiamai priklausomi, t. y. didėjant vandens kiekiui gaminiuose – juose pH aukštėja po 2, 3, ir 4 savaitių.

Skaičiuojant saldymedžio šaknies etanolio – vandens ekstrakto ir pH koreliaciją buvo naudojami visi duomenys. Išanalizavus I-os savaitės pH matavimo rezultatus, matyti, jog ekstrakto kiekio ir pH koreliacija yra lygi 0,42. II-oje savaitėje ji nežymiai skiriasi ir sudaro 0,45. Abi koreliacijos yra teigiamos, t. y. didėjant ekstrakto kiekiui pusketėje formoje – pH didės. III-oje savaitėje koreliacija nustatyta -0,10. Ji yra labai silpnai neigiama priklausomybė, todėl pusketėse formose didėjantis ekstrakto kiekis nebeturi įtakos pH. IV-oje savaitėje fiksuota sumažėjusi koreliacija iki -0,58. Ji yra stipriai neigiama priklausomybė, todėl didėjant ekstrakto kiekiui pusketėse formose jose mažėja pH.

3.10. Respondentų apklausos apie organoleptines savybes rezultatai

3.10.1. Respondentų bandytos A ir B pusketės formos

Tyrimo metu dalyviai turėjo išbandyti A ir B pusketes farmacines formas. Respondentai nebuvo informuoti apie tikslią gaminio procentinę sudėtį.

A gaminyje buvo E 11 identifikacinį kodą turinti pusketė forma. B gaminyje buvo E 13 identifikacinį kodą turinti pusketė forma.

Abiejose gaminiuose buvo naudojamas identiškasis vandens ir ekstrakto santykis. Naudoti tokie patys emulsiklio Emulpharma 1000 New[®]. kaprilo triglicerido, kokosų, simondsijų, kakavos aliejų, sorbitolio, šlapalo, glicerolio, pantenolio, konservanto kiekiai.

A gaminyje 1 % mažiau emulsiklio Cetomacrogol 1000[®], 1 % daugiau sviestmedžio sviesto ir 1 % mažiau trechalozės.

A ir B puskiečių farmacinių formų sudėtis pavaizduota 9 lentelėje.

9 lentelė. A ir B puskiečių farmacinių formų procentinės sudėties. Raudonai paryškinti sudėčių skirtumai.

| | | NAUDOTA MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS (%) | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------|------------|------------|----------|------------|------------|------------|--------------|
| | | A fazė | | | | | | B fazė | | | | | | C fazė | | |
| | | Cetomacrogol 1000 | Emulpharma 1000 New | Caprylic Capric Triolceride | Sviestmedžio sviestas | Kokosų sviestas | Simondsijų aliejus | Kakavos sviestas | Vanduo | Ekstraktas | Sorbitolis | Šlapalas | Glicerolis | Trechalozė | Pantenolis | Konservantas |
| GAMINIO KODAS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E 11 | | 6,5 | 7 | 7 | 6,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 5 | 1 | |
| E 13 | | 7,5 | 7 | 7 | 5,5 | 2 | 7,5 | 2,5 | 24 | 19 | 2 | 5 | 1 | 5 | 1 | |

3.10.2. Demografiniai duomenys

Šiame tyrime dalyvavo 48 respondentai. Jauniausias respondentas yra 25 m. amžiaus, vyriausias – 78 m. Tyrimo dalyviai gali būti suskirstyti į tris amžiaus intervalus:

- nuo 25 iki 39 m. sudarė 18 respondentų (37, 5 %)
- nuo 40 iki 65 m – 19 dalyvių (39, 6 %)
- nuo 66 iki 78 m – 11 respondentų (22, 9 %)

Mokslininkai diferencijuoja odą į penkis tipus: normalią, sausą, riebią, mišrią ir jautrią odą (56). Tačiau sukurtoje apklausoje svarbiausia ne turimas respondentų odos tipas, tačiau kiek jie susiduria su odos sausėjimo problema. Išanalizavus gautus rezultatus buvo sudarytos trys respondentų grupės: sausos, linkusios sausėti ir normalios.

Sausos odos grupėje yra 16 dalyvių. Iš jų 11 respondentų turi odą linkusią sausėti kartu su šerpetojančiais, niežtinčiais odos plotais. 5 respondentai turi odą linkusią sausėti, tačiau šerpetojantys, niežtintys odos plotai pasireiškia priklausomai nuo sezono.

