

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**KAPSULIŲ IR TABLEČIŲ SU DAŽINĖS CIBERŽOLĖS ŠAKNŲ EKSTRAKTU
GAMYBA IR KOKYBINIŲ SAVYBIŲ ĮVERTINIMAS**

Studentas (-ė): Kamilė Prazarkevičiūtė

5 kursas, 2 grupė

Darbo vadovas: asist. dr. Rasa Kalėdaitė

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

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

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

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

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

Darbo įteikimo data: 2023.05.14 Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: kamile.prazarkeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

<i>SUMMARY</i>	6
<i>SANTRUMPOS</i>	9
<i>IVADAS</i>	10
<i>1. LITERATŪROS APŽVALGA</i>	11
1.1. Ciberžolė ir jos panaudojimas farmacijoje	11
1.2. Kapsuliavimas.....	22
1.3. Tabletavimas	29
1.4. Granulių, kapsulių ir tablečių kokybiniai tyrimai	32
1.5. Antibakterinis ciberžolės tyrimas skiedimo metodu.....	34
<i>2. TYRIMO METODIKA IR METODAI</i>	36
2.1. Tyrime naudotos medžiagos	36
2.2. Tyrimo priemonės.....	36
2.3. Dažinės ciberžolės ekstrakto ir MKC birumo nustatymas.....	37
2.4. Miltelių mišinio paruošimas	37
2.5. Drėkinamųjų skysčių paruošimas	38
2.6. Granulių gamyba drėgnos granuliacijos būdu	38
2.7. Granulių frakcinė sudėtis nustatymas	39
2.8. Granulių frakcinės sudėtis nustatymas.....	41
2.9. Kapsuliavimas.....	41
2.10. Tablečių gamyba tiesioginio tabletavimo būdu	42
2.11. Masės vienodumo nustatymas	43
2.12. Kapsulių ir tablečių suirimo nustatymas.....	43
2.13. Nedengtų tablečių dilumo nustatymas.....	44
2.14. Ciberžolės poveikis į E. coli ir S. pyogenes	44

2.15. Statistinė analizė	45
<i>3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS</i>	47
3.1. Dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir MKC (Avicel® PH 102) birumo vertinimas	47
3.2. Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintų granulių serijų įvertinimas	49
3.3. Granulių frakcinės sudėties įvertinimas.....	49
3.5. Pagamintų kapsulių ir tablečių vidutinės masės įvertinimas	50
3.6. Pagamintų kapsulių ir tablečių suirimo įvertinimas	52
3.7. Tablečių dilumo vertinimas	53
3.8. Ciberžolės poveikis į E.coli ir S.pyogenes	53
<i>4. IŠVADOS</i>	55
<i>MOKSLINĖS KONFERENCIJOS, KURIOSE BUVO PRISTATYTI MAGISTRO TYRIMO REZULTATAI</i>	56
<i>ŠALTINIAI</i>	58

SANTRAUKA

K. Prazarkevičiūtės magistro baigiamasis darbas „Kapsulių ir tablečių su dažinės ciberžolės šaknų ekstraktu gamyba ir kokybinių savybių įvertinimas“, mokslinio darbo vadovė asistentė dr. Rasa Kalėdaitė; Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras), Vilnius 2023.

Darbo tikslas: Ištirti dažinės ciberžolės šaknų sausojo ekstrakto antibakterinį poveikį prieš *Escherichia coli* ir *Streptococcus pyogenes* bei nustatyti pagamintų kapsulių ir tablečių su dažinės ciberžolės šaknų sausuoju ekstraktu kokybines savybes.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir granulių su dažinės ciberžolės ekstraktu birumą, pasitelkiant Carr indekso ir Hausner santykio metodus.
2. Įvertinti pagamintų granulių su dažinės ciberžolės sausuoju šaknų ekstraktu frakcinę sudėtį.
3. Ištirti dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto antibakterinį poveikį prieš *Escherichia coli* ir *Streptococcus pyogenes*.
4. Pasirinkti tinkamas technologijas bei pagalbines medžiagas kapsulių ir tablečių su dažinės ciberžolės ekstraktu gamybai.
5. Įvertinti kapsulių ir tablečių kokybę, nustatant jų masę, suirimo laiką ir dilumą.

Tyrimo metodika: Remiantis farmakopėjiniiais metodais (nustatant Carr indeksą ir Hausner santykį) įvertintas dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir pagamintų granulių birumas. Gaminant kapsules ir tabletes pasirinktas užpildas buvo Avicel® PH 102, lubrikantas Aerosil® 200 ir magnio stearatas granulių birumui pagerinti. Granulės gaminamos drėgnosios granuliacijos būdu, naudojant 3 % akacijų sakų tirpalą, kaip drėkinamąjį skystį. Pagamintų granulių sudėtis buvo vertinama analitinio sijojimo būdu. 5 serijos kapsulių su CE (dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstraktu) buvo pagamintos naudojant kapsulių pildymo mašinėlę ir 5 serijos tablečių su CE buvo pagamintos tabletavimo būdu. Pagamintų kapsulių ir tablečių kokybė įvertinta remiantis Europos farmakopėjos pateiktais kapsulių bei tablečių masės vienodumo, suirimo ir dilumo metodais. Ištirtas ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto poveikis į *E. coli* ir *S. pyogenes* padermes, atliekant skiedimo metodą 96 šulinėlių plokščiadugnėse mikroplokštelėse.

Tyrimo rezultatai ir išvados: CE ir MKC (Avicel® PH 102) milteliai buvo smulkūs pasižymėjo blogu birumu. Drėgnųjų granulių gamybos procese pridėtas akacijų saku granuliacinis skystis gerino granulių birumą, esant didesniai skysčio kiekiui granulėse birumas gerėjo. Siauriausias granulių dydžio pasiskirstymas matomas antroje serijoje, daugiau nei pusė granulių buvo 1,4 – 1 mm diametro. Plačiausias granulių dydžių pasiskirstymas buvo trečioje granulių serijoje. Antros ir ketvirtos pagamintų kapsulių serijos neatitiko Ph. Eur. keliamų reikalavimų, maksimalus masės nuokrypis viršijo 10 %. Antros kapsulių serijos maksimalus nuokrypis siekia 10,77 %, o ketvirtos serijos 14,197 %. 1,3,5 serijų kapsulės ir visos tablečių serijos atitiko masės vienodumo tyrimui keliamus reikalavimus. Penkių serijų kapsulės suiro greičiau nei per 4 minutes. Tabletės neatitiko Ph. Eur. keliamų reikalavimų. Visos tablečių serijos atitiko Ph. Eur. keliamus reikalavimus dilumui ir atsparumui nusitrynimui. Visose serijose dilumas neviršijo 1 % ribos. Atlikus ciberžolės ekstrakto antibakterinį tyrimą nustatytos šios CE koncentracijos: 12,5µl/ml, 25µl/ml, 50µl/ml, 100µl/ml, 400µl/ml, 800µl/ml, kurios veikia *E.coli* ir *S.pyogenes*.

Raktiniai žodžiai: Dažinės ciberžolės sausasis šaknų ekstraktas, drėgnoji granuliacija, kapsulės, tabletės, birumas, antibakterinis poveikis, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, skiedimo metodas.

SUMMARY

Master's thesis of K. Prazarkevičiūtė's "Production of capsules and tablets with turmeric root extract and evaluation of qualitative properties". Scientific supervisor assistant Dr. Rasa Kalėdaitė; Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences (Pharmaceutical Centre), Vilnius 2023.

Aim of the study: To investigate the antibacterial effect of dry *Curcuma L.* root extract against *Escherichia coli* and *Streptococcus pyogenes* and to determine the qualitative properties of capsules and tablets made with dry *Curcuma L.* root extract.

Objectives:

1. To evaluate the flowability of dry *Curcuma L.* root extract and granules with dry *Curcuma L.* root extract using Carr's index and Hausner's ratio methods.
2. To evaluate the fractional composition of granules produced with dry *Curcuma L.* root extract.
3. To investigate the antibacterial effect of dry *Curcuma L.* root extract against *Escherichia coli* and *Streptococcus pyogenes*.
4. To choose appropriate manufacturing technologies and excipients for the manufacturing of capsules and tablets with dry *Curcuma L.* root extract.
5. To assess the quality of the capsules and tablets by determining uniformity of mass, disintegration time and friability of the capsules and the tablets.

Methodods: The flowability of the dry *Curcuma L.* root extract and manufactured granules was evaluated using Carr index and Hausner ratio according to European Pharmacopoeia. For the manufacturing of capsules and tablets, the diluent of choice was Avicel® PH 102, the lubricants Aerosil® 200 and magnesium stearate was chosen to improve the flowability of the granules. Granules were produced by wet granulation using a 3 % solution of acacia gum as a wetting agent. Fractional composition of the granules was determined by analytical sieving method. 5 batches of capsules with CE were manufactured using a capsule filling machine and 5 batches of tablets with CE were produced by compression. The quality of manufactured capsules and tablets was evaluated according to the European Pharmacopoeia methods for uniformity of mass, disintegration time and friability of the capsules and the tablets. The effect of turmeric dry rhizome extract on *E. coli* and *S. pyogenes* strains was investigated by the dilution method in 96-well flat-bottomed microplates.

Results and conclusions: CE and MKC (Avicel® PH 102) powders were fine with poor flowability. The addition of acacia resin as granulation liquid during the production of granules improved the flowability of the granules, with higher liquid content in the granules improving the flowability. The narrowest distribution of granules was observed in the second series, with more than half of the granules being 1,4 - 1 mm in diameter. The most even distribution of pellets was observed in the third series of pellets. The second and fourth series of manufactured capsules did not correspond to the Ph. Eur. requirements, with a maximum mass deviation of more than 10 %. The second series of capsules had a maximum deviation of 10,77 % and the fourth series 14,197 %. The capsules of series 1,3,5 and all the vbatch of tablets complied with the requirements for the mass uniformity test. The capsules of five series disintegrated in less than 4 minutes. The tablets did not meet the Ph. Eur. requirements. All tablet batches met the Ph. Eur. requirements for abrasion and. All batches were within the 1 % abrasion limit. The antibacterial test on turmeric revealed the following CE concentrations: 12.5µl/ml, 25µl/ml, 50µl/ml, 100µl/ml, 400µl/ml, 800µl/ml, which have an effect on both *E.coli* and *S.pyogenes*.

Keywords: turmeric dry root extract, wet granulation, capsules, tablets, flowability, antibacterial effect, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, dilution method.

PADĖKA

Už nuoširdžias konsultacijas ir vertingus patarimus dėkoju mokslinio darbo vadovei asist. dr. Rasai Kalėdaitei ir doc. dr. Agnei Kirkliauskienei. Už pagalbą laboratorijoje dėkoju laborantui Edgarui Vasiljevui.

SANTRUMPOS

CE – ciberžolės šaknų ekstraktas

MKC – mikrokristalinė celiuliozė

EFSA - Europos maisto saugos tarnyba (*angl. European food safety authority*)

SMVT - studentų mokslinės veiklos tinklas

Ph. Eur - Europos farmakopėja

MSK - minimali slopinanti koncentracija

SiO₂ - bevandenis koloidininis silicio dioksidas

EVA – Europos vaistų agentūra

V/V – skystojo tirpalo tūrio dalis tirpale

m/m – medžiagos masės dalis mišinyje

Carr indeksas – suspaudžiamumo indeksas

ρ_o – suberiamasis tankis

ρ_f – sutankintasis tankis

V_o – suberiamasis tūris

V_f – sutankintasis tūris

pav. – paveikslas

lent. – lentelė

nr. – numeris

žr. – žiūrėti

p. – poskyrius

IVADAS

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis prekyba augaliniais vaistiniais preparatais ir jų žaliavomis kiekvienais metais padidėja apie 15 %. 60 % pasaulio gyventojų naudojami augaliniais preparatais. Didėjantis augalinių vaistinių preparatų populiarumas, rodo, jog jie yra saugūs, veiksmingi ir visuomenei prieinami ir priimtini (1). Nuolat augantis maisto papildų populiarumas yra susijęs su įvairiais veiksniais, pavyzdžiui, didėjanti sveikatingumo kultūra, tendencijos, didėjantis nepasitikėjimas vaistais, lyginant su maisto papildais (2)

Ciberžolė, dažnai vadinama indiškuoju šafranu yra svarbi kario prieskonių sudedamoji dalis. Džiovinimo procese iš ciberžolės šaknų gaunamų miltelių, 77 % jų sudaro kurkuminas. Imbierinių šeimai priklausanti ciberžolė, lot. *Curcuma longa*, dėl savo cheminės struktūros, metoksi ir hidroksilo grupių buvimo priskiriama prie plataus veikimo spektro vaistinių augalų. Ciberžolės veiklioji medžiaga, kurkinas, pasižymi priešuždegiminėmis, antioksidacinėmis, antimikrobinėmis, antitumageninėmis savybėmis (3). Aprašymuose apie maisto papildus, kurių sudėtyje yra ciberžolės, kurkumino, galima rasti tokius teiginius: vartojamas virškinimui palengvinti, palaiko normalią kepenų ir tulžies funkciją, prisideda prie virškinimo sulčių gamybos skatinimo, padeda palengvinti riebalų virškinimą. Šie teiginiai yra reglamentuoti EFSA (Europos maisto saugos tarnyba)(4).

Dėl padidėjusio ir neprotingo antibiotikų vartojimo, jų kaip antimikrobinų preparatų nauda mažėja, bakterijų atsparumas šiai vaistų grupei yra vis didėjantis. Nustatyta, jog kurkuminas geba atkurti bakterijų jautrumą antibiotikams, slopindamas bioplėvelės augimą. Kurkuminas yra lipofilinis ir amfipatinis, dėl šių savo savybių, jis lengvai įsiterpia į bakterijų membraną ir ją suardo (5).

Iš daugybės vaistų ar maisto papildų vartojimo būdų tabletės ir kapsulės tebėra populiariausias, dėl įvairių priežasčių: jas lengva vartoti, dozuoti ir pacientai linkę labiau laikytis vartojimo reikalavimų (6).