Linkusios sausėti odos grupėje yra 18 dalyvių, kurie turi linkusią sausėti odą, tačiau neturi šerpetojančių, niežtinčių odos plotų.

Normalios (ne sausos) odos grupėje yra 14 dalyvių. Joje 6 respondentai neturi nei sausos odos, nei šerpetojančių, niežtinčių odos plotų nuolatos. 7 respondentai turi sausėjančią odą priklausomai nuo sezono ir neturi šerpetojančių, niežtinčių odos plotų. 1 žmogus pažymėjo turintis sausą odą priklausomai nuo atliekamų odos procedūrų bei pastebintis niežtinčius, šerpetojančius odos plotus, kurie taip pat pasireiškia priklausomai nuo atliekamų odos procedūrų.

3.10.3. Apklaustos duomenų rezultatai

Naudojant Shapiro – Wilk metodą nustatyta, kad nepriklausomi apklaustos skaitiniai duomenys kiekvienoje grupėje nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. Dėl šios priežasties nuspręsta naudoti neparametrinį Kruskal – Wallis metodą ir įvertinti apklaustos rezultatus pagal išsikeltas hipotezes (H_n). Šiame metode H_0 reiškia, jog duomenys pasiskirstę vienodai ir ji patvirtinama, kai $p > 0,05$.

Baki et al. (2017) teigia, kad estetiškos, organoleptinės savybės gali nulemti gaminio sėkmę, todėl labai svarbu atsižvelgti į vartotojų nuomonę. Autorė atkreipia dėmesį į tam tikras organoleptines savybes, kurios gali padidinti pusketės formos patrauklumą. Dažniausiai šios

savybės yra vertinamos po 5, 10 ar 30 min po produkto panaudojimo ir atsižvelgiant į produkto tikslinę grupę, pvz.: lipnumo pojūtis nepatiks normalios odos tipą turintiems respondentams, tačiau jis bus naudingas turintiems labai sausą odą (54).

Šiame tyrime pasirinktas jutimų įvertinimas yra po 5 ir 10 min. Susigėrimas į odą priklauso nuo produkto klampos, vandens kiekio bei emulsijos tipo (54) Atlikus tyrimą paaiškėjo, kad po 5 ir 10 min, užsitiesus A ir B pusketes formas, respondentams jos susigėrė į odą panašiai, nepriklausomai nuo turimo odos tipo ($p > 0,05$).

Kitas labai svarbus kriterijus yra liekantis lipnumo jausmas po pusketės formos užsitiesimo. Ši pojūtį gali sukelti naudojamos hidrofilinės medžiagos, baltymai ar tirštinančios medžiagos (54,56). Respondentai, užsitiesus A ir B pusketes farmacines formas, po 10 min, jaus labai panašų lipnumo pojūtį ant odos, nepriklausomai nuo turimo odos tipo, nes nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,05$).

Užsitiesus ant plaštakos A pusketę farmacinę formą, visi respondentai po 5 min jautė panašų sudrėkinimo pojūtį, nepriklausomai nuo odos tipo, nes nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,05$). Tačiau panaudojus B pusketę farmacinę formą, po 5 min, sausą odą turintys respondentai, jautė didesnę sudrėkinimo pojūtį lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti arba nėra sausa ($p < 0,05$). Po 10 min, panaudojus A ir B pusketes formas, visi respondentai jautė panašų odos sudrėkinimo pojūtį, nes nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,05$).

Autorė taip pat išskiria pagamintos pusketės formos išvaizdą, kuri turėtų būti blizgi, be matomų defektų. Išspaudus gaminį iš talpyklės jis turėtų išlaikyti savo formą (54). Buvo analizuota visų respondentų nuomonė apie sukurtų puskiečių formų organoleptines savybes. Rezultatai parodė, kad visi respondentai A ir B puskiečių farmacinių formų spalvą įvertinio daugiau ne mažiau nei 4 balams ($p < 0,05$). Jų konsistencija ir kvapas buvo įvertinta 4 balams. ($p > 0,05$). Taip pat lyginant A ir B produktus, jie buvo įvertinti panašiai, nes neturi statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,05$).

Tyrimai rodo, kad lytis ir amžius turi įtakos odos sausumui. Baki (2023) atkreipia dėmesį, kad moterys sulaukusios 50 – 60 metų susiduria su labiau sausejančia oda nei to paties amžiaus vyrai. Tokiems rezultatams galėjo turėti įtakos tai, kad vyrai genetiškai daugiau turi prakaito bei riebalų liaukų lyginant su moterimis. Dėl šios priežasties vyrų oda labiau būna maitinama bei drėkinama. Taip pat senstant vyrų oda plonėja mažiau nei moterų. Plonesniame odos sluoksnyje yra ne toks tankus odos ląstelių išsidėstymas taip pat jame yra mažiau riebalų ir tai turi įtakos didesniai drėgmės pralaidumui iš epidermio (56). Šiame atliktame tyrime, užsitiesus ant plaštakos A pusketę farmacinę formą, visos respondentų amžiaus grupės po 5 min pažymėjo panašų priemonės susigėrimo į odą ($p > 0,05$). Tačiau panaudojus B pusketę farmacinę formą, po 5 min, nuo 66 iki 78 metų bei nuo 40 iki 65 metų respondentai, jautė priemonės didesnę

susigėrimo į odą pojūtį lyginant su respondentais, kurių amžius nuo 25 iki 39 metų ($p < 0,05$). Po 10 min, panaudojus A ir B pusketes formas, visos respondentų amžiaus grupės jautė panašų susigėrimo į odą ir liekantį pojūtį, nes nėra statistiškai reikšmingo skirtumo ($p > 0,05$).

Po 5 ir 10 min, panaudojus A ir B pusketes formas, visos respondentų amžiaus grupės jautė panašų odos sudrėkinimo pojūtį, ($p > 0,05$).

Užsitemus ant plaštakos A pusketę farmacinę formą, visos respondentų amžiaus grupės po 5 min jautė panašų lipnumo pojūtį ($p > 0,05$). Tačiau panaudojus B pusketę farmacinę formą, po 5 min, nuo 66 iki 78 metų bei nuo 40 iki 65 metų respondentai, jautė didesnę lipnumo pojūtį lyginant su amžiaus grupe nuo 25 iki 39 metų ($p < 0,05$).

Toliau vertinant respondentų, suskirstyti pagal odos tipą, organoleptinių savybių įvertinimai. Analizuojant A ir B produkto organoleptines savybes, nustatyta, kad respondentai kvapą, konsistenciją, vertina vienodai, ($p > 0,05$). Turintys sausą odos tipą įvertino A ir B produkto spalvas aukščiau lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti ($p < 0,05$). Lyginant dviejų sukurtų produktų įvertinimus ($p > 0,05$).

IŠVADOS

1. Parinktos puskiečių farmacinių formų modeliavimui tinkamos medžiagos. Pagaminta 11 stabilių puskiečių farmacinių formų su saldymedžio šaknies etanoliniu – vandeniniu ekstraktu (30 : 70).

2. Visoms sumodeliuotoms pusketėms farmacinėms formoms nustatytas a/v tipas. Po 4 savaičių E 2, E 3, E 4, E 5, E 6, E 7, E 11, E 12 pusketės farmacinės formos parūgštėjo lyginant su pirmos savaitės rezultatais ($p < 0,05$), E 8 ir E 9 – pH išliko toks pat ($p > 0,05$), o E 10 – pašarmėjo ($p < 0,05$). Sumodeliuotoms farmacinėms formoms nustatyta klampa skirtingose temperatūrose: 2 °C, 15 °C, 22 °C ir 40 °C. Sudėtyje esantis vandens kiekis, klampai įtakos neturėjo ($r = 0$). Klampai žemesnėje nei 15 °C temperatūroje įtaką darė saldymedžio šaknies ($r = -0,32$) bei riebalų kiekis ($r = -0,20$) farmacinėje formoje. Aukštesnėje nei 15 °C emulsiklių kiekis turėjo įtakos klampai ($r = 0,77$).

3. Pagamintos pusiau kietos farmacinės formos išliko stabilios 4 savaites po pagaminimo ir išliko stabilios veikiant centrifuga 3000, 6000, 9000 aps./min greičiu, išskyrus E.6 mėginį, kuriame išsisluoksniavo aliejinė ir vandeninė fazės.