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Ciberžolė ir jos panaudojimas farmacijoje

1.1.1. Dažinė ciberžolė ir jos paplimas

Ciberžolė - tai vaistinis augalas, turintis labai ilgą savo gyvavimo istoriją, kuri siekia beveik 4000 metų. Ciberžolė buvo naudojama senovės medicinoje, kaip prieskonis maisto gamybai, bei religinėms apeigoms. Ji būdavo naudojama, kaip vaistas nuo tokių ligų kaip: peršalimas, sinusitas, anoreksija, tulžies pūslės ligos, esant negijančioms diabetinėms žaizdoms. Dėl savo ryškios geltonos spalvos yra vadinama „indiškuoju šafranu“. Ciberžolė dar nuo seno gerai žinoma, kaip natūralus geltonas pigmentas. Dažinė ciberžolė (*lot. Curcuma longa*) daugiametis žolinis augalas, kuris priklauso imbirinių šeimai (1 pav.). Iš ciberžolės šaknies išgaunami milteliai pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru. *Curcuma longa* pasižymi šiomis farmakologinėmis savybėmis: antioksidacinėmis, antibakterinėmis, priešuždegiminėmis, priešgrybelinėmis, priešdiabetinėmis savybėmis ir dar daugeliu kitų. (7–9)

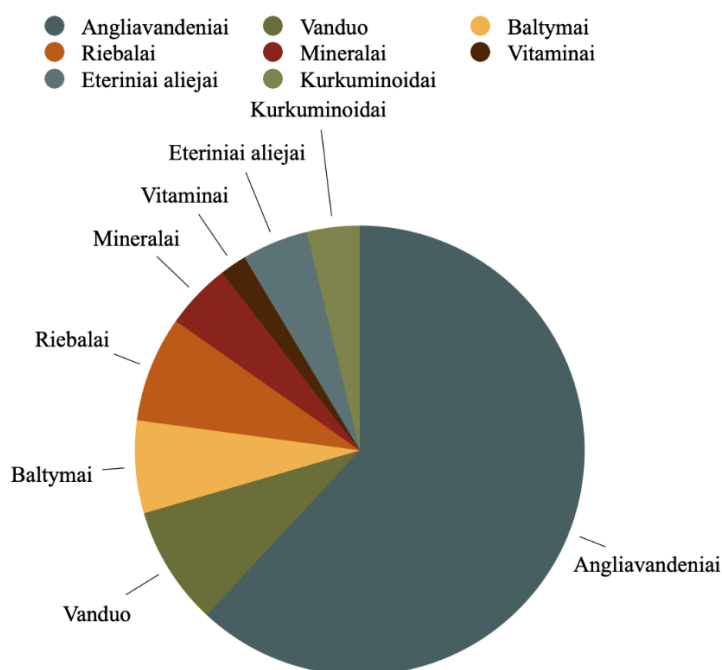


1 pav. Ciberžolė (*C. longa*) (10)

1.1.2. Dažinės ciberžolės žaliava ir biologiškai aktyvios medžiagos

Nustatyta, jog ciberžolėje yra randamos šios medžiagos (2 pav): apie 60 – 70% angliavandenių, 6 – 13% vanduo, 6 – 8% baltymų, 5 – 10% riebalų, 3 – 7% mineralų ir šiek tiek vitaminų. Distiliuojant eterinius aliejus vandeniui, jie sudaro apie 3 – 7% ciberžolės šakniastiebių. O veiklioji medžiaga, kurkuminoidai sudaro nuo 3 iki 5 %. Komercinei gamybai populiariausia ir dažniausiai naudojama ciberžolės šaknis. Taip pat, šaknys ar jų gabalėliai yra paliekami ir kitų metų derliams, daugininui. Ciberžolės šaknys daugiausiai kaupia angliavandenius, todėl jie yra perdirbami į miltelius.(9,11–13)

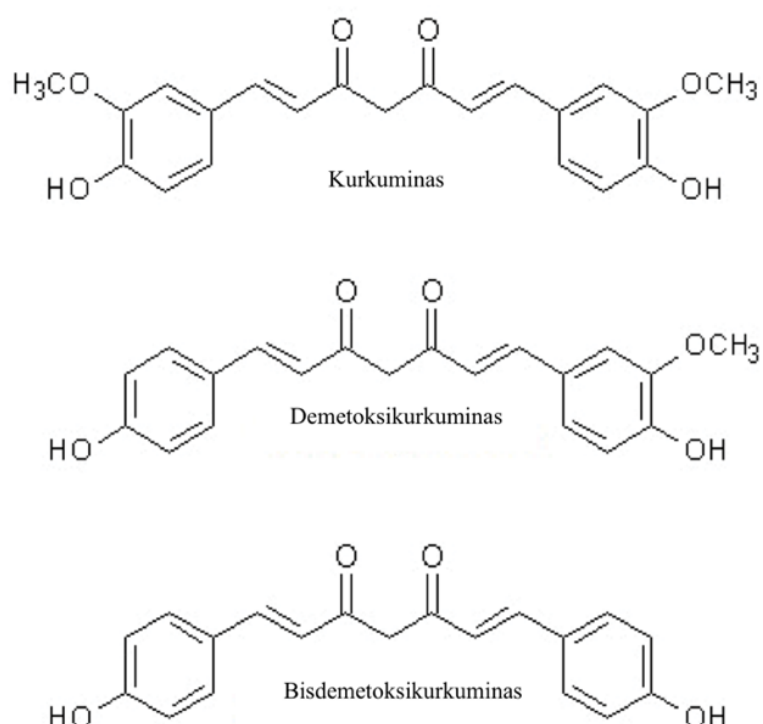
Pagrindinės *Curcuma longa* aktyviosios medžiagos yra nelakieji kurkuminoidai: kurkuminas, demetoksikurkuminas ir bisdemetoksikurkuminas (3 pav.), bisabolano tipo seskviterpenai ir lakusis aliejus. Kurkuminas [diferuloilmetanas, 1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dionas], cheminė formulė $C_{21}H_{20}O_6$ ir jo platus biologinis spektras, yra pagrindinė ir svarbiausia aktyvioji sudedamoji dalis, kuri yra išgaunama iš ciberžolės. Kurkuminas pasižymi savo unikalumu, tuo jog turi konjuguotą struktūrą, kuri apima du metilintus fenolius, sujungtus heptadien-3,5-diketono enoline forma, ši struktūra ciberžolei suteikia puikiai atpažįstamą ryškiai geltoną spalvą. (9,11–13)



2 pav. Ciberžolėje esančios biologiškai aktyvios medžiagos

1.1.2.1. Kurkuminoidai

Šiuo metu yra nustatyta 50 kurkuminoidų, kurie yra skiriami į tris potipius: linijinius, ciklinius ir konjuguotus su monoterpenais ar seskviterpenais. Linijiniai kurkuminoidai yra labiausiai paplitę. Pagrindiniai, kurie yra randami ciberžolėje yra: kurkuminas, demetoksikurkuminas ir bisdemetoksikurkuminas. (3 pav.). Kurkuminoidai ir bioaktyvūs fenoliniai junginiai, kurie yra randami *Curcuma* genčiai priklausantiems augalams. kurkuminoidams gali priklausyti, tie junginiai, kurie turi du aromatinius žiedus ir yra sujungti alifatine, dažniausiai heptano grandine. Kurkuminoidų sąvoka labai išsiplėtė, kadangi apima visus geltonai - oranžinius junginius randamus ciberžolėje. Gausiausiai kaupiami kurkuminoidai yra difenilalkaloidai. Priklausomai nuo grandinės ilgio tarp dviejų aromatinių žiedų difenilalkaloidai gali būti skirstomi į difenilheptanoidus, difenilpentanoidus ir kitus difenilalkaloidus. Difenilheptanoidus sudaro septynių anglių alkano grandinė ir dvi fenilo grupės. Difenilpentanoidai, kaip ir difenilheptanoidai turi dvi fenilo grupes, tačiau jas jungia penkių anglių alkano grandinė. (10,11,14,15)



3 pav. Kurkumino, demetoksikurkumino ir bismetoksikurkumino cheminė struktūra (16)

1.1.2.2. Fenilpropeno dariniai (Cinamono rūgšties tipo)

Monomeriniai fenilpropeno dariniai yra daugiausiai aptinkami tam tikrose *Curcuma* genties augaluose. Iš fenilpropeno darinių, neskaitant monomerinių, taip pat yra paplitę ir dimeriniai (liganai). (10)

1.1.2.3. Terpenoidai

Terpenoidai – gausiai gamtoje paplitusios medžiagos. Virš 250 skirtingų terpenoidų galima rasti ciberžolės išskiriamuose eteriniuose aliejuose. Pagrindiniai ir dažniausiai (*C. longa*) randami terpenoidai yra skirstomi į tris grupes: diterpenus, monoterpenus, seskviterpenus. (10,11)

Monoterpenoidai ($C_{10}H_{16}$) randami augalų išskiriamuose aliejuose. Ši medžiaga yra svarbi eterinių aliejų gamybai ir parfumerijoje. Juos sudaro dešimt anglies (C) atomų. Pagal struktūrinius skirtumus, juos galima suskirstyti į tris grupes: aciklinius, monociklinius ir dviciklinius. Monociklinių monoterpenoidų atstovai: α -terpineolis, timolis, mentolis, linomenas, karvonas, eukaliptolis, perlaldehidas. Dvicikliniai monoterpenoidai, priklausomai nuo struktūroje esančio žiedo, galima skirstyti į tris pogrupius. Pirmasis turi būti šešių narių žiedas, antrasis gali turėti nuo trijų iki penkių narių žiedą. Trečiajam priklauso tujonas ir Δ^3 – karenas. (10,14,17)

1.1.2.4. Seskviterpenoidai

Seskviterpenoidai yra C_{15} junginiai, kurie yra susidaro sujungus tris izoprenoidinius vienetus. Šie junginiai yra paplitę daugybėje gyvųjų organizmų įskaitant aukštesnius ir vaistinių augalų grupes. Bendras seskviterpenoidų skeleto pradmuo yra farnezilo pirofosfatas. Atliekant skeleto pertvarkymus skirtingais ciklizacijos būdais, gaunami daug skirtingų seskviterpenoidų anglies skeletų. *Curcuma longa* kaupia apie 140 skirtingų seskviterpenoidų, kuriuos galima suskirstyti į 10 pogrupių, tačiau dauguma šių junginių yra priskiriami vienai iš šių kategorijų – bisabolano, germakrano arba guajano. Likusios seskviterpenoidų tipų kategorijos: kadinano, farnesano, karabrano, kurkumano, elemmano, seskviterpenų dimerai ir kiti seskviterpenai. (10,14)

1.1.3. Farmakologinis ciberžolės poveikis

Kurkumino terapinė nauda pasižymi esant įvairioms ligoms ir negalavimams, tokiems kaip: uždegimas, artritas, kepenų ligos, nutukimas, metabolinis sindromas, neurodegeneracinės ligos ir kai kurios vėžio formos. Dažinės ciberžolės ekstraktas pasižymi antioksidacinėmis, antibakterinėmis, priešuždegiminėmis, priešgrybelinėmis, priešdiabetinėmis savybėmis. (9,13) Kurkuminas, kaip viena pagrindinių dažinės ciberžolės biologiškai aktyvių medžiagų, pasižymi imunomoduliaciniu poveikiu ir sąveikauja su keliais imuniniais tarpininkais. Kurkuminas yra pleitropinė molekulė, kuri veikia daugybę taikinių ir tam tikrus fermentus, kinazes, augimo faktorius, receptorius, transkripcijos faktorius, uždegiminius citokinus. Duomenys rodo, kad kurkuminoidai gali būti veiksmingi gydant ikinavikinius burnos ertmės pažeidimus, gali malšinti dantenu kraujavimą ir skausmą sergant periodontitu, gingvitu. (12,18,19)

1.1.3.1. Priešvėžinis poveikis

Tyrimai rodo, jog kurkuminas turi gydomąjį poveikį kovojant su įvairiais vėžiniais susirgimais, įskaitant krūties vėžį, plaučių vėžį, virškinamojo trakto vėžį, kraujo ir kitus vėžinius susirgimus. Kurkuminas yra antioksidantas, kuris pasižymi poliferaciniu ir apoptoziniu poveikiu. Ši ciberžolės veiklioji medžiaga pasižymi priešvėžiniu, antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu, jis yra dažnai tyrinėjamas, kaip chemopreventcinė medžiaga ir būna naudojamas onkologinių ligų gydyme. Nustatyta, jog kurkuminas veikdamas mikroRNR raišką, gali slopinti tolimesnį naviko augimą arba sujautrinti vėžio ląsteles chemoterapiniam gydymui. Ikiklinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad kurkuminas mažina onkogeninių mikroRNR raišką ir didina naviką slopinančių mikroRNR raišką. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad kurkuminas selektyviai veikia prieš vėžines kamienines ląsteles, nedarydamas žalos normalioms kamieninėms ląstelėms. Nors kurkuminas turi nemažai privalumų gydant vėžinius susirgimus, bet jis yra linkęs sąveikauti su kitais vaistais ir jo biologinis prieinamumas yra prastas. (12,13,20–22)

1.1.3.2. Priešuždegiminis poveikis

Tyrimais nustatyta, jog ciberžolė geba slopinti uždegiminių prostaglandinų biosintezę, ciklooksigenazės-2 (COX-2) aktyvumą ir neutrofilų funkciją uždegiminių procesų metu. *C.longa* blokuoja NF- κ B, o jie atlieka svarbų vaidmenį keliose lėtinėse ligose. Ne viename tyrime aprašomas ciberžolės poveikis sergant artritu. Atlikti tyrimai

rodo, jog vartojant ciberžolę, sveikai maitinantis atliekant fizinius pratimus sąnariuose sumažėjo patinimas ir skausmas. (10,23,24)

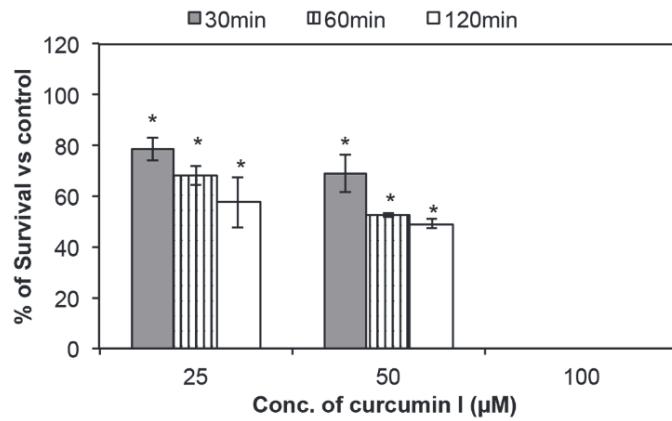
1.1.3.3. Antioksidacinis poveikis

Kurkuminas, kaip natūralus antioksidantas, mažinantis laisvųjų radikalų pažeidimą organizme ir skatina organizmo imuninę sistemą kovoti prieš oksidacinę žalą. Šis antioksidantas, slopina lipidų peroksidaciją, šiam poveikiui pasitelkia polinesočiąją riebalų rūgštį – linoleatą. Pastaroji riebalų rūgštis žymiai sumažina eritrocitų irimą, lipidų peroksidaciją ir veikia kaip azoto oksido šalintojas. Kurkumino deguonies radikalų neutralizavimo poveikis yra susijęs su jau prieš tai minėtu priešuždegiminiu poveikiu. Kadangi kurkuminas slopina arachidono rūgšties metabolizmo procesus, steroidinių hormonų išsiskyrimą ir ciklooksigenazės ir lipoksiokgenazės veiklas. (24–26)

1.1.3.4. Antimikrobinis aktyvumas

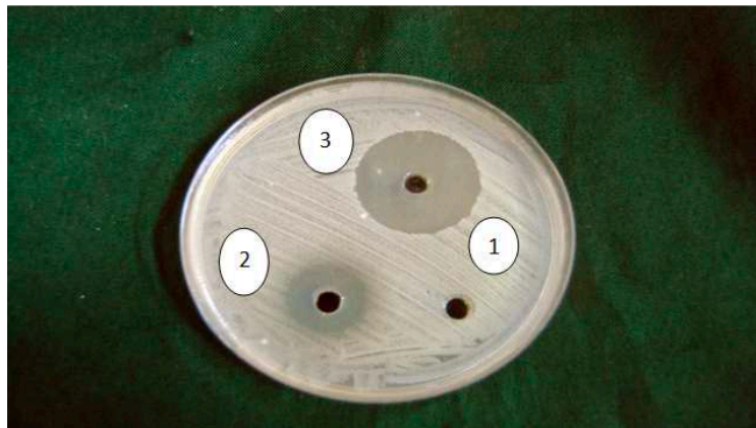
Kurkuminas pasižymi stipriu antibakteriniu poveikiu. Ši ciberžolės veiklioji medžiaga, yra linkusi didinti jautrumą tam tikriems antibiotikams, tokiems kaip: cefotaksimas, vankomicinas, tetraciklinas ir cefiksimas. Besivystančiose šalyse žmonės susiduria su ūmine viduriavimo liga, vienas iš šių ligų sukeliančių patogenų yra *E. coli*. Enterotoksigeninė *E.coli* yra viena iš dažniausiai viduriavimą sukeliančių sukėlėjų. Pastaroji bakterija rodo nemažą atsparumą amoksicilino ir klavulano rūgšties deriniui, ampicilinui ir cifazalinui. Naudojant kurkumino ir pastarųjų antibiotikų derinį, pastebėta, jog antibiotikų aktyvumas padidėjo. Kurkumino sinergetika buvo pastebėta kartu ir su priešgrybeliniais vaistais. (23,24,27)

Kurkumino antibakterinis veikimas buvo pastebėtas prieš gramteigiamas ir prieš gramneigiamas bakterijas. Viename tyrime buvo tirtas kurkumino antibakterinis aktyvumas prieš gramneigiamą *E. coli* bakteriją. Norint išsiaiškinti antibakterinį aktyvumą, buvo naudojamas žudymo bandymas (angl. killing assay), kuomet ląstelės buvo dvi valandas laikomos skirtingose kurkumino koncentracijose (25 μM, 50 μM, 100μM) ir tam tikru laiku (30 min, 60 min, 120 min) dengiamos ant agaro lėkštelės. Gautuose tyrimo rezultatuose (Pav. 3), matoma, kad bakterijų mažėjimas didėjo tiek didinat kurkumino koncentraciją, tiek ilginant laiko trukmę. (28)