4. Respondentai turintys sausą odos tipą įvertino A ir B produkto spalvas didesniu balu lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti ($p < 0,05$). Panaudojus B pusketę farmacinę formą, po 5 min, sausą odą turintys respondentai, jautė didesnę sudrėkinimo pojūtį lyginant su tais, kurių oda linkusi sausėti arba normali ($p < 0,05$). Panaudojus B pusketę farmacinę formą, po 5 min, nuo 66 iki 78 metų bei nuo 40 iki 65 metų respondentai, jautė didesnę lipnumo pojūtį lyginant su amžiaus grupe nuo 25 iki 39 metų ($p < 0,05$). Visi respondentai A ir B puskiečių farmacinių formų spalvą įvertino ne mažiau nei 4 balams ($p < 0,05$). Respondentai A ir B pusiau kietų farmacinių formų kvapą, konsistenciją, vertina vienodai ($p > 0,05$).

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Saldymedžio šaknies glicerolio – vandens ekstrakto gamyboje mažinti vandens ir glicerolio santykį ekstrahente: maksimaliai 30 % glicerolio ir 70 % ekstrahento mišinį. Rekomenduojama naudoti vakuuminį siurbį norint pagreitinti filtracijos procesą.
2. Puskiečių formų gamybai naudojant saldymedžio šaknies etanolio – vandens (30 : 70) ekstraktą geriausia jį papildomai skiesti išgrynintu vandeniu. Vandens kiekis visada didesnis bent 3 % nei naudojamo ekstrakto. Taip yra maksimaliai sumažinama alkoholio kvapo tikimybė bei pagerinamas drėkinimo pojūtis odoje.

PRIEDAI

Pateikiamas naudotos apklausos anketos pavyzdys. I etape esantys klausimai: „Ar turite gydytojo nustatytą atopinį dermatitą (egzemą)?“ ir „Ar pastebite raudonų ar rusvų vietų odoje?“ – buvo neanalizuojami.

Kvietimas sudalyvauti baigiamojo magistro darbo „Pusiau kietos farmacinės formos su saldymedžio šaknies ekstraktu modeliavimas ir kokybinis įvertinimas“ tyrime



TYRIMO APRAŠYMAS

Gerbiamas dalyvi,

Siekiamo išsiaiškinti dviejų, sukurtų pusiau kietų farmacinių formų su saldymedžio šaknies ekstraktu, organoleptines savybes. Norint įgyvendinti šį tikslą buvo sukurtas klausimynas, kurį atsakyti užtruksite iki 15 min. *Organoleptinės savybės* – tai juslinės savybės, kurias galime suvokti naudojantis jutimo organais (pvz.: akimis, ausimis ir t.t.). Tokiu būdu pajaučiame tam tikrus patyrimus, kurie susiję su jaučiamu aromatu, tekstūra, skoniu ar pan.

Tyrimo atlikimo eiga:

Tyrimo metu reikės užsieti skirtingas pusketes farmacines formas, iš pompą turinčio indelio, ant skirtingų plaštakų. Pagaminti produktai ant indelio pažymėti didžiosiomis A ir B raidėmis. Pusiau kieta farmacinė forma ant odos išspaudžiama vienu indelyje esančiu pompos paspaudimu. Ją reikės įtrinti į odą per 5 – 10 sek ir laikyti nuo 5 iki 10 min.

Tyrimo anketa suskirstyta į 4 etapus:

I etapas – prašysime atsakyti į klausimus, kuriuose bus pateikti teiginiai apie Jūsų odos tipą ir būklę.

II etapas – pojūčių įvertinimas užsietopus pusiau kietą farmacinę formą ant plaštakos po 5 min.

III etapas – pojūčių įvertinimas užsietopus pusiau kietą farmacinę formą ant plaštakos po 10 min.

IV etapas – prašysime Jūsų įvertinti pagamintos pusiau farmacinės formos organoleptines savybes.

SVARBU: Pusiau kietos farmacinės formos gamyboje naudojamos medžiagos, tokios kaip: saldymedžio šaknies ekstraktas, kokosų, sviestmedžio, kakavos, jojobos (simondsijų) aliejai gali sukelti alerginę reakciją. **Jei esate alergiškas bent vienai iš išvardintų medžiagų – tyrime dalyvauti negalite.**

Ant odos pasireiškus nemaloniems pojūčiams, tokiems kaip: niežulys, paraudimas, deginimo jausmas ir t.t, pusiau kieta farmacinė forma turi būti nedelsiant nuplaunama po tekančiu vandeniu. Toliau turi būti vykdomas stebėjimas ar nereikia medicininės pagalbos.

Šiame tyrime visi renkami duomenys yra anoniminiai. Tyrimo metu surinkta informacija bus naudojama tik magistro baigiamojo darbo tyrimo tikslais. Jūsų dalyvavimas yra savanoriškas, todėl bet kuriuo metu, galite nutraukti dalyvavimą nepateikdami jokios priežasties. Taip pat, sudalyvavus tyrime, galite prašyti, jog Jūsų dalyvavimo metu surinkti duomenys būtų pašalinti be paaiškinimo priežasties.

Dėl duomenų pašalinimo ar dėl iškilusių klausimų, kurie susiję su šiuo tyrimu, galite rašyti magistro baigiamojo darbo autorei Deimantei Mačiežaitėi, deimante.maciezaite@mf.stud.vu.lt arba skambinti telefonu: +37063908256.

Iš anksto dėkojame už dalyvavimą!



INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

| | Jei sutinkate, pažymėkite varnelę | Jei nesutinkate, pažymėkite varnelę |
|--|---|---|
| 1. Aš patvirtinu, kad perskaičiau ir suprantu mokslinio tyrimo [„Pusiaus kietos farmacinės formos su saldymedžio šaknies ekstraktu modeliavimas ir kokybinis įvertinimas“] aprašymą. Turėjau galimybę susipažinti su informacija, užduoti klausimus ir į juos gauti atsakymus. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Aš esu informuotas, kad mano dalyvavimas yra savanoriškas ir aš galiu iš tyrimo pasitraukti bet kuriuo metu, nenurodydamas priežasties, nepatirdamas jokių neigiamų padarinių. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Aš esu informuotas, kad tyrimo metu surinktus duomenis gali peržiūrėti įgalioti asmenys, nepriklausantys tyrėjų grupei (pvz., mokslo ir studijų institucijos Komitetas). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Aš esu informuotas, kas turės prieigą prie mano pateiktų duomenų, kaip duomenys bus saugomi ir kas bus su duomenimis pasibaigus projektui. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Aš esu informuotas, kad tyrimo nuasmeninti rezultatai bus paskelbti viešai magistro tiriamajame darbe. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Aš esu informuotas, kur kreiptis dėl tyrimo iškilus klausimams susijusiems su atliekamu tyrimu. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Aš informuotas, kad tyrimo metu turėsiu užsieti pusiau kietą farmacinę formą ant odos ir suprantu galimą nemalonių pojūčių ar alergijos riziką. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Aš buvau supažindintas apie būtinus atlikti veiksmus pasireiškus nemaloniems pojūčiams ar alerginei reakcijai užsietus pusketę farmacinę formą. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Aš sutinku, kad būtų daromos plaštakų nuotraukos ir esu informuotas, kad nuotraukos bus naudojamos apibendrinant tyrimų rezultatus. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Aš sutinku dalyvauti tyrime. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Aš patvirtinu, kad neturiu žinomos alergijos saldymedžiui (lot. <i>Glycyrrhiza glabra</i>), kokosų, sviestmedžio, kakavos, jobjobos (simondsijų) aliejams. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Data
(įrašyti)

I etapas

Pasirinkite labiausiai Jus apibūdinantį variantą. Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko arba įrašykite atsakymą.

1. Amžius (įrašyti skaičių):

2. Ar turite gydytojo nustatytą atopinį dermatitą (egzemą):

- Taip
- Ne

3. Ar Jūsų kūno oda linkusi sausėti?

- Taip
- Ne
- Priklausomai nuo sezono (pvz.: žiemos sezonu)
- Kita (įrašyti atsakymą)

4. Ar turite šerpetojančių, niežtinčių odos plotų?

- Taip
- Ne
- Priklausomai nuo sezono (pvz.: žiemos sezonu)
- Kita (įrašyti atsakymą)

5. Ar pastebite raudonų ar rusvų vietų odoje?

- Taip
- Ne
- Priklausomai nuo sezono (pvz.: žiemos sezonu)
- Kita (įrašyti atsakymą)

II etapas

Įvertinkite savo pojūčius po 5 min užsėpus A pusiau kietos farmacinės formos ant plaštakos. Vertinimas yra nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai pateikti po skrituliukais. Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Įvertinkite kaip produktas susigėrė į odą?



2. Įvertinkite odos sudrėkinimo pojūtį



3. Įvertinkite lipnumo pojūtį



4. Ar jautėsi nemalonūs pojūčiai (pvz.: niežulys, dilgčiojimas ir t.t.)?



Įvertinkite savo pojūčius po 5 min užsėpus B pusiau kietos farmacinės formos ant plaštakos. Vertinimas yra nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai pateikti po skrituliukais. Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Įvertinkite kaip produktas susigėrė į odą?