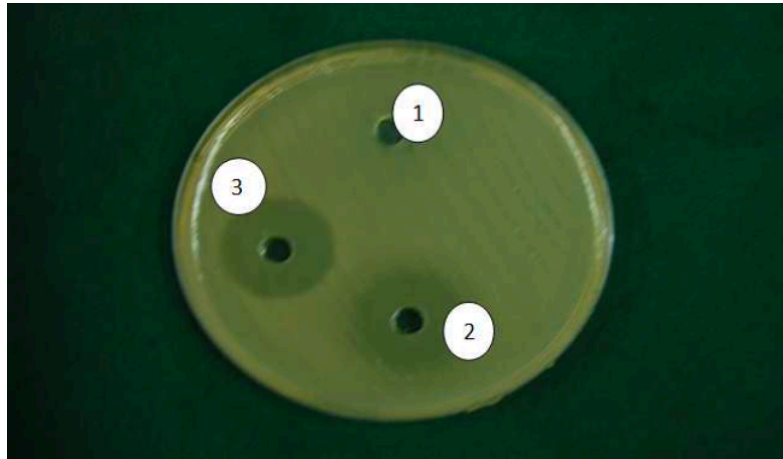


4 pav. Bakterijų sunaikinimo laiko kinetika veikiant kurkuminui (28)

Burnoje esančios patogeninės gramteigiamos bakterijos *Streptococcus pyogenes* gali sukelti sunkias, komplikuotas linkusias ligas, tokias kaip: reumatinė karštinė, sepsis, sunkią minkštųjų audinių invaziją ir į toksinį šoką panašų sindromą. *Streptococcus mutans* bakterijos yra pagrindinės ęduonies ir endokardito sukelėjos. N.A. Mohammed ir N.Y. Habil tyrime buvo tiriamas antibakterinis ciberžolės aktyvumas prieš *S. mutans* ir *S. pyogenes* lyginant su antibiotiku ciproflaksacinu. Gauti rezultatai rodo, jog kurkumino slopinimo zona veikiant *S. mutans* yra 9,7mm, o slopinant *S. pyogenes* 10,2mm., o ciprofloksacino slopinimo zona siekia 15,52mm veikiant *S. mutans* ir 13,4mm *S. pyogenes* (4 pav. ir 5 pav.).(19)



5 pav. Kurkumino slopinimo zona (mm) prieš *Strept.mutans* lyginant su ciprofloksacinu. 1 = neigiama kontrolė, 2 = ciberžolės ekstraktas, 3 = ciprofloksacinas.(19)



6 pav. Kurkumino slopinimo zona (mm) prieš Strept.pyogenes lyginant su ciprofloksacinu. 1 = neigiama kontrolė, 2 = ciberžolės ekstraktas, 3 = ciprofloksacinas.
(19)

1.1.3.5. Kitos farmakologinės savybės

Ciberžolės ekstraktas tyrimuose parodė sumažėjusį MTL (mažo tankio lipoproteinų) jautumą lipidų peroksidacijai, kuris gali atsirasti dėl aterosklerozinių pakitimų, cholesterolio ir gliceridų kiekio sumažėjimo kraujo plazmoje. Buvo pastebėta, kad septynias dienas vartojant kurkuminą, po 500 mg per dieną, matomas reikšmingas DTL (didelio tankio lipoproteinų) cholesterolio kiekio padidėjimas ir bendras cholesterolio ir lipidų peroksidų kiekių sumažėjimas. Moksliniuose tyrimuose aprašomos ir kurkumino antitrombozinės savybės. Geriant po 8 g kurkumino per dieną, buvo pastebėtas slopinamasis poveikis trombocitų agregacijai.

Pasak ajurvedos aprašymų, ciberžolė pasižymi intelektą skatinančiu ir neuroprotekciniu poveikiu. Viename tyrime, buvo stebėtas kurkumino poveikis etanolio pažeistoms smegenims. Kurkumino antioksidacinis ir hipolipeminis poveikis, lėmė padidėjusį glutationo kiekį ir pasikeitusią lipidų peroksidaciją. (10,23,24)

1.1.4. EVA patvirtintos ciberžolės ekstrakto vartojimo indikacijos ir formos

Europos vaistų agentūra nurodo, kad tradiciškai naudojami:

1. Ciberžolės šaknų milteliai
2. Smulkintos ciberžolės šaknys
3. Tinktūros (V/V) su 70% etanoliniu ekstrahentu (santykiu 1:10 arba santykiu 1:5)
4. Sausieji ciberžolės ekstraktai

Tradiciškai šis augalinis vaistinis preparatas yra vartojamas esant virškinimo sutrikimams, tokiems kaip: pilvo pūtimas, lėtas virškinimas, pilnumo jausmas. Priklausomai nuo pasirinktos preparato formos jų vartojimas saugusiam žmogui (jaunesniems nei 18 metų nerekomenduojama vartoti) gali skirtis. Ciberžolės šaknų miltelius reiktų vartoti nuo 0,5 g iki 1,0 g, 2 – 3 kartus per dieną. Vartojant ciberžolių arbatą, taip pat, vienkartinė dozė yra 0,5 g – 1,0 g, miltelius reikia užpilti 150 ml verdančio vandens. Šią arbatą reiktų gerti 2 – 3 kartus per dieną. Tinktūra (1:10) su 70 % etanoliu, vienkartinė dozė yra 0,5 ml – 1 ml, 2 – 3 kartus per dieną. Tinktūra (1:5) gali būti vartojama dviem skirtingais būdais. Pirmasis – išgerti 10 ml tinktūros vieną kartą per parą. Antrasis 5ml tirpalo praskiesti su 60 ml vandens ir gerti 3 kartus per parą. Sausieji ekstraktai (DER 13 – 25:1): (DER): sumaišomi su 96 % etanoliu (V/V), gauto preparato paros dozė 90 – 162 mg, dalijant į 2 – 5 dozes. Sausoji ištrauka (DER 5,5 – 6,5 : 1), tirpinama su 50 % etanoliu, šios ištraukos vienkartinė dozė 100 – 200 mg, 2 kartus per dieną. (29)

1.1.5. Maisto papildų, medicinos priemonių, maisto produktų su ciberžole apžvalga Lietuvos vaistinėse

Lietuvos Respublikos sveikatos ministerija maisto papildų sąvoką apibrėžia taip: tai maisto papildas, kuris praturtina įprastą maisto racioną, būdamas vienas ar derinyje su kitomis medžiagomis yra koncentruotas maistinių medžiagų, kurios turi mitybinį ar fiziologinį poveikį, šaltinis. (30)

Tarp Lietuvoje esančių maisto papildų, nemaža įvairovė yra tų, į kurių sudėtį įeina ciberžolė. Lietuvos vaistinėse galima rasti šiuos maisto papildus (1 lentelė): Swanson ciberžolės kapsules, Swanson ciberžole su juodaisiais pipirais kapsules, Curaquick kurkumino ekstraktą su bosvelija, Curcumin gel 95+ koncentruotą kurkumino kompleksą, Doppelherz activ curcuma 750 kapsules, Saffra mood papildas su ciberžole ir šafranu, Dr. Wolz kurkumino ekstraktas, Gamtos namų ciberžolės ekstraktas, Cor4 complex, Sapiens forte polifenoliai, Himalaya turmeric, Top 4 herbs, Smart hit polifen, Smart hit IV curcumin, Pomi – T kapsules, Better you purškiamas ciberžolės maisto papildas, Carduscaps, Folkepillen tabletės, Mantra LiverComp, Mantra Curculonga plus CC, Gastroval hepar formula, Floradix Detox bio, Ecosh kompleksas sąnariams, Ecosh kurkuminas + piperinas, Cignon shots, Neuromed good mood.

1 lentelė. Lietuvos Respublikos vaistinėse randami maisto papildai, kurių sudėtyje yra ciberžolės ar kurkumino, jų vartojimas ir gaunamas ciberžolės/ kurkumino kiekis per parą. (31)

Maisto papildo pavadinimas	Vartojimas suaugusiems	Per parą gaunamas ciberžolės kiekis
Swanson Ciberžolė	Po 2 kaps. 1 kartą per dieną	2 kaps.: 1440 mg dažinės ciberžolės šakniastiebių milteliai
Swanson ciberžolė su juodaisiais pipirais	Po 1 kaps. 1 – 2 kartus per dieną	2 kaps.: 1200mg dažinės ciberžolės šakniastiebių milteliai, 10mg juodųjų pipirų
Curaquick kurkumino ekstraktas BCM-95 su bosvelija	Po 1 kaps. 2 kartus per dieną	2 kaps.: 400mg Plataus spektro dažinės ciberžolės (Curcuma Longa) šakniastiebių ekstraktas „BCM-95“
Curcumin gel 95+ koncentruotas kurkumino kompleksas	Po 1-2 pakuotes per dieną	2 pak.: A dažinės ciberžolės ekstraktas 360mg, iš jų 72mg kurkuminoidų. B ciberžolės ekstraktas 200mg, iš jų 95mg kurkuminoidų. Iš viso kurkuminoidų 167mg.
Doppelherz activ curcuma 750 kapsulės	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: ciberžolės šakniastiebių milteliai 750mg, iš kurių 35mg kurkumino
Saffra mood papildas su ciberžole ir šafranu	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: ciberžolės šaknų ekstraktas 160mg, iš kurių 32mg kurkuminoidų
Dr. Wolz kurkumino ekstraktas	Po 3 kaps. Per dieną	3 kaps.: 150mg kurkumonoidų
Gamtos namų ciberžolės ekstraktas	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: Dažinės ciberžolės milteliai – 300mg, ciberžolės ekstraktas 315,8mg

Maisto papildo pavadinimas	Vartojimas suaugusiems	Per parą gaunamas ciberžolės kiekis
Cor4 complex	Po 1 paketėlį per dieną	1 pak.: 100mg dažinės ciberžolės šakniastiebių ekstrakto
Sapiens forte polifenoliai	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: 13,30mg dažinės ciberžolės šakniastiebių ekstrakto
Himalaya turmeric	Po 1 kaps. 2 kartus per dieną	2 kaps.: 800mg ciberžolės
Top 4 herbs	Po 1 kaps. Per dieną	1 tab.: 30mg ciberžolės ekstrakto
Smart hit polifen	Po 5ml per dieną su vandeniu	5ml: 200mg dažinės ciberžolės šakniastiebių ekstraktas, kuriame 190mg kurkuminoidai, iš kurių 142,5mg kurkumino
Smart hit IV curcumin	Po 5ml per dieną su vandeniu	5ml: 170mg dažinės ciberžolės šakniastiebių ekstraktas, iš kurių kurkumino 121mg, demetoksikurkumino 32mg ir bisdemetoksikurkuminas 7mg
Pomi – T	Po 2 kaps. Per dieną	2 kaps.: 300mg dažinės ciberžolės šakniastiebių milteliai
Better you purškiamas ciberžolės maisto papildas	4 papurškimai per dieną	4 papurškimuose: ciberžolės šaknies atitimuo 1300mg, 27mg kurkuminoidai
Carduscaps	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: 200mg didelio biologinio prieinamumo mikrokapsuliuoto kurkumino (Cavacurmin). 200mg Cavacurmino atitinka 1200mg kurkumino.

Maisto papildo pavadinimas	Vartojimas suaugusiems	Per parą gaunamas ciberžolės kiekis
Folkepillen tabletės	Po 2 tab. Per dieną	2 tab.: dažinės ciberžolės šakniastiebių ekstrakto 50mg
Mantra LiverComp	Po 1 kaps. 2 kartus per dieną	2 kaps.: 137,5mg ciberžolės ekstraktas, kuriame 130,5mg kurkumino
Mantra Curculonga plus CC	Po 1 kaps. 3 kartus per dieną	3 kaps.: 900mg ciberžolės šaknų miltelių
Gastroval hepar formula	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: 112,5mg dažinės ciberžolės ekstrakto, iš kurių 70mg kurkumino
Floradix Detox bio	Po 12,5ml per dieną, praskiedus su 250ml vandens	262,5ml: 705mg dažinės ciberžolės šaknų
Ecosh kompleksas sąnariams	Po 2-4 kapsules per dieną	4 kaps.: 145mg kurkumino
Ecosh kurkuminas + piperinas	Po 4 kaps. Per dieną	4 kaps.: 1260mg dažinės ciberžolės, 400mg kurkumino 95% ekstrakto, 320mg kurkumino BCM-95 ekstrakto
Cignon shots	Po 1 buteliuką per dieną	1 butel.: 100mg dažinių ciberžolių šaknų skystasis ekstraktas, iš kurių 5mg kurkumino
Neuromed good mood	Po 1 kaps. Per dieną	1 kaps.: 60mg dažinių ciberžolės ekstrakto, iš kurių 42mg kurkumino

1.2. Kapsuliavimas

1.2.1. Kapsulės – farmacinė forma

Kapsulė - tai, dažniausiai iš želatinos pagamintas apvalkalas, kuriame yra viena ar daugiau vaistinių ar veikliųjų medžiagų. Kapsulė yra vienkartinio naudojimo, kurias galima vartoti peroraliai, į makštį ar tiesiąją žarną. Želatina yra viena iš plačiausiai naudojamų medžiagų, kuri gauna hidrolizės būdu iš kolageno. Norint pagaminti ploną

kapsulės apvaskalėlių galima naudoti krakmolą ar celiuliozę. Vienas iš pagrindinių kapsulių pranašumų yra, jog jomis galima teikti ne tik kietąsias medžiagas, bet ir nevandeninius skysčius ir pusiau kietąsias medžiagas. (32–34)

Kapsulės yra skirstomos į dvi pagrindines grupes: minkštąsias ir kietąsias kapsules. Kitos grupės: skrandžio sultims atsparios, modifikuoto atpalaidavimo kapsulės ir maišeliai. (33,35,36)

1.2.2 Kapsulių privalumai ir trūkumai

Kapsulių privalumai:

- Lengvai ir greitai suvirškinamos virškinamajame trakte;
- Greitas veikliosios medžiagos atpalaidavimas;
- Lengvas vartojimas;
- Patogus transportavimas;
- Maskuoja nemalonų vaistų kvapą ir skonį;
- Sudrėkusias kapsules lengviau nuryti, kadangi tampa slidžiomis;
- Užtikrinamas veikliųjų medžiagų stabilumas.

Kapsulių trūkumai:

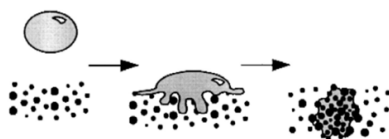
- Higroskopinės vaistinės medžiagos sugeria vandenį iš kapsulės apvaskalo, dėl šios priežasties jos gali tapti trapiomis;
- Reikalingos specialios laikymo sąlygos dėl higroskopiškumo;
- Koncentruoti tirpalai, kuriems reikalingas išankstinis praskiedimas yra netinkami kapsulėms, nes tokio pobūdžio vaistai dirgina skrandį. (37,38)

1.2.3. Drėgnoji granuliacija

1.2.3.1. Drėgnosios granuliacijos etapai

Granuliacija gali būti apibūdinama, kaip dydžio didinimo procesas, kurio metu smulkios ar stambios dalelės susijungia į didesnius, fiziškai stiprius aglomeratus. Ši, viena iš pagrindinių kietų farmacinių formų gamybos operacijų, pirmiausia yra naudojama gerinti miltelių fizines ir reologines savybes. Drėgnosios granuliacijos procesas susideda iš trijų etapų:

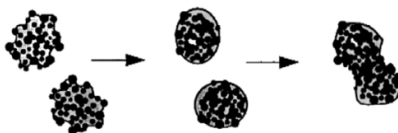
- 1) Drėkinimas (6 pav.) – šiame etape milteliai yra maišomi su tirpikliu. Naudojamas skystis, su rišikliu ar be jo. Tirpiklis turi būti lakus, kad džiovinimo metu gerai išgaruotų iš miltelių. Populiariausi tirpikliai yra etanolis, vanduo, izopropanolis ar jų mišiniai.