2. Įvertinkite odos sudrėkinimo pojūtį



3. Įvertinkite lipnumo pojūtį



4. Ar jautėsi nemalonūs pojūčiai (pvz.: niežulys, dilgčiojimas ir t.t.)?



III etapas

Įvertinkite savo pojūčius po 10 min užsitepus A pusiau kietos farmacinės formos ant plaštakos. Vertinimas yra nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai pateikti po skrituliukais. Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Įvertinkite kaip produktas susigėrė į odą?

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai nesugėrė | | | | Visiškai sugėrė |

2. Įvertinkite odos sudrėkinimo pojūtį

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai nesudrėkinta | | | | Visiškai sudrėkinta |

3. Įvertinkite lipnumo pojūtį

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai lipna | | | | Visiškai nelipna |

4. Ar jautėsi nemalonūs pojūčiai (pvz.: niežulys, dilgčiojimas ir t.t.)?

| | | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Labai jautėsi nemalonūs pojūčiai | | | | Jokių nemalonių pojūčių |

Įvertinkite savo pojūčius po 10 min užsitepus B pusiau kietos farmacinės formos ant plaštakos. Vertinimas yra nuo 1 iki 5 balų. Balų paaiškinimai pateikti po skrituliukais. Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Įvertinkite kaip produktas susigėrė į odą?

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai nesugėrė | | | | Visiškai sugėrė |

2. Įvertinkite odos sudrėkinimo pojūtį

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai nesudrėkinta | | | | Visiškai sudrėkinta |

3. Įvertinkite lipnumo pojūtį

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visiškai lipna | | | | Visiškai nelipna |

4. Ar jautėsi nemalonūs pojūčiai (pvz.: niežulys, dilgčiojimas ir t.t.)?

| | | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Labai jautėsi nemalonūs pojūčiai | | | | Jokių nemalonių pojūčių |

IV etapas

Įvertinkite A pusiau kietos farmacinės formos organoleptines savybės nuo 1 iki 5 balų (1 – labai blogai, 5 – puikiai). Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Spalva

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2. Konsistencija

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3. Kvapas

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4. Kaip vertinate sukurtą produktą?

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Įvertinkite B pusiau kietos farmacinės formos organoleptines savybės nuo 1 iki 5 balų (1 – labai blogai, 5 – puikiai). Kryželiu pažymėkite ant skrituliuko, kuris labiausiai atitinka Jūsų nuomonę.

1. Spalva

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2. Konsistencija

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

3. Kvapas

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4. Kaip vertinate sukurtą produktą?

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

ŠALTINIAI:

1. Ciganović P, Jakimiuk K, Tomczyk M, Končić MZ. Glycerolic licorice extracts as active cosmeceutical ingredients: Extraction optimization, chemical characterization, and biological activity. *Antioxidants*. 2019 Oct 1;8(10).
2. Somjorn P, Kamanamool N, Kanokrungrsee S, Rojhirunsakool S, Udompataikul M. A cream containing linoleic acid, 5% dexpanthenol and ceramide in the treatment of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;
3. Abubakar AR, Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. Vol. 12, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 1–10.
4. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. Vol. 32, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 2323–39.
5. Sharifi-Rad J, Quispe C, Herrera-Bravo J, Belén LH, Kaur R, Kregiel D, et al. *Glycyrrhiza* Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities. Vol. 2021, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2021.
6. Hasan MK, Ara I, Mondal MSA, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. Vol. 7, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2021.
7. Bell RF, Moreira VM, Kalso EA, Yli-Kauhaluoma J. Liquorice for pain? Vol. 11, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd; 2021.
8. Alagawany M, Elnesr SS, Farag MR. Use of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) in poultry nutrition: Global impacts on performance, carcass and meat quality. Vol. 75, *World's Poultry Science Journal*. Cambridge University Press; 2019. p. 293–303.
9. AlDehlawi H, Jazzar A. The Power of Licorice (*Radix glycyrrhizae*) to Improve Oral Health: A Comprehensive Review of Its Pharmacological Properties and Clinical Implications. *Healthcare* [Internet]. 2023 Nov 2;11(21):2887. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/21/2887>
10. Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF, et al. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology. Vol. 10, *Plants*. MDPI; 2021.