6

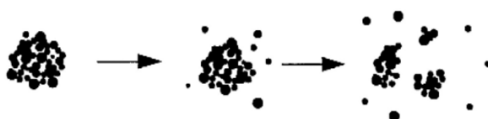
7 pav. Drėgnoji granuliacija, drėkinimo etapas(39)

- 2) Konsolidacija (6 pav.) - džiovinimas, jis yra reikalingas, tam, jog pašalinti granuliavimo skysčio likučius iš susidariusių granulių, jos yra surūšiuojamos pagal dydį. Pridėtas tirpalas gerai suriša miltelių daleles dėl reologinių savybių. Tęsiant džiovinimą susidaro tvirtesni ir pastovesni ryšiai, vyksta granulių sutankinimas ir jų didėjimas.



8 pav. Drėgnoji granuliacija, konsolidacijos etapas (39)

- 3) Skilimas (8 pav.) įvyksta tuomet, kai drėgnos ar išdžiovintos granulės skyla dėl smūgių, nusidėvėjimo, spaudimo granuliatoriuje, tvarkant produktą ar nuo kitų mechaninių pažeidimų. (39–42)



9 pav. Drėgnoji granuliacija, skilimo etapas (39)

Tinkamų granulių savybės:

- Mažas granulių dydis;
- Reikiamas mažųjų dalelių kiekis, tam, kad užpildytų tarpus tarp granulių;
- Sferinė forma;
- Pakankamas drėgnumas, kurie siekia ~1 – 2%;
- Pakankamas kietumas ir suspaudžiamumas.(43)

Granuliavimo veiksmingumas priklauso nuo šių savybių:

- Naudojamos veikliosios ir pagalbinių medžiagų dalelių dydžio
- Rišiklio tipo ir tūrio
- Laiko, per kurį susidaro drėgnoji masė
- Džiovinimo laiko
- Šlyties jėgos poveikio dydžio (43)

1.2.3.2. Drėgnosios granuliacijos privalumai ir trūkumai

Drėgnosios granuliacijos privalumai:

- Padidėja granulių tankis;
- Jei dedamas tirpiklis su rišikliu, geriau pasiskirsto tirpūs vaistai;
- Mažėja dulketumas;
- Hidrofobinius paviršius padaro tirpesniais.(41)

Drėgnosios granuliacijos trūkumai:

- Sudėtingas procesas, dėl kelių į jį įeinančių etapų;
- Brangus procesas, dėl jam reikalingos darbo jėgos, vietos, laiko sąnaudų, specialios įrangos ir energijos sunaudojimo;
- Medžiagos netekimas skirtinguose apdorojimo etapuose;
- Drėgmei ir temperatūrai jautrūs veikliosios medžiagos yra netinkamos šiam procesui.(41)

1.2.4. Pagalbinės medžiagos

1.2.4.1. Pagalbinių medžiagų apibūdinimas

Pagalbinė medžiaga dažniausiai apibrėžiama, kaip medžiaga, kuri padeda vaisto gamybos procese, palaiko arba didina veikliosios medžiagos ar vaisto stabilumą ir jo biologinį prieinamumą. Pagalbinių medžiagų naudojimas palengvina kapsulių ir tablečių gamybą, jų išvaizdą, kokybę ir absorbciją, bei palengvina jų vartojimą.

Vaisto ir pagalbinių medžiagų aglomeracijos tikslas drėgnojoje granuliacijoje yra pagerinti miltelių pasiskirstymą, tam jog sumažėtų tūrio svyravimai ir masės nevienodumas ir tam, jog pagerėtų medžiagos suspaudžiamumas. (44–46)

1.2.4.2. Drėgnojoje granuliacijoje naudojamos pagalbinės medžiagos

Drėgnojoje granuliacijoje naudojamos pagalbinės medžiagos:

- Mikrokristalinė celiuliozė;
- Polimerai (celiuliozės dariniai): hidroksipropilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, hidroksietilceliuliozė, etilceliuliozė;
- Povidonas;
- Natūralūs polisacharidai: akacijų sakai, kulkšnių sakai, pektinas, guaras;
- Krakmolas;
- Pregelifikuotas krakmolas;
- Sacharozė;
- Kiti: natrio alginatas, magnio aliuminio silikatas, polietilenglikoliai. (44–46)

1.2.4.3. Tiesioginiame tabletavime naudojamos pagalbinės medžiagos

Tiesioginiame suspaudime (tabletavime) naudojamos tokios pagalbinės medžiagos, kurios pasižymi geromis suspaudimo, stabilumo savybėmis, skatina tablečių tirpumą, irimą ir turėtų neveikti veikliosios medžiagos biologinio prieinamumo.

Tiesioginiame suspaudime naudojamos šios pagalbinės medžiagos:

- Celiuliozė: mikrokristalinė celiuliozė ir smulkiagrūdė celiuliozė;
- Laktozė;
- Kiti cukrūs: suspaustasis cukrus (*angl. compressible sugar*), dekstrozė, dekstratai;
- Krakmolas ir jo dariniai;
- Neorganinės druskos;
- Polioliai. (46)

1.2.4.4. Kitos pagalbinės medžiagos

Kitos pagalbinės medžiagos:

- Dezintegrantai ir superdisintegrantai – tai medžiagos, kurios padeda tabletei greičiau suirti (krakmolas, natrio krakmolo glikolatas, skersinio ryšio polivinilpirolidonas);
- Lubrikantai, jie neleidžia medžiagai prikibti prie prietaiso sienelių ir įrenginių, padidina tabletės slidumą. Dažniausiai naudojami lubrikantai: magnio stearatas, kalcio stearatas, stearino rūgštis, hidrinti augaliniai aliejai, polientilenglikoliai, natrio chloridas;
- Antiadherentai – šios medžiagos neleidžia mišiniui prilipti prie prietaiso sienelių ir įrenginių (talkas, natrio dodecilsulfatas, kukurūzų krakmolas);

- Glidantai pagerina tabletėse esančių miltelių tekėjimą (talkas, magnio stearatas, smulkusis silicio dioksidas);
- Dažikliai (geležies oksidas, natūralūs pigmentai);
- Drėkinamosios medžiagos;
- Saldikliai ir aromatai – šios medžiagos dažniau aptinkamos kramtomosiose tabletėse, nei kapsulėse ar tabletėse (manitolis, aspartatas).(37,46)

1.2.5. Naudotinos pagalbinės medžiagos

1.2.5.1. Mikrokristalinė celiuliozė

MKC (mikrokristalinė celiuliozė) vis labiau populiarėjanti medžiaga farmacijos, medicinos, maisto ir kosmetikos pramonėse. MKC yra natūrali medžiaga, kuri yra gaunama iš išgrynintos ir dalinai depolimerizuotos celiuliozės, sintetinama iš α – celiuliozės. Ji pasižymi šiomis savybėmis, jog yra netoksiška, atsinaujinanti, biologiškai suderinama ir skaidi, ekologiška, turi tinkamas mechanines savybes, yra didelio paviršiaus ploto ir mažo tankio. Taip pat, būdingas didelis kristalimumo laipsnis, kuris svyruoja nuo 55% iki 80%.(46–49)

MKC privalumai:

- Linkusi neužkimšti sieto drėgnosios granuliacijos metu;
- Padidina džiovavimo greitį;
- Neleidžia medžiagai sukietėti;
- Mažina spalvinį nevienodumą;
- Skatina granulių suirimą.

Tačiau, MKC turi tam tikrų trūkumų, pavyzdžiui nesuderinamumas su daugeliu polimerinių matricų ir ribota apdorojimo temperatūra. (46–50)

Drėgnojoje granuliacijoje naudojamas Avicel® PH, kuris yra dviejų tipų 101 ir 102. PH 101, dalelės dydis yra 50 μ m, dažniausiai naudojama tiesioginio suspaudimo tabletavimui, drėgnajai granuliacijai ir kapsulių užpildymui. PH 102 dalelių dydis siekia 100 μ m, šis tipas naudojamas taip pat, kaip ir PH 101, tik šio tipo miltelių birumas geresnis, dėl stambesnių dalelių. (50)

1.2.5.2. Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (Aerosil®) ir magnio stearatas

SiO₂ - bevandenis koloidinis silicio dioksidas, tai gelifikuojanti medžiaga, kurios dalelių dydis yra mažas, bet didelis paviršiaus plotas, todėl turi tinkamas takumo savybes. Jis yra gaminamas liepsnos hidrolizės būdu, hidrolizuojant silicio tetrachloridą vandenilio ir deguonies liepsnoje. Ši medžiaga yra naudojama kaip adsorbentas, dezintegrantas, rišiklis, tirštiklis ir glidantas. SiO₂ yra skirstomas į du tipus: hidrofilinį ir hidrofobinį. Aerosil® ir kitus preparatus galima naudoti kartu, kai šie atitinka laikymo ir terminio stabilumo reikalavimus. Skaidrus, geros konsistencijos gelis gali susidaryti, tik tada, kai naudojama medžiaga pasižymės panašiu refrakciniu indeksu. Silicio dioksidas yra naudojamas jau su drėgnojo granuliavimo metu pagamintomis granulėmis, jis pagerina granuliu birumą. Dažniausiai atliekant granuliavimą su augaliniais ekstraktais naudojama mažiausiai 0,5% m/m Aerosil® koncentracija. (37,51)

Magnio stearatas yra bene dažniausiai naudojamas miltelių formos lubrikantas tablečių ir kapsulių preparatuose. Pastarasis lubrikantas maišymo metu sudaro ploną sluoksnį ant pagalbinės ir veikliosios medžiagų, dėl šios priežasties nesusidaro ryšys tarp dalelių. Toks hidrofobinis sluoksnis mažina tablečių tempimo stiprį ir neleidžia vandeniui prasiskverbti į tabletę, tokių būdu pristabdomas tablečių skilimas ir tirpimas. Magnio stearato optimali koncentracija svyruoja tarp 0,5% iki 1,0% m/m. (52,53)

1.2.5.3. Drėkinamieji skysčiai

Drėgnojoje granuliacijoje galima naudoti ir drėkinamieji skysčiai, kaip 2 – 5% povidonas – Kollidon®. Ši medžiaga vinilpirolidono ir vinilacetato kopolimerizatas, kuri dažniausiai naudojama, kaip rišamoji medžiaga granulėse, kapsulėse, tabletėse ir dengimo procesuose. Kollidon® smulkūs gelsvai balti ar balti gero birumo milteliai, kurie yra vandenyje tirpūs. Dėl savo rišamųjų, adhezinių ir plėvelę sudaryti gebančių savybių jis gali būti naudojamas ir gaminant skystas farmacines formas, pvz.: suspensijas, sirupus, akių lašus. Povidonas yra gerai tirpus vandenyje, etanolyje ir izopropanolyje. (54)

Akacijų sakai yra natūrali derva išgaunama iš *lot. Acacia senegal* ir *lot. Acacia seyal*. Akacijų sakai yra išskirtinė medžiaga, su ja gamintos granulės ar tabletės būna labai stiprios. Dažnai naudojama maisto papildų gamyboje. (55)

1.3. Tabletavimas

1.3.1. Tabletės, jų kategorijos ir joms keliami kokybės reikalavimai

Tabletės yra labiausiai paplitusi kietoji geriamoji dozavimo farmacinė forma, kurių kiekvienoje yra viena ar daugiau veikliųjų medžiagų dozė. Klasikiniu atveju yra gaminama suspaudžiant miltelius iki norimo tabletės kietumo, svorio ar kitų matmenų. Galima pasitelkti ir šiuos gamybos būdus, pvz., liejimo, ekstruzijos ar liofilizacijos. Prieš miltelių supresavimą atliekamas drėgnas arba sausas granuliavimas, dažnai dėl netinkamų veikliųjų medžiagų savybių (pvz., dalelių dydžio, morfologijos). Ši universali vaisto tiekimo sistema gali būti skirtos vietiniam poveikiui virškinamajame trakte arba sisteminiam poveikiui. Bendrieji tablečių gamybos kriterijai: vaisto kiekio dozės tikslumas ir vienodumas, tirpumas ir galimybė absorbuotis, vaistinio preparato stabilumas, pacientui priimtinos organoleptinės savybės ir išorinė išvaizda. Tradiciškai tabletės yra geriamos, bet kai kurios gali būti kramtomos, tirpinamos vandenyje arba paliekamos ištirpti burnoje. Dažniausiai tabletės yra apvalaus cilindro formos, kurių kraštai yra nuožulnūs. Ant jų gali būti padarytos laužimo žymės, simboliai, skaičiai ar kiti ženklai. (37,56,57)

Geriamosios tabletės yra skirstomos į šias kategorijas:

- Nedengtas
- Dengtas
- Skrandžio sultims atsparias
- Modifikuoto atpalaidavimo
- Šnypščiašias
- Tirpias
- Disperguojamas
- Kramtomąsias
- Orodisperguojamas
- Oralinius liofilizatus (57)

Europos farmakopėjoje yra nurodyti tablečių kokybei keliami reikalavimai - tirpumo, masės ir turinio vienodumo, dilumo, suirimo ir tvirtumo. Norint įvertinti šiuos parametrus, atliekami Ph. Eur. nurodyti metodai:

- Vienadozių vaistinių preparatų vienodumo testas (augaliniams vaistiniams preparatams ar augaliniams vaistams šis testas yra netaikomas)
- Masės vienodumo testas
- Turinio vienodumo testas
- Kietųjų farmacinių formų tirpumo testas
- Kietos farmacinių formos dezintegracija
- Tablečių atsparumas traiškymui
- Nedengtų tablečių dilumo testas(57)

1.3.2. Tablečių gamyba

Tabletės dažniausiai gaminamos tiesioginio suspaudimo, drėgnojo arba sausojo granuliavimo būdais. Metodas pasirenkamas atsižvelgiant į sudedamųjų dalių savybes, pvz., medžiagos suspaudžiamumas, takumas. (57,58)

1.3.2.1 Tiesioginis suspaudimas

Šis metodas atliekamas tiesiogiai presuojant miltelių formos medžiagas, nekeičiant medžiagų fizikinių savybių. Šis metodas dažniausiai naudojamas kristalinėms medžiagoms, kurios pasižymi geromis fizikinėmis savybėmis (pvz., suspaudžiamumas, takumas). Tiesioginis suspaudimas pasižymi tuo, jog yra saugus, pigus ir greitas.(58)

1.3.2.2. Drėgnasis granuliavimas

Šis būdas tablečių ruošimo būdas yra plačiausiai naudojamas. Šio metodo metu sumaišomi milteliai, dedamas tinkamas tirpiklis ir rišiklis. Susidariusios granulės yra džiovinamos, tam jog būtų pašalintas tirpiklis ir susidarytų sausos granulės. Nors šis būdas turi nemažai etapų ir ilgas, bet atitinka visus tablečių formavimo reikalavimus. (58)

1.3.2.3. Sausoji granuliacija

Sauso granuliavimo metodas naudojamas formuoti granules be skysto tirpalo. Šis būdas taikomas, kai naudojamos medžiagos yra jautrios drėgmei ir karščiui. Kadangi granulės yra formuojamos be drėgmės, jas reikia sutankinti. Sausoji granuliacija yra atliekama su tablečių presu, pasitelkiant velenus. Sutankinta masė yra sijojama, tam kad gauti granules. Šio būdo pranašumas - nereikalingas džiovinimas ir drėgmė.(58)

1.3.3. Tablečių privalumai ir trūkumai

Tablečių privalumai:

- Galimi įvairūs gamybos būdai;
- Galima gaminti didelius kiekius už mažą kainą;
- Pastovi vaisto kokybė ir tikslus dozavimas;
- Patogus vartoti savarankiškai;
- Didelis mechaninis, cheminis ir mikrobiologinis stabilumas, lyginant su skystomis farmacinėmis formomis;
- Patogus transportavimas;
- Galimi keli vaistinės medžiagos atpalaidavimo profiliai, pvz., pailginto atpalaidavimo.

Tablečių trūkumai:

- Tam tikros vaistinės medžiagos, dėl savo amorfinės prigimties, flokuliacinio pobūdžio ar mažo tankio yra atsparios suspaudimui į tankesnes būsenas;
- Vaistai, kurie lėtai ir blogai tirpsta, yra didelių ar vidutinių dozių, arba absorbuojami viršutiniame virškinamojo trakte. (38,58)

1.3.4. Tabletės su ciberžole

Ciberžolės veiklioji medžiaga kurkuminas blogai tirpsta hidrofilinėse ir labiau tirpus lipofiliniuose tirpaluose. Tai reiškia, jog jis mažai tirpus ir yra pakankamai stabilus vandenyje, todėl kurkumino biologinis prieinamumas yra prastas. Vienas iš būdų, kaip norint išvengti šių apribojimų, yra naudojant nanoemulsifikacijos metodą. Taikant šį metodą suformuojama emulsija „aliejus vandenyje“. Tokio pobūdžio emulsija kurkuminui suteikia geresnes priešuždegimines savybes. Atliktas tyrimas rodo, kad kurkumino nanoemulsiją pavyko suformuluoti į kietą farmacinę formą - tabletę (59). Naudojant klasikinį būdą, galima pagaminti kurkumino mukoadhezyvines bukalines tabletes, kurios buvo paruoštos naudojant tiesioginio suspaudimo metodą. Tokioms kurkumino tabletėms pagaminti buvo naudojamos šios medžiagos: kurkuminas, guaro guma, ksantano guma, etilceliuliozė, hidroksi-propil-metilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, polietilenglikolis, magnio stearatas, talkas, laktozė ir etilceliuliozė.(60)

1.4. Granulių, kapsulių ir tablečių kokybiniai tyrimai

1.4.1. Carr indekso ir Hausner santykio nustatymas

Suspaužiamumo indeksas (Carr) naudojamas kaip netiesioginis medžiagų biriojo tankio, dydžio, formos, paviršiaus ploto ir drėgmės matas. Šis indeksas ir Hausnerio santykis yra nustatomi matuojant laisvai beriamų ir suspaustų miltelių tūrį. Carr indeksas ir Hausner santykis apskaičiuojamas taip: išmatuojamas laisvai beriamų (nususistovėjusių) miltelių tūris (V_o) ir sutankintas (nususistovėjęs) miltelių tūris (V_f) (1 ir 2 formulės).

$$1. \text{ Suspaužiamumo indeksas} = 100 \times \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right)$$

$$2. \text{ Hausner santykis} = \frac{V_o}{V_f}$$

Arba Carr indeksą ir Hausnerio santykį galima apskaičiuoti pagal miltelių suberiamojo (ρ_o) ir (ρ_f) tankių reikšmes (3 ir 4 formulės).

$$3. \text{ Suspaužiamumo indeksas} = 100 \times \left(\frac{\rho_f - \rho_o}{\rho_f} \right)$$

$$4. \text{ Hausner santykis} = \frac{\rho_f}{\rho_o}$$

Kuo mažesnės Carr indekso ir (ar) Hausner santykio vertės, tuo geresnis birumas (2 lentelė).

2 lentelė. Birumo vertinimas remiantis Eur.Ph. (57)

Carr indeksas %	Birumas	Hausner santykis
1 - 10	Puikus	1,00 - 1,11
11 - 15	Geras	1,12 – 1,18
16 - 20	Pakankamas	1,19–1,25
21 - 25	Vidutinis	1,26–1,34
26 - 31	Blogas	1,35–1,45
32 - 37	Labai blogas	1,46–1,59
> 38	Labai, labai blogas	>1,60

Suspaudžiamumo indekso tyrimo trūkumas tas, kad išmatuojamas sutankėjimo laipsnis, bet ne kaip greitai tai įvyksta. Šiame kokybiniame tyrime naudojama 250 ml talpos cilindras, o bandomosios medžiagos masė lygi 100 g. Galima naudoti mažesnio tūrio cilindrą ar mažiau bandomosios medžiagos, bet atlikti pokyčiai turi būti aprašyti rezultatuose. Sutankinimo procedūrą rekomenduojama atlikti 3 kartus ir iš gautų rezultatų išvesti vidurkį. (57,61)

1.4.2. Granulių frakcinės sudėties nustatymas

Miltelių smulkumo laipsnis nustatomas sijoiant tiriamąją medžiagą. Atliekant sietų analizę naudojami žalvariniai arba nerūdijančio plieno sietų serijos. Tyrimo metu naudojami 8 sietai, kurie išdėstyti angelių mažėjimo tvarka, nuo viršaus į apačią. Viršuje esantis sietas turi stambiausias angeles, sulaikytų dalelių diametras didesnis nei 1,4 mm, o apačioje esantis persijoja smulkiausias daleles, angelių diametras aštuntame siete 0,09 mm. Po siojimo pasveriamas kiekviename siete susikaupusių dalelių masė ir apskaičiuojamas procentinis dalelių pasiskirstymas frakcijomis. (57)

1.4.3. Tablečių ir kapsulių masės vienodumo testas

Norint nustatyti vidutinę tablečių masę, reikia atsitiktinai paimti 20 tablečių, jas pasverti visas kartu ir vėliau kiekvieną atskirai. Iš gautų masių paskaičiuojama vidutinė masė. Kiekvienos tabletės pasverta masė lyginama su gauta vidutine mase. Vėliau remiantis Europos farmakopėjoje nurodyta lentele (3 lentelė) stebimas masės nuokrypis nuo vidutinės masės. (57) Atliekant kapsulių masės vienodumo testą sveriamą nepažeista užpildyta kapsulė ir jos tuščias apvalkalas, iš gautų masių paskaičiuojamas skirtumas. Ši procedūra turi būti atlikta su 20 kapsulių. (57)

3 lentelė. *Tablečių masių nuo bendros vidutinės tablečių masės procentinės nuokrypio ribos.*

(57)

Farmacinė forma	Vidutinė masė	Procentinis nuokrypis
Tabletė (plėvele dengta ir nedengta)	80 mg ar mažiau	10 %
	Daugiau nei 80 mg, bet mažiau nei 250 mg	7,5 %
	250 mg ar daugiau	5 %
Kapsulės, granulės (nedengtos, vienadozės) ir milteliai (vienadoziai)	Mažiau nei 300 mg	10 %
	300 mg ar daugiau	7,5 %

1.4.4. Kapsulių ir tablečių suirimo testas

Šis testas atliekamas siekiant nustatyti, ar tabletės arba kapsulės, patekusios į skystą terpę, priklausomai nuo eksperimentinių sąlygų, suirs per nustatytą laiką. Įranga suirimiui tirti yra sudarytas iš 6 skaidrių vamzdelių, jų apačia yra uždengta sietu, termostatinės įrangos, kuri palaiko terpės temperatūrą 35-39 °C ribose ir sistemos, kuri užtikrina vamzdelių tolygų panardinimą į skystąją terpę ir iš jos. Testo pradžioje vamzdeliai vertikaliai įstatomi į rėmą, kurį aparatas, pastoviu dažniu, kilnoja 29 – 32 ciklus per minutę greičiu. Į kiekvieną iš vamzdelių, po vieną įdedama tabletė ar kapsulė ir ant vamzdelių viršaus uždedami diskai, kurie suvienodina irimo sąlygas. Skystajai terpei dažniausiai yra naudojamas distiliuotas vanduo, išskirtiniais atvejais gali būti naudojama vandenilio chlorido rūgštis ar dirbtinė skrandžio rūgštis. Tyrimo pabaigoje kapsulės ar tabletės turėtų būti suirusios, jei bent viena kapsulė ar tabletė lieka nesuirusi, testas kartojamas 3 kartus. Tam jog testas atitiktų reikalavimus, 16 iš 18 testuojamų kapsulių ar tablečių turi būti pilnai suirusios. (57)

1.5. Antibakterinis ciberžolės tyrimas skiedimo metodu

Skiedimo metodas – tai kiekybinis metodas, kurio metu vertinamas antibiotikų aktyvumas prieš bakterijų sukėlėjus. MSK vertė yra apibrėžiama, kaip mažiausia tiriamos antimikrobinės medžiagos koncentracija, kuri slopina tiriamo mikroorganizmo augimą. Ši vertė dažniausiai išreiškiama µg/ml arba mg/l. Kiekybiniam antimikrobiniam aktyvumui prieš bakterijas ir grybelius *in vitro* įvertinti gali būti naudojami sultinio arba agarų skiedimo

metodai. Tai yra sultinio mikroskiedimo arba makroskiedimo metodas, kurio metu ruošiami dvigubi antimikrobinės medžiagos praskiedimai (pavyzdžiui, 1,2,4,8,16,32) skystoje augimo terpėje, tuomet, jei atliekamas makroskiedimas, išpilstoma į ne mažesnius kaip 2 ml mėgintuvėlius, jei mikroskiedimas, naudojama 96 duobučių mikrotritracinė plokštelė, duobutės 200 μ l tūrio. (62)

2. TYRIMO METODIKA IR METODAI

2.1. Tyrime naudotos medžiagos

1. Dažinės ciberžolės šaknų sausasis ekstraktas, Fontana, Italija, serijos nr. S1905966, S2300672;
2. Avicel[®] PH 102 E, Farmalabor, Italija, serijos nr. R2000320;
3. Akacijų sakai, Farmalabor, Italija, serijos nr. R1913705;
4. Aerosil[®] 200 PH, Farmalabor, Italija, serijos nr. R2017310
5. Magnio stearatas, Molar Chemicals KFT, serijos nr. CX0907918
6. Kietosios želatinos kapsulės nr.1
7. Širdies smegenų infūzija
8. *E. coli* ir *S. pyogenes* bakterijos
9. Išgrynintas vanduo, VU MF laboratorija, Lietuva
10. VU MF BMI Mikrobiologijos skyriuje saugomos *E. coli* ir *S. pyogenes* bakterijų kultūros.

2.2. Tyrimo priemonės

1. Analitinės svarstyklės, Kern ADB 200 – 4, Kern & Sohn GmbH, Vokietija, 0,0001 tikslumas;
2. Elektroninės svarstyklės, Scale House HDL 600, 0,001 tikslumas;
3. Elektrinė kaitlentė, OKKO HD 1011B Shaoxing Haoda Electrical Appliance Co., Ltd, Kinija;
4. Maišytuvas, ERWEKA[®] AR 403, Vokietija;
5. Grūstuvė;
6. Piestelė;
7. Sietas;
8. 50 ml ir 100 ml matavimo cilindrai;
9. Matavimo stiklinė;
10. Džiovinimo spinta ESCO[®] Isotherm[®] OFA – 110 – 8;
11. Kapsulių pildymo mašinėlė ProFiller[®] 1100;
12. Tiesioginio tabletavimo mašina Shanghai Tianfan DP-12;
13. Tablečių ir kapsulių suirimo prietaisas ERWEKA[®] DZT 67485, Vokietija;
14. Analitinių sietų rinkinys FILTRA VIBRACION FTL – 0200, Ispanija.
15. Sutankinimo aparatas, Electrolab ETD – 1020x, Indija;

16. Dilumo mašina, Electrolab EF – 2L, India;
17. Inkubatorius, Mmmert ICO105med, Vokietija;
18. Pipetmanai, CAPP bravo 2 – 20 μ l, 20 – 200 μ l, Danija;
19. Pipetmanas, Eppendorf research plus 10 – 100 μ l, Vokietija;
20. BIOFLOAT™ 96 duobučių lėkštelės ląstelių kultūroms, Vokietija;
21. Daugiafunkcinis mikroplokštelių skaitytuvas (angl.: multimode mikroplate reader), BioTek Synergy HTX, JAV.

2.3. Dažinės ciberžolės ekstrakto ir MKC birumo nustatymas

Norint nustatyti dažinės ciberžolės ekstrakto ir pagalbinės medžiagos Avicel® birumą, buvo naudojama Ph. Eur. atitinkančius reikalavimus *Electrolab* įranga. Tabletavimo / kapsuliavimo mišiniai, svarstyklių pagalba pasveriami po 100 g. Milteliai suberiami ant popieriaus lapo ir laisvai supilti į 250 ml tūrio specialų cilindrą. Užsirašomas miltelių suberiamasis tūris (V_o). Įranga nustatoma, kad atliktų 250 kartų sutankinimo judesį. Po sutankinimo užsirašomas miltelių sutankintasis tūris (V_f) ir pagal 1-ąją ir 2-ąją formules apskaičiuojami Carr indeksas ir Hausner santykis. Šis procesas yra kartojamas tris kartus, kiekvieną kartą iš naujo pasveriant miltelių masę. Atlikus tyrimą apskaičiuojami Carr indekso ir Hausner santykio vidurkiai.

2.4. Miltelių mišinio paruošimas

Norint pagaminti granules su sausuoju ciberžolės šaknų ekstraktu buvo naudojama pagalbinė medžiaga Avicel® PH 102. Abiejų medžiagų kiekiai buvo sveriami elektroninių svarstyklių pagalba. Pasverti Avicel® PH 102 ir sausis ciberžolės šaknų ekstrakto milteliai buvo sijoti per specialų sietą ir maišomi pasitelkiant maišytuvą, ERWEKA AR 403 (9 pav.) 60 k/min greičiu 5 minutes.



10 pav. Maišytuvas, ERWEKA® AR 403.

2.5. Drėkinamųjų skysčių paruošimas

Drėkinamajam skysčiui pagaminti buvo naudojami akacijų sakai ir vanduo. Tikslūs kiekiai, reikiamų medžiagų tirpalui pagaminti, buvo sveriami su elektroninėmis svarstyklėmis. Vandens kiekis buvo matuojamas 50 ir 100 ml matavimo cilindrais.

Vandeninis akacijų tirpalas buvo gaminamas su 4,5 g akacijų sakų miltelių, kurie buvo atsverti elektroninėmis svarstyklėmis ir 150 ml distiliuoto vandens, kurio tikslus kiekis buvo matuojamas cilindro pagalba. Į karščiui atsparią stiklinę, įpilama 150 ml distiliuoto vandens, ir tirpiklis lėtai kaitinamas. Vėliau po truputį beriami akacijų sakų milteliai ir nuolat maišant, kol milteliai pilnai ištirps.

2.6. Granulių gamyba drėgnos granuliacijos būdu

Maišyklėje išmaišyti ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir Avicel® PH 102 milteliai perpilami į grūstuvę. Miltelių mišinys buvo maišomas su drėkinamuoju skysčiu. Reikalingas drėkinamojo skysčio kiekis buvo matuojamas eksperimentiškai. Po truputį pilant akacijų sakų vandeninį tirpalą ir su piestele maišant miltelius, stebima, kada bus gauta tinkamos drėgmės granuliuojama masė. Drėgnoji masė pertrinta per specialų sieta, tam, kad išgauti granules.

Gautos drėgnos granulės džiovinamos džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje 24 valandas. Buvo pagamintos 5 granulių serijos (4 lentelė).

4 lentelė. *Granulių su sausuoju ciberžolės šaknų ekstraktu gamybai naudotos medžiagos.*

Serija	Santykis ciberžolės ekstr. su MKC	Sausojo ciberžolės šakniastiebių ekstrakto kiekis, g	Avicel® PH 102 kiekis, g	3 % vandeninio akacijų sakų tirpalo tūris, ml
1	50 : 50	75	75	125
2	60 : 40	90	60	150
3	70 : 30	105	45	100
4	80 : 20	120	30	100
5	90 : 10	135	15	95

2.7. Granulių frakcinės sudėties nustatymas

Grabulių frakcinei sudėčiai nustatyti buvo naudojamas Filtra prietaisas (10 pav.), sudarytas iš 8 sietų, kurie sudėti vienas ant kito, angelių mažėjimo tvarka ir apačioje esančio (surenkamojo) indo. Sietų diametras pateiktas 5 lentelėje. Kiekviena granulių serija buvo vertinama atskirai. 100 g granulių buvo atsverta elektroninėmis svarstyklėmis, suberta ant viršutinio sieto ir sandariai uždaryta specialiu dangčiu. Prietaisas įjungiamas 5 minutėms, ir po to ant kiekvieno sieto, bei ir apatinio surenkamojo indo, sulaikytos granulės pasveriamos analitinėmis svarstyklėmis ir apskaičiuojamas granulių frakcinis pasiskirstymas procentais.



11 pav. Analitinių sietų rinkinys FILTRA VIBRACION FTL – 0200

5 lentelė. Prietaiso FILTRA VIBRACION FTL – 0200 sietų angelių ir sulaikomų dalelių diametrai.