11. Rasul MG. Conventional Extraction Methods Use in Medicinal Plants, their Advantages and Disadvantages. *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing*. 2018.
12. Tian M, Yan H, Ho Row K. Extraction of Glycyrrhizic Acid and Glabridin from Licorice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2008;9:571–7. Available from: www.mdpi.org/ijms/
13. Jabłonowska M, Ciganović P, Jablan J, Marguí E, Tomczyk M, Zovko Končić M. *Silybum marianum* glycerol extraction for the preparation of high-value anti-ageing extracts. *Ind Crops Prod*. 2021 Sep 15;168.
14. Kumar A, Asthana M, Singh P, Katoch M, Dutt P, Amdekar S, et al. Antioxidant and antibacterial activity of root extracts of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*). Vol. 6, *IJMFM&AP*. 2020.
15. Chan CX, Zug KA. Diagnosis and Management of Dermatitis, Including Atopic, Contact, and Hand Eczemas. Vol. 105, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 611–26.
16. Cláudia Paiva-Santos A, Gama M, Peixoto D, Sousa-Oliveira I, Ferreira-Faria I, Zeinali M, et al. Nanocarrier-based dermopharmaceutical formulations for the topical management of atopic dermatitis. Vol. 618, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2022.
17. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port*. 2019;32(9):606–13.
18. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. Vol. 180, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 464–74.
19. Seiwerth J, Tasiopoulou G, Hoffmann J, Wölfle U, Schwabe K, Quirin KW, et al. Anti-Inflammatory Effect of a Novel Topical Herbal Composition (VEL-091604) Consisting of Gentian Root, Licorice Root and Willow Bark Extract. *Planta Med*. 2019;85(7):608–14.
20. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. Vol. 16, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2015. p. 341–59.
21. Xu W, Li Y, Ju M, Lai W, Lu X, Shi H, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Compound Glycyrrhizin Capsules Combined with a Topical Corticosteroid in Adults with Chronic Eczema. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020.
22. Vanessa VV, Wan Ahmad Kammal WSL, Lai ZW, How KN. A Review of Moisturizing Additives for Atopic Dermatitis. Vol. 9, *Cosmetics*. MDPI; 2022.

23. Thandar Y, Gray A, Botha J, Mosam A. Topical herbal medicines for atopic eczema: a systematic review of randomized controlled trials. Vol. 176, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 330–43.
24. MWF VL. MMRC (Alhydran®), an Interesting Treatment Option for a Disrupted Skin Barrier. *Gerontol Geriatr Med* [Internet]. 2021 Mar 5;7(1):1–7. Available from: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/mmrc-alhydran-an-interesting-treatment-option-for-a-disrupted-skin-barrier>
25. Lacarrubba F, Nasca MR, Puglisi DF, Micali G. Clinical evidences of urea at low concentration. *Int J Clin Pract*. 2020 Dec 1;74(S187).
26. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. Vol. 21, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2020. p. 641–55.
27. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
28. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerscher M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019 Nov 1;17(S7):3–33.
29. Roussel L, Atrux-Tallau N, Pirot F. Glycerol as a skin barrier influencing humectant. In: *Treatment of Dry Skin Syndrome: The Art and Science of Moisturizers*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p. 473–80.
30. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. Vol. 28, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 766–73.
31. Cho YS, Kim HO, Woo SM, Lee DH. Use of Dexpanthenol for Atopic Dermatitis—Benefits and Recommendations Based on Current Evidence. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
32. Mungali M, Sharma N, Gauri. Caprylic/capric triglyceride. In: *Naturally Occurring Chemicals against Alzheimer’s Disease*. Elsevier; 2020. p. 139–46.
33. Jaworska M, Sikora E, Ogonowski J. The influence of glicerides oil phase on O/W nanoemulsion formation by pic method. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*. 2014;58(SUPPL):43–8.