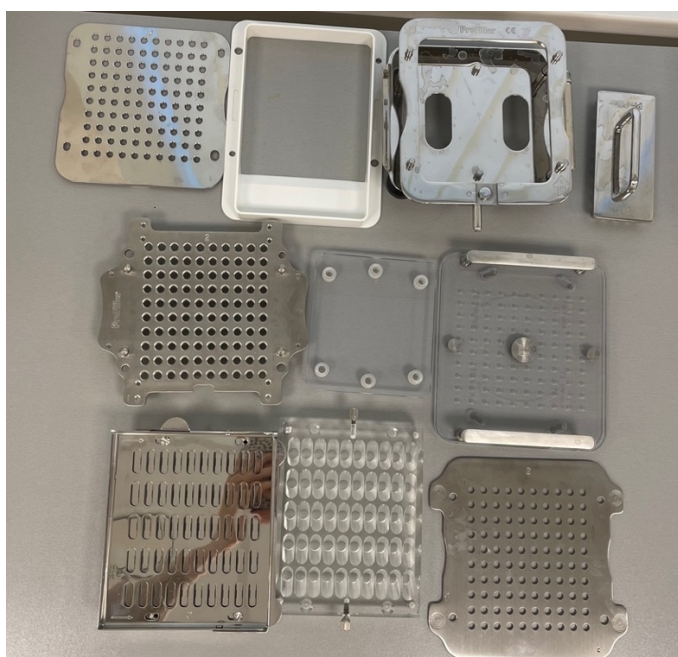
Sieto numeris	Angelių diametras, mm	Sulaikytų dalelių diametras, mm
1 (viršutinis sietas)	1,4	> 1,4
2	1	1,4 - 1
3	0,710	1 - 0,710
4	0,5	0,710 - 0,5
5	0,355	0,5 - 0,355
6	0,250	0,355 - 0,250
7	0,125	0,250 - 0,125
8	0,09	0,125 - 0,09
9 (surenkamasis indas)	< 0,09	< 0,09

2.8. Granulių frakcinės sudėties nustatymas

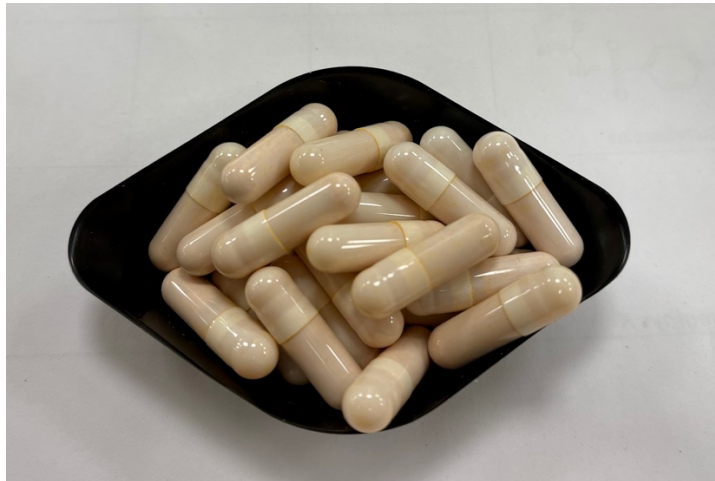
Granulių birumas buvo apskaičiuojamas pasitelkiant Carr indeksą ir Hausner santykį. Kiekvienos serijos granulių buvo atsveriami 50 g elektroninėmis svarstyklėmis, o tolimesnė tyrimo eiga tokia pati kaip ir dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto birumo tyrimo eiga (žr. p. 2.3.).

2.9. Kapsuliavimas

Prieš atliekant kapsuliavimą, kiekvienos serijos granulės elektroninėmis svarstyklėmis buvo atsvertos po 50 g ir maišytuve ERWEKA® AR 403 sumaišoma su 0,5 % m/m Aerosil® 200 PH ir 1 % m/m magnio stearatu, šių medžiagų tikslūs kiekiai buvo sveriami analitinėmis svarstyklėmis. Kapsuliavimui buvo pasirinktos 1 dydžio ir kapsulės ir naudojama kapsulių pildymo mašinėlė ProFiller® su 100 skylučių plokštelėmis (11 pav.). Kapsulės įdedamos į kiekvieną mašinėlėje esančią angelę, mechaniškai atskiriamos viršutinė kapsulės dalis nuo apatinės. Viršutinės kapsulių dalys esančios viršutinėje plokštelėje atkeliamos. Likusios apatinės kapsulių dalys, apatinėje plokštelėje, užpildomos granulėmis, taip, kad kiekis pasiskirstytų tolygiai. Užpildžius kapsules, viršutinė plokštelė pritvirtinama prie apatinės ir kapsulės uždaromos. Pasitelkiant specialų presavimo įrankį kapsulės atsargiai yra paspaudžiamos, siekiant užtikrinti tvirtą kapsulių užsidarymą (12 pav.).



12 pav. Kapsulių pildymo mašinėlė ProFiller® 1100.



13 pav. Užpildytos 1 dydžio želatininės kapsulės.

2.10 Tablečių gamyba tiesioginio tabletavimo būdu

Tiesioginiame tabletavime naudojamas tas pats granulių mišinys, kaip ir kapsuliavime (žr. p. 2.9.). Tablečių gamybai buvo naudojama tabletavimo mašina *Shanghai Tianfan DP-12*. Kiekvienos serijos tabletės buvo presuojamas 60 tab/min greičiu.



14 pav. Tabletavimo mašina Shanghai Tianfan DP-12.



15 pav. Pagamintos tabletės su sausuoju dažinės ciberžolės šaknų ekstraktu

2.11. Masės vienodumo nustatymas

Masės vienodumo tyrimas atliekamas kiekvienai tablečių ir kapsulių serijai remiantis *Ph. Eur.* keliamais reikalavimais. Šis tyrimas buvo atliekamas analitinėmis svarstyklėmis, Kern ADB 200 – 4, Kern & Sohn GmbH, 0,001g tikslumu. Pasveriami pilna užpildyta kapsulė, tuomet kapsulė atidaroma, joje esantis turinys išberiamas ir sveriamas tuščias kapsulės apvalkalas. Norint apskaičiuoti kapsulės turinio masę, reikia iš pilnos kapsulės masės atimti tuščio kapsulės apvalkalo masę. Tokiu būdu buvo sveriami 20 tos pačios serijos atsitiktinai parinktų kapsulių. Vėliau apskaičiuojamas dvidešimties kapsulių masių vidurkis ir nustatoma maksimali ir minimali kapsulių masė. Tuomet skaičiuojamas kiekvienos tyrime dalyvavusios kapsulės masės procentinis nuokrypis nuo vidurkio. Pagal gautus rezultatus ir *Ph. Eur.* pateiktais reikalavimais (3 lentelė), vertinama, ar kapsulė atitiko tyrimo reikalavimus.

Panašiai tyrimas buvo atliekamas ir su tabletėmis. Atsitiktiniu būdu buvo pasirinktos tos pačios serijos dvidešimt tablečių, iš kurių kiekviena atskirai buvo pasveriami. Tuomet apskaičiuojamas kiekvienos tabletės masės procentinis nuokrypis nuo vidurkio. Ir *Ph. Eur.* pateiktais vertinimo kriterijais, vertinama, ar tabletė atitinka keliamus reikalavimus (3 lentelė).

2.12. Kapsulių ir tablečių suirimo nustatymas

Šiam tyrimui atlikti buvo naudojamas tablečių ir kapsulių suirimo prietaisas ERWEKA[®] DZT 67485. Tyrimas buvo atliekamas su penkiomis kapsulių ir penkiomis tablečių serijomis. Šešios vienos serijos kapsulės ar tabletės įdedamos į skaičius prietaiso vamzdelius. Tabletės ar kapsulės uždengiamos diskais ir įmerkiamos į 37 ± 2 °C distiliuotą vandenį. Suirimo

testo įranga kilnoja stiklinius vamzdelius 28 – 32 ciklų/min greičiu. Analizė vykdoma 15 minučių, tą laiką vizualiai stebimas ir fiksuojamas laikas reikalingas kapsulei/tabletei suirti. Remiantis *Ph. Eur.* pateiktais suirimo laiko vertinimo kriterijais, vertinamas kapsulių ir tablečių suirimas.

2.13. Nedengtų tablečių dilumo nustatymas

Atsitiktiniu būdu atrinktos tos pačios serijos 10 tablečių. Tabletės buvo apvalomos šepetėliu ir pasveriami jų bendra masė analitinėmis svarstyklėmis. Pasvertos tabletės sudedamos į friabiliatoriaus būgną ir įjungiamas aparatas. Būgnas sukasi 25 k/min greičiu 4 minutes. Aparatui sustojus tabletės išimamos, apšluostomos, vizualiai įvertinamos ar nėra jokių pažeidimų ir pasveriamos. Esant tablečių pažeidimams, tokiems kaip: suskilimai, įtrūkimai ir perlūžimai, tuomet tabletės neatitinka keliamų kokybės reikalavimų. Jei tabletės po testo buvo nepažeistos ir bendra masė nesumažėjo daugiau nei 1 % nuo pradinės masės atitiko testo reikalavimus. Tablečių dilumas (U) apskaičiuojamas pagal *Ph. Eur.* pateiktą formulę:

$$U = \frac{G_h - G_k}{G_h} \times 100\%$$

Tablečių atsparumas dilumui (P) apskaičiuojamas pagal formulę:

$$P = 100 - \frac{G_h - G_k}{G_h} \times 100 \%$$

G_h – pradinė tablečių masė, g; G_k – masė po testo, g.

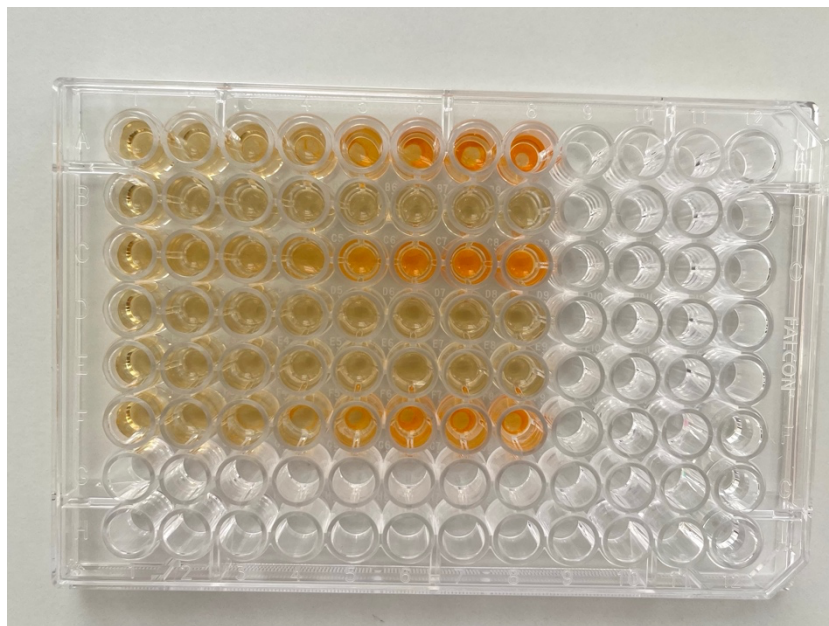
2.14. Ciberžolės poveikis į *E. coli* ir *S. pyogenes*

Iš ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto paruoštas 10 proc. koncentracijos vandeninis tirpalas. Tyrimui pasirinktos VU MF BMI Mikrobiologijos skyriuje saugomos *E. coli* ir *S. pyogenes* bakterijų kultūros. Ciberžolės poveikis pasirinktoms bakterijų padermėms tirtas 96 šulinėlių plokščiadugnėse mikroplokštelėse, 200 μl tūryje. Į 48 šulinėlius (6 eilutės po 8 šulinėlius) įpilta Brain-Heart buljono (BHB). Į pirmą, trečią ir šestą eilutes įpilta ciberžolės ekstrakto gaunant 6,25 μl/ml, 12,5 μl/ml, 25 μl/ml, 50 μl/ml, 100 μl/ml, 200 μl/ml, 400 μl/ml, 800 μl/ml koncentracijas. Į pirmą ir antrą šulinėlius įnešta po 10 μl *E. coli* bakterijų suspensijos, į penktą ir šestą – *S. pyogenes*. Kontrolei pasirinkta: 1) bakterijos su BHB, 2) ciberžolės ekstraktas su BHB, 3) tik BHB. Plokštelės laikytos termostate parą 37 °C. Vėliau spektrofotometru išmatuotas šulinėliuose esančių mišinių optinis tankis, parinkus 600 nm bangos ilgį. Tyrimas atliktas tris kartus.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	188,75 1,25 10	187,5 2,5 10	185 5 10	180 10 10	170 20 10	150 40 10	110 80 10	30 160 10				
B	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10				
C	198,75 1,25	197,5 2,5	195 5	190 10	180 20	160 40	120 80	40 160				
D	200	200	200	200	200	200	200	200				
E	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10	190 10				
F	188,75 1,25 10	187,5 2,5 10	185 5 10	180 10 10	170 20 10	150 40 10	110 80 10	30 160 10				
G												
H												

16 pav. Plokščiadugnės mikroplokštelės šulinėlių pildymo schema. (63)

Pastaba. Skaičiais nepažymėti šulinėliai buvo nepildyti.



17 pav. Užpildyta plokščiadugnė mikroplokštelė

2.15. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą SPSS Statistics 17.0 ir MS Excel 2023. SPSS Statistic 17.0 programinė įranga buvo naudojama nepriklausomų imčių tarpusavio palyginimui (taikant neparametrinius testus – Kruskall – Wallis ir Mann – Whitney

U), vidurkių ir standartinių klaidų skaičiavimui. Taikant Kruskal – Wallis ir Mann – Whitney U testus statistiškai reikšmingais laikyti skirtumai, kai $p < 0,05$. Procentiniai kapsulių, tablečių masių pasiskirstymai ir nuokrypiai nuo vidurkio bei procentinė granulių frakcinė sudėtis buvo apskaičiuoti naudojant programinę įrangą MS Excel 2023.

3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. Dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir MKC (Avicel® PH 102) birumo vertinimas

CE ir Avicel® PH 102 birumas buvo apskaičiuojamas naudojant Carr indeksą ir Hausner santykį. Abi medžiagos lengvai byrėjo, nelipo prie cilindro sienelių. Abi tirtos medžiagos buvo homogeniškos. Birumo tyrimas su kiekviena medžiaga buvo kartojamas 3 kartus. Iš gautų rezultatų vidurkių apskaičiuojama CE ir MSK suberiamasis tankis, Carr indeksas ir Hausner santykis (6 lentelė).

6 lentelė. Dažinės ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir MKC miltelių birumo rezultatai.

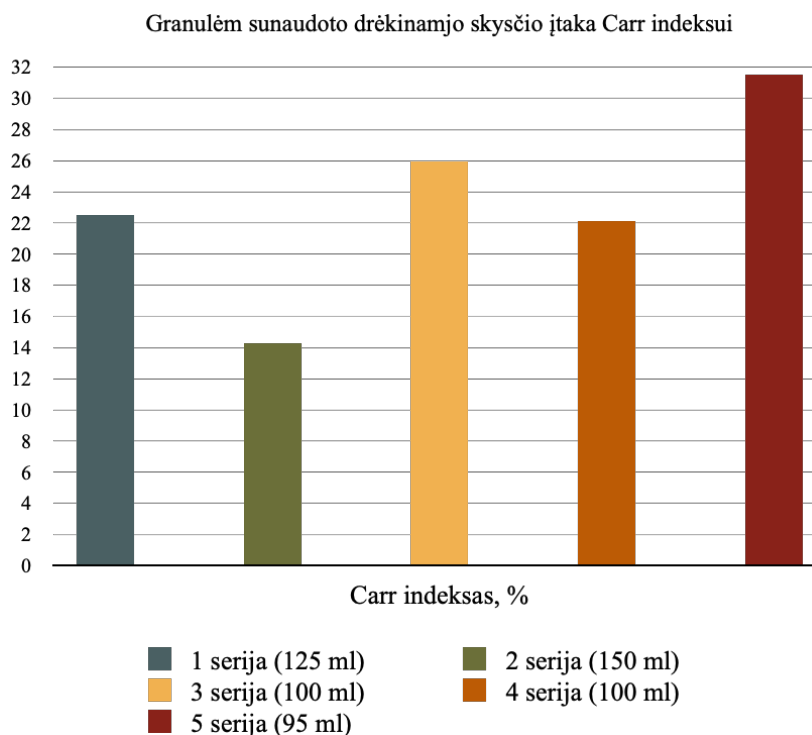
Medžiagos pavadinimas	Miltelių masė, g	V _o , ml	V _f , ml	Carr indeksas, %	Hausner santykis	Birumas
CE	80,01	192	140	27,08	1,36	Blogas
Avicel® PH 102	80,0	214,66	158,66	26,07	1,35	Blogas

Remiantis *Ph.Eur.* nurodyta Carr indeso ir Hausner santykio vertinimo lentelė (žr. 2 lentelė). Rezultatai rodo, jog abi tirtos medžiagos pasižymi blogu birumu. Norint pagerinti augalinio ekstrakto birumą ir reologines savybes, gali būti naudojamos pagalbinės medžiagos ir drėgnosios granuliacijos metodas.. Siekiant pagerinti CE birumą drėgnųjų granulių gamyboje buvo naudojama MKC Avicel® PH 102 ir akacijų sakų drėkinamasis skystis. Pagamintų granulių birumas buvo ištirtas ir gauti rezultatai pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Dažinės ciberžolės su MKC granulių birumo rezultatai.

Serijos numeris	Granulių masė, g	V _o , ml	V _f , ml	Carr indeksas, %	Hausner santykis	Birumas
1	50,0	174±14	134,6± 6	22,466±3,033	1,286±0,053	Vidutinis
2	50,0	167,33±3,33	143,33±2,67	14,31±2,11	1,166±0,033	Geras
3	50,0	180,66±11,34	133,66±4,66	25,92±2,205	1,35±0,05	Blogas
4	50,0	161±11	127,66±3,34	22,13±3,26	1,26±0,05	Vidutinis
5	50,0	168±7	115±5	31,53±2,39	1,46±0,05	Labai blogas

Žemiau esančioje diagramoje (16 pav.), matoma, jog 1 (125 ml drėkinamojo skysčio) ir 4 serijų (100 ml drėkinamojo skysčio) granulių birumas buvo vidutinis, 2 serijos geras (150 ml drėkinamojo skysčio), o 3 (100 ml sunaudota drėkinamojo skysčio) ir 5 serijos (95 ml drėkinamojo skysčio) birumai buvo blogi.



16 pav. Granulėms sunaudoto drėkinamojo skysčio įtaka Carr indeksui

Iš anksčiau pateiktų lentelių duomenų (6 ir 7 lentelės), galima spręsti, jog drėgnosios granuliacijos metodas pagerino mišinių gerumą. Prieš granuliaciją sausojo ciberžolės šaknų ekstrakto ir MKC birumas buvo blogas, bet 1, 2 ir 4 serijose birumas pagerėjo. Iš diagramoje pateiktų duomenų, matoma, kad didesnis granuliacinio skysčio kiekis gaminant granules, gerinama jų birumo savybės. Antroje granulių serijoje buvo panaudota 150 ml akacijų sakų skysčio, daugiausiai iš visų esančių granulių serijų, tyrimo rezultatai rodo, jog 2 serijos granulių birumas buvo geriausias. Ketvirtos serijos granulių gamybai buvo sunaudota 95 ml granuliacinio skysčio. Mažesnis akacijų sakų tirpalo kiekis blogina granulių birumo savybės. 4 serijos granulių birumas. – labai blogas.

Atlikus statistinę analizę su SPSS programine įranga, naudojant Carr indekso ir Hausner koeficiento duomenis, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp 2 ir 5 serijų granulių, p - reikšmė yra mažesnė nei 0,05 (rezultatai: 0,014 ir 0,013).

3.2. Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintų granulių serijų įvertinimas

Siekiant pagerinti miltelių birumą, granulės buvo gaminamos drėgnosios granuliacijos būdu. 5 serijų granulių gamyboje kaip drėkinamasis skystis buvo naudojamas akacijų saku tirpalas. Įvertinus granulių technologines savybes ir birumą (žr. 7 lentelė) tinkamais tabletavimui ir kapsuliavimui pripažinti 1,2 ir 4 serijos granulės.

3.3. Granulių frakcinės sudėties įvertinimas

Galutinio produkto kokybė labai priklauso nuo granuliavimo proceso, rišiklio, pagalbinių ir augalinių ekstrakto kiekio granulėse. Ilgesnis drėgnosios masės maišymas, lėtas drėkinamojo skysčio pylimas gali užtikrinti geresnį medžiagų pasiskirstymą tarpusavyje ir siauresnį granulių dydžio pasiskirstymą (64). Plačiausias granulių dydžio pasiskirstymas matomas trečioje granulių serijoje. Siauriausias granulių dydžio pasiskirstymas matomas antroje serijoje, daugiau nei pusė granulių buvo 1,4 – 1 mm diametro (8 lentelė).

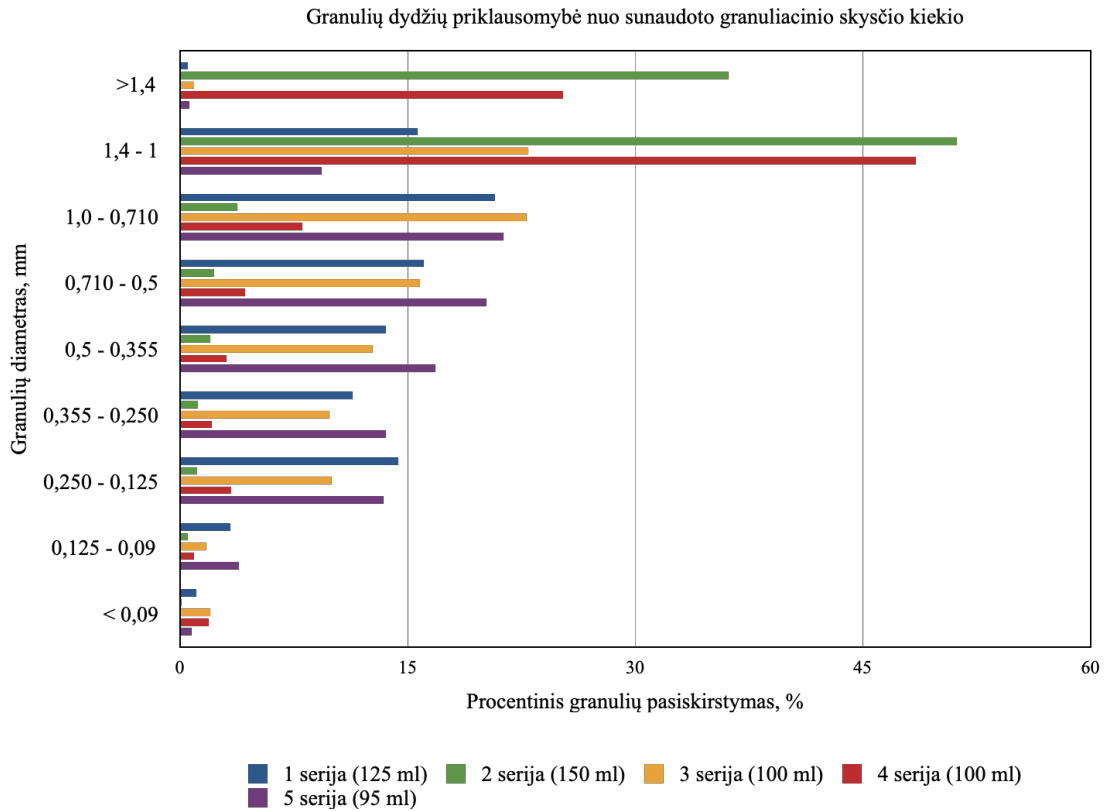
8 lentelė. Granulių serijų frakcinė sudėtis

Granulių frakcinis pasiskirstymas %

	1 serija	2 serija	3 serija	4 serija	5 serija
> 1,4	0,5	36,16	0,93	25,27	0,61
1,4 - 1	15,65	51,2	22,93	48,49	9,32
1,0 - 0,710	20,75	3,79	22,87	8,04	21,3
0,710 - 0,5	16,05	2,26	15,82	4,3	20,19
0,5 - 0,355	13,56	2	12,7	3,07	16,85
0,355 - 0,250	11,38	1,2	9,87	2,1	13,56
0,250 - 0,125	14,4	1,13	10	3,37	13,41
0,125 - 0,09	3,31	0,53	1,76	0,9	3,9
< 0,09	1,07	0,12	2	1,9	0,79

Pastaba. Lentelėje paryškintos didžiausios granulių frakcijos (procentais).

Remiantis gautais rezultatais, matyti, jog antroje, trečioje ir ketvirtoje serijose dominuoja 1,4 – 1 mm granulės. Pirmos serijos, kurioje augalinio ekstrakto ir MKC santykis 50 : 50, ir penktos serijos, kurioje augalinio ekstrakto 90 % ir pagalbines medžiagos 10 %, granulių frakcinis pasiskirstymas yra panašus. Abiejose serijose dominuoja 1,0 – 0,710 mm granulės.



17 pav. Granulių frakcinės sudėties priklausomybė nuo sunaudoto granuliacinio skysčio.

Rišamosios ir drėkinamųjų medžiagų kiekiai tiesiogiai lemia granulių dydį. Mišinyje esant didesniai kiekiui rišamosios medžiagos, tarp jo dalelių intensyviau vyksta koalescencija (64). Iš diagramoje pateiktų duomenų (17 pav.) matoma, jog antroje ir ketvirtoje serijose granulės yra stambesnės ir granuliacinio skysčio buvo sunaudota daugiau. Antroje serijoje – 150 ml, ketvirtoje serijoje – 100 ml granuliacinio skysčio. Likusių serijų granulės buvo smulkesnės ir platus jų diametrų pasiskirstymas.

3.5. Pagamintų kapsulių ir tablečių vidutinės masės įvertinimas

Remiantis Ph. Eur., kapsulių, kurių masės vidurkis yra mažesnes nei 300 mg, yra kokybiškos, jei ne daugiau kaip dviejų kapsulių masės nukrypsta daugiau nei 10 % nuo apskaičiuoto vidurkio (3 lentelė). Masės vienodumo tyrimo rezultatai pateikti 9 lentelėje. Ph. Eur. kriterijų neatitiko ir leistiną 10 % nuokrypį viršijo antra granulių serija, pagaminta iš 60 % dažinės ciberžolės šaknų sausojo ekstrakto ir 40 % MKC, bei ketvirta serija granulių, pagaminta iš 80 % dažinės ciberžolės šaknų sausojo ekstrakto ir 20 % MKC. Didžiausia vidutinė kapsulės masė ($0,21701 \pm 0,03$ g) yra kapsulių, kurios užpildytos 4 serijos granulėmis. Mažiausia vidutinė masė ($0,1783 \pm 0,062$ g) yra kapsulių, užpildytų 2 serijos granulėmis.

9 lentelė. Kapsulių vidutinė masė

Granulių, kuriomis užpildytos kapsulės, serija	20 kapsulių masė, g	Vidutinė vienos kapsulės masė, g	Minimali masė, g	Maksimali masė, g	Minimalus nuokrypis, %	Maksimalus nuokrypis, %
1	5,6323	0,206 ± 0,02	0,1856	0,2179	0,058	9,92
2	5,0684	0,1783 ±0,062	0,1643	0,1975	0,22	10,77
3	5,5854	0,2029±0,0199	0,1830	0,2220	0,65	9,84
4	5,8004	0,21701±0,03	0,1862	0,2399	0,142	14,197
5	5,8053	0,21544±0,015	0,1997	0,2242	0,2135	7,30

Pastaba. Lentelėje paryškintos kapsulių serijos, neatitiko masės vienodumo tyrimo rezultaty.

Remiantis 10 lentelėje nurodytais duomenimis, nustatyta, jog visos tablečių serijos atitiko Ph. Eur. keliamus reikalavimus tablečių masės vienodumui. Didžiausias maksimalus nuokrypis nuo masės vidurkio yra 2-oje tablečių serijoje. Mažiausias maksimalus masės nuokrypis nuo vidurkio matomas 5-oje serijoje. Didžiausias minimalus nuokrypis nustatytas 1-oje serijoje, o mažiausias minimalus nuokrypis, kuris buvo lygus vidutinei vienos tabletės masei, yra 4-oje serijoje.

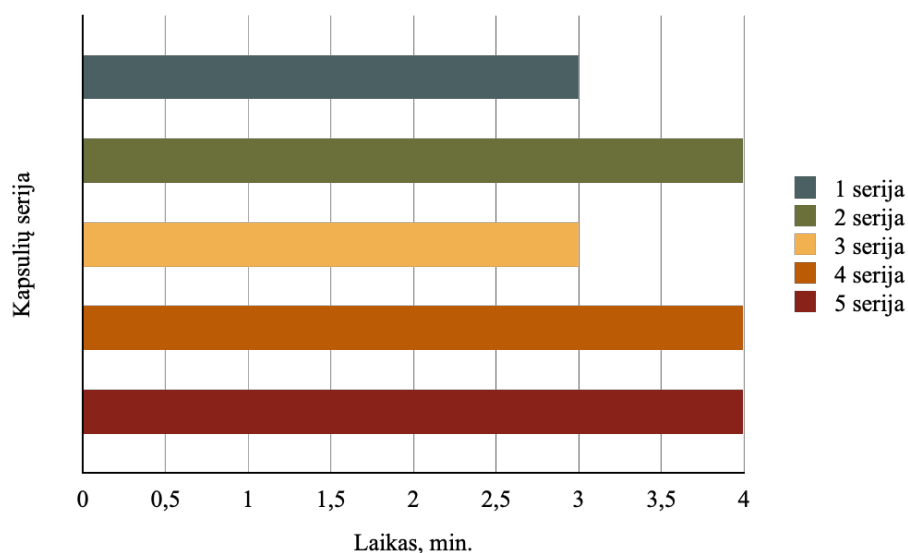
10 lentelė. Tablečių vidutinė masė

Tablečių serija	20 tablečių masė, g	Vidutinė vienos tabletės masė, g	Minimali masė, g	Maksimali masė, g	Minimalus nuokrypis, %	Maksimalus nuokrypis, %
1	4,2980	0,2149±0,0148	0,2001	0,2301	1,34	7,07
2	3,4725	0,174±0,0144	0,1596	0,1880	0,345	8,29
3	4,8334	0,24167±0,01	0,2311	0,2492	0,095	4,37
4	4,5104	0,2255±0,01	0,2216	0,2378	0,00	6,16
5	5,0164	0,25082±0,008	0,2423	0,2586	0,7	3,22

3.6. Pagamintų kapsulių ir tablečių suirimo įvertinimas

Pagal Ph. Eur. nurodytus kriterijus, kapsulės ir tabletės turi suirti per 15 minučių. Šiame darbe buvo tirtos 5 serijos kapsulių ir 5 serijos tablečių. Visų esančių serijų kapsulės ištirpo greičiau nei per 4 minutes (12 pav.). Pirmos serijos kapsulės (santykis 50 % CE su 50 % MKC) suiro greičiau nei per 3 min. Antros serijos (santykis 60 % CE su 40 % MKC) suiro greičiau nei per 4 min. Trečios serijos kapsulės (santykis 70 % CE su 30 % MKC) suiro greičiau nei per 3 min. Ketvirtos serijos (santykis 80 % CE su 20 % MKC) ir penktos serijos (santykis 90 % CE su 10 % MKC) suiro greičiau nei per 4 min. Suirimo laikas yra svarbus kokybės rodiklis, turintis lemiamą reikšmę veikliųjų ir pagalbinių medžiagų atpalaidavime organizme, bioprieinamumui ir absorbcijai. (65)

18 pav. Kapsulių suirimo laikas



11 lentelė. Tablečių suirimo laikas

Tablečių serija	1 bandymas (suirusių tablečių kiekis)	2 bandymas (suirusių tablečių kiekis)	3 bandymas (suirusių tablečių kiekis)	Iš viso suirusių tablečių kiekis	Ar atitinka reikalavimus (<15 min.)?
1	5	0	3	8	Ne
2	5	0	5	10	Ne
3	3	1	4	8	Ne
4	5	1	5	11	Ne
5	1	1	0	2	Ne

Visų tablečių serijų tirpumas neatitiko Ph. Eur. keliamų reikalavimų tablečių tirpumui. Atlikus pirmąjį bandymą ir pastebėjus, jog tos serijos tabletės neištirpo per 15 min. testas buvo kartojamas dar 3 kartus. Trys suirimo bandymai buvo atliekami su penkiomis tablečių serijomis. Pavel Ramos ir Mateusz Brocel straipsnyje (66) nurodyta, jog akacijų sakai sunkiai tirpsta vandenyje. Šios medžiagos buvimas tabletėse gali turėti įtakos jų suirimui. Mažėjantis MKC kiekis turi įtakos tablečių tirpumui.