34. Cai X, Seidl I, Mu W, Zhang T, Stressler T, Fischer L, et al. Biotechnical production of trehalose through the trehalose synthase pathway: current status and future prospects. Vol. 102, *Applied Microbiology and Biotechnology*. Springer Verlag; 2018. p. 2965–76.
35. Greco L, Cameli N, Ullo S, Rigano L, Fontana M, Berardesca E. Evaluation of the filming and protective properties of a new trehalose and ceramides based ingredient. *Cosmetics*. 2019 Dec 1;6(4).
36. Godswill C, Kate C. CURRENT DEVELOPMENTS IN SUGAR ALCOHOLS: CHEMISTRY, NUTRITION, AND HEALTH CONCERNS OF SORBITOL, XYLITOL, GLYCEROL, ARABITOL, INOSITOL, MALTITOL, AND LACTITOL. Vol. 5, *International Journal of Advanced Academic Research | Sciences*. 2019.
37. Sravan T, Spandana K. Sorbitol-Its Applications in Different Fields [Internet]. Vol. 3. 2021. Available from: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-10305/sorbitol/details>
38. Poljšak N, Kočevar Glavač N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
39. Ahmad A, Ahsan H. Lipid-based formulations in cosmeceuticals and biopharmaceuticals. *Biomedical Dermatology*. 2020 Dec;4(1).
40. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science. Vol. 19, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018. p. 103–17.
41. Poljšak N, Kreft S, Kočevar Glavač N. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. Vol. 34, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 254–69.
42. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
43. Ahmad P. *Oilseed Crops: Yield and Adaptations under Environmental Stress*. 2017.
44. Tietel Z, Kahremany S, Cohen G, Ogen-Shtern N. Medicinal properties of jojoba (*Simmondsia chinensis*). Vol. 26, *Israel Journal of Plant Sciences*. Brill Academic Publishers; 2021.

45. Cervantes-Paz B, Yahia EM. Avocado oil: Production and market demand, bioactive components, implications in health, and tendencies and potential uses. Vol. 20, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Blackwell Publishing Inc.; 2021. p. 4120–58.
46. Muotono P, Maanikuu I, Peker K. Medicinal and Nutritional Benefits from the Shea Tree- (*Vitellaria Paradoxa*). 2017;7(22). Available from: www.iiste.org
47. Myn G. Moisturizers Free of Paraben, Mineral Oil, Alcohol and Ingredients from Animal Origin (Pama)-A New Way Forward *Clinical & Investigative Dermatology*. 2022.
48. Tran HH, Nguyen TH, Tran TT, Vu HD, Nguyen HMT. Structures, Electronic Properties, and Interactions of Cetyl Alcohol with Cetomacrogol and Water: Insights from Quantum Chemical Calculations and Experimental Investigations. *ACS Omega*. 2021 Aug 17;6(32):20975–83.
49. Ye Z V, V BM, S ZS. STUDY OF RHEOLOGICAL AND TEXTURAL PROPERTIES OF EMULSION OINTMENT BASES USING MODERN EMULSIFIERS. 85(2). Available from: www.imiamn.org.ua/journal.htm
50. Petry T, Bury D, Fautz R, Hauser M, Huber B, Markowetz A, et al. Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications. Vol. 280, *Toxicology Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 70–8.
51. Chuberre B, Araviiskaia E, Bieber T, Barbaud A. Mineral oils and waxes in cosmetics: an overview mainly based on the current European regulations and the safety profile of these compounds. Vol. 33, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 5–14.
52. Kang SY, Um JY, Chung BY, Lee SY, Park JS, Kim JC, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. Vol. 58, *Medicina (Lithuania)*. MDPI; 2022.
53. THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE ® Supplement S125 TREATMENT AND MANAGED CARE ISSUES OF ATOPIC DERMATITIS [Internet]. 2017. Available from: www.ajmc.com
54. Baki G, D. Alexander, Kenneth S. INTRODUCTION TO COSMETIC FORMULATION AND TECHNOLOGY old edition. 2017.
55. Akbari S, Nour AH. Emulsion types, stability mechanisms and rheology: A review [Internet]. Vol. 1, *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies*. 2018. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3324905>

56. Gabriella Baki. INTRODUCTION TO COSMETIC FORMULATION AND TECHNOLOGY. 2023.
57. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, et al. Cosmetics preservation: A review on present strategies. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018.
58. Costa R, Santos L. Delivery systems for cosmetics - From manufacturing to the skin of natural antioxidants. Vol. 322, *Powder Technology*. Elsevier B.V.; 2017. p. 402–16.
59. Nozaki F. General Aspects of Cosmetics in Relation to Science and Society: Social, Cultural, Science, and Marketing Aspects. In: *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*. Elsevier Inc.; 2017. p. 3–14.
60. Zainal H, Jamil A, Md Nor N, Tang MM. Skin pH mapping and its relationship with transepidermal water loss, hydration and disease severity in adult patients with atopic dermatitis. *Skin Research and Technology*. 2020 Jan 1;26(1):91–8.