3.7. Tablečių dilumo vertinimas

Nedengtų tablečių atsparumas dilumui nustatomas friabiliatoriumi. Prieš testą, buvo atrinktos kiekvienos serijos dešimt tablečių, kurios turi būti vizualiai kokybiškos, t.y. nenutrūpėjusios ir nenuskilusios. Jas nuvalius specialiu šepetėliu, pasvertos prieš ir po testo. 11 lentelėje pateikti duomenis apie tablečių dilumą ir atsparumą nusitrynimui.

14 lentelė. Tablečių atsparumas dilumui ir nusitrynimui

Tablečių serija	10 tablečių svoris prieš tyrimą, g	10 tablečių svoris po tyrimo, g	Dilumas, %	Atsparumas nusitrynimui, %
1	2,1386	2,1287	0,46	99,54
2	1,7011	1,6934	0,45	99,55
3	2,3982	2,3932	0,20	99,80
4	2,0899	2,0788	0,53	99,47
5	2,46205	2,4491	0,52	99,48

Kiekviena tabletė po atlikto testo buvo vizualiai patikrinta ar nebuvo pažeista. Remiantis 14 lentelėje pateiktais rezultatais, galima teigti, jog visos tablečių serijos atitiko Ph. Eur. keliamus reikalavimus dilumui ir atsparumui nusitrynimui. Visose serijose dilumas neviršijo 1 % ribos.

3.8. Ciberžolės poveikis į E.coli ir S.pyogenes

Atlikus tris mikroskiedimo tyrimus ir spektrofotometru išmatavus šulinėliuose esančių mišinių optinį tankį, ciberžolės ekstrakto poveikis į E. coli ir S.pyogenes pavaizduotas 19 pav.

1 tyrimas	Šulinėlio numeris ir koncentracija								
		1; 6,25µl/ml	2; 12,5µl/ml	3; 25µl/ml	4; 50µl/ml	5; 100µl/ml	6; 200µl/ml	7; 400µl/ml	8; 800µl/ml
Padermė	E.coli								
	S.pyogenes								
2 tyrimas	Šulinėlio numeris ir koncentracija								
		1; 6,25µl/ml	2; 12,5µl/ml	3; 25µl/ml	4; 50µl/ml	5; 100µl/ml	6; 200µl/ml	7; 400µl/ml	8; 800µl/ml
Padermė	E.coli								
	S.pyogenes								
3 tyrimas	Šulinėlio numeris ir koncentracija								
		1; 6,25µl/ml	2; 12,5µl/ml	3; 25µl/ml	4; 50µl/ml	5; 100µl/ml	6; 200µl/ml	7; 400µl/ml	8; 800µl/ml
Padermė	E.coli								
	S.pyogenes								

19 pav. Ciberolės ekstrakto poveikis į E.coli ir S.pyogenes.

Pastaba. Mėlyna spalva pažymėti langeliai rodo sumažėjusį bakterijų augimą, pilka spalva – tolimesnį bakterijų augimą.

Dažinės ciberžolės šaknų sausojo ekstrakto poveikis į E.coli nustatytas 1 tyrimo 3 ir 8 šulinėliuose, 2 tyrimo 8 šulinėlyje. Trečioje tyrimo plokštelėje nenustatytas CE veikimas E.coli augimui. CE poveikis į S.pyogenes nustatytas pirmojo tyrimo 2,3,4,7,8 šulinėliuose bei trečiojo tyrimo plokščiadugnėje plokštelėje 5 šulinėlyje. Lea Ann Myers tyrime (*Curcuma longa* vandeninio ekstrakto antibakterinės savybės į *Streptococcus pyogenes* ir *Escherichia coli*), gauti rezultatai, rodė, jog ciberžolės šaknų ekstraktas neturėjo jokio poveikio E. coli ir S. pyogenes.(67)

4. IŠVADOS

1. Ciberžolės sausojo šaknų ekstrakto ir MKC milteliai buvo smulkūs, homogeniški, jų birumas buvo blogas. Takumas, remiantis Carr indeksu CE (27, 08 %), MKC (26,07 %) ir Hausner santykis CE (1,36), MKC (1,35). Remiantis apskaičiuotomis Carr indekso ir Hausner santykio vertėmis 2 serijos granulių birumas buvo geras, 1 ir 4 granulių serijų birumas vidutis, 3 serijos – blogas, o 4 serijos – labai blogas.

2. Antroje serijoje (150 ml akacijų sakų tirp.) ir ketvirtoje (100 ml akacijų sakų tirp.) pagamintų granulių serijose, granulės yra stambesnės, dėl sunaudoto didesnio kiekio granuliacinio skysčio. Pirmos, trečios ir penktos serijos granulės yra smulkesnės ir platus jų diametrų pasiskirstymas.

3. Penkios serijos kapsulių ir tablečių su dažinės ciberžolės sausuoju šaknų ekstraktu užpildytos drėgnosios granuliacijos būdu pagamintomis granulėmis, granuliuotomis naudojant 3 % akacijų sakų tirpalą. Kapsulių ir tablečių sudėtyje yra 50 – 90 % ciberžolės ekstrakto ir 10 – 50 % MKC (Avicel® PH 102).

4. Ph. Eur. pateiktais masės vienodumo reikalavimais, jų neatitiko 2 ir 4 serijos kapsulės, kadangi kapsulių masės nuokrypis viršijo apskaičiuotą vidutinę masę daugiau nei 10 %. Tabletės atitiko masės vienodumui keliamus reikalavimus. Pagamintos kapsulės atitiko Ph. Eur. keliamus reikalavimus kapsulių suirimui. Visų serijų kapsulės suiro greičiau nei per 15 min. Tabletės neatitiko suirimui keliamų reikalavimų, praėjus 15 minučių nuo testo pradžios, tabletės buvo nesuirusios. Atlikus tablečių dilumo testą, tyrime dalyvavusios tabletės, liko nepažeistos ir dilumas neviršijo 1 % ribos.

5. Ištyrus ciberžolės poveikį į *E.coli* pastebėtas antibakterinis veikimas esant šioms ciberžolės ekstrakto koncentracijoms: 25µl/ml, 800µl/ml. CE antibakterinis poveikis į *S.pyogenes* nustatytas esant šioms ciberžolės koncentracijoms mišinyje: 12,5µl/ml, 25µl/ml, 50µl/ml, 100µl/ml, 400µl/ml, 800µl/ml.

**MOKSLINĖS KONFERENCIJOS, KURIOSE BUVO PRISTATYTI MAGISTRO
TYRIMO REZULTATAI**

Magistro darbo rezultatai, pristatyti 75 – oje SMVT (studentų mokslinės veiklos tinklas).

REKOMENDACIJOS

1. Gaminant granules drėgnosios granuliacijos būdu, 3 % akacijų sakų granuliacinio skysčio, naudoti nuo 85,83 % miltelių mišinio masės.
2. Mikrobiologinio tyrimo metu, pasirinkti medžiagą, kurioje gerai tirptų ciberžolės šaknų ekstraktas, pavyzdžiui, acetonas, dimetilsulfoksidas (verta atkreipti dėmesį, jog šios medžiagos veikia bateriocidiškai).

ŠALTINIAI

1. Ahmad Khan MS, Ahmad I. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. New Look to Phytomedicine: Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads. 2019 Jan 1;3–13.
2. Czepielewska E, Makarewicz-Wujec M, Różewski F, Wojtasik E, Kozłowska-Wojciechowska M. Drug adulteration of food supplements: A threat to public health in the European Union? Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2018 Aug 1;97:98–102.
3. Jakubczyk K, Drużga A, Katarzyna J, Skonieczna-Zydecka K. Antioxidant Potential of Curcumin-A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. [cited 2023 Apr 27]; Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
4. “General function” health claims under Article 13 | EFSA [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/general-function-health-claims-under-article-13>
5. Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. 2016 [cited 2023 Apr 27]; Available from: www.jbclinpharm.org
6. Kaur V, Mehara N. A Review on: Importance of Superdisintegrants on Immediate Release Tablets. [cited 2023 Apr 28]; Available from: www.rsisinternational.org
7. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects: Second Edition [Internet]. 2011 Mar 28 [cited 2022 Sep 21];263–88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>
8. Gabriel J. Lauro JF. Natural Food Colorants: Science and Technology - Gabriel J. Lauro, Jack Francis - Google Books [Internet]. [cited 2022 Oct 3]. Available from: https://books.google.lt/books?hl=en&lr=&id=I2K1DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA205&dq=turmeric&ots=_XYPGYcNAw&sig=ngZDf0ID7rCNxZv4Okim6AJCJh4&redir_esc=y#v=onepage&q=turmeric&f=false
9. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications on JSTOR [Internet]. [cited 2022 Oct 11]. Available from: https://www.jstor.org/stable/24107978?read-now=1&seq=2#page_scan_tab_contents
10. B.B. Aggarwal, I.D. Bhatt, H. Ichikawa, K.S. Ahn, G.Sethi, S.K. Sandur, et al. Turmeric, The genus Curcuma. New York; 2007.
11. Zhang HA, Kitts DD. Turmeric and its bioactive constituents trigger cell signaling mechanisms that protect against diabetes and cardiovascular diseases. 2021 [cited 2022 Oct 20];476:3785–814. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04201-6>
12. Krup V, L HP, A H. Pharmacological Activities of Turmeric (Curcuma longa linn): A Review. Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy 2013 2:4 [Internet]. 2013 Sep 12 [cited 2022 Oct 25];2(4):1–4. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/pharmacological-activities-of-turmeric-curcuma-lonna-review-2167-1206.1000133.php?aid=18775>
13. Lauro GJ, Francis J. Natural Food Colorants : Science and Technology. Natural Food Colorants [Internet]. 2000 Aug 24 [cited 2022 Oct 25]; Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781482270518/natural-food-colorants-gabriel-lauro-jack-francis>

14. Sun W, Wang S, Zhao W, Wu C, Guo S, Gao H, et al. Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*. <https://doi.org/101080/1040839820161176554> [Internet]. 2017 May 3 [cited 2022 Oct 19];57(7):1451–523. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2016.1176554>
15. Meng FC, Zhou YQ, Ren D, Wang R, Wang C, Lin LG, et al. Turmeric: A Review of Its Chemical Composition, Quality Control, Bioactivity, and Pharmaceutical Application. *Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes*. 2018;299–350.
16. Shervington L, Ingham O, Shervington A. Citation: Shervington L, Ingham O, Shervington A (2016) Purity Determination of Three Curcuminoids Found in Ten Commercially Available Turmeric Dietary Supplements Using a Reverse Phase HPLC Method. *Nat Prod Chem Res*. 2016;4(6):244.
17. Ludwiczuk A, Skalicka-Woźniak K, Georgiev MI. Terpenoids. *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy*. 2017;233–66.
18. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Lett* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Oct 16];267(1):133–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383508002310>
19. A. Mohammed N. Evaluation of Antimicrobial Activity of Curcumin Against Two Oral Bacteria. *Automation, Control and Intelligent Systems*. 2015;3(2):18.
20. Liu D, Chen Z. The Effect of Curcumin on Breast Cancer Cells. *J Breast Cancer* [Internet]. 2013 Jun 28 [cited 2022 Oct 16];16(2):133–7. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1036407>
21. Curcumin and cancer 1051.
22. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy. *BioFactors* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Oct 25];39(1):2–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/biof.1079>
23. Labban L, Nguyen P. Citation: Louay Labban. Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Research Drops PharmaInterScience Publishers Int J Pharm Biomed Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 27];5(1):17–23. Available from: www.pharmainterscience.com
24. Gupta RK. Role And Application Of Curcumin As An Alternative Therapeutic Agent. *Advances in Microbiology Research* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Oct 25];4(1):1–7. Available from: <https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/role-and-application-of-curcumin-as-an-alternative-therapeutic-agent>
25. DONATELLA PERRONE, FATIMA ARDITO, GIOVANNI GIANNATEMPO, MARIO DIOGUARDI, GIUSEPPE TROIANO, LUCIO LO RUSSO, et al. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin (Review). 2015.
26. Mošovská S, Petáková P, Kaliňák M, Mikulajová A. Antioxidant properties of curcuminoids isolated from *Curcuma longa* L. *Acta Chimica Slovaca*. 2016;9(2):130–5.
27. Adamczak A, Zarowski MO, Karpí Nski TM. pharmaceuticals Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. Available from: www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals
28. Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3).

29. Medicines Agency E. European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma Final Initial assessment Discussion in Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP). 2018;
30. Papildai | Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija [Internet]. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/mityba-ir-fizinis-aktyvumas-2/maisto-papildai>
31. Vaistinė internete | Eurovaistine.lt [Internet]. [cited 2022 Nov 3]. Available from: <https://www.eurovaistine.lt/paieska/rezultatai?q=ciber%C5%BEole>
32. Gullapalli RP, Mazzitelli CL. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *J Pharm Sci.* 2017 Jun 1;106(6):1453–65.
33. Harsha Kathpalia M. Mrs Recent trends in Hard Gelatin capsule delivery System INTRODUCTION Evaluation of Curcumin, Piperine, and Ferrous Sulphate Combination Potential in the Adjuvant-induced Arthritis Model in Male Wistar Rats View project Recent trends in Hard Gelatin capsule delivery System. Article in *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 4]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/268521119>
34. Marianela CR, Daniel AA, German MR. Gelatin and non-gelatin soft gel capsules: A review. Vol. 12, *J. Excipients and Food Chem.* 2021.
35. Hoag SW. Capsules dosage form: Formulation and manufacturing considerations. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition.* 2017;723–47.
36. European Pharmacopoeia Online [Internet]. [cited 2022 Nov 4]. Available from: <https://pheur.edqm.eu/home>
37. Cox Gad S. PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK Production and Processes.
38. SowmyaCSurya Prakash Reddy C. CAPSULES AND IT' S TECHNOLOGY: AN OVERVIEW. Available from: www.ijpda.com
39. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Nov 8];117:3–39. Available from: www.elsevier.com/locate/powtec
40. Giry K, Genty M, Viana M, Wuthrich P, Chulia D. Multiphase versus single pot granulation process: Influence of process and granulation parameters on granules properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006;32(5):509–30.
41. (1) Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology | 志平黄 - Academia.edu [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: https://www.academia.edu/8802482/Pharmaceutical_Processing_A_Review_on_Wet_Granulation_Technology
42. Domokos A, Pusztai É, Madarász L, Nagy B, Gyürkés M, Farkas A, et al. Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line: Rapid and deep process understanding. *Powder Technol.* 2021 Aug 1;388:70–81.
43. Himanshu. K.Solanli, Tarashankar Basuri, Jalaram H.Thakkar, Chirag A. Patel. Recent advantiges in granulation technology. *Inetrnational Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 9]; Available from: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/57059011/RECENT-ADVANCES-IN-GRANULATION-TECHNOLOGY-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1667989851&Signature=N1E0OZNS82eI0tEesrItQTIZ~rKcYSU3FsV4ZP8FyHCpwhj4u-EOu~w3iNRggBp4080uVsB~UuJNe5B2dENc~i7FBZbJX8jKjmpeRSapiYG1q>

47. Trache D, Hussin MH, Hui Chuin CT, Sabar S, Fazita MRN, Taiwo OFA, et al. Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review. *Int J Biol Macromol.* 2016 Dec 1;93:789–804.
48. Murthy SN, Repka MA, Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, Mulay TD, et al. Mini-Review Theme: Stability of Pharmaceutical Excipients Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review.
49. Shi L, Chattoraj S, Sun CC. Reproducibility of flow properties of microcrystalline cellulose - Avicel PH102. *Powder Technol.* 2011 Sep 15;212(1):253–7.
50. Hindi SSZ. Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *Nanoscience and Nanotechnology Research, Vol 4,* 2017, Pages 17-24 [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Nov 16];4(1):17–24. Available from: <http://pubs.sciepub.com/nnr/4/1/3/index.html>
51. Toprasri P. FACTORS AFFECTING PHYSICAL PROPERTIES AND DRUG RELEASE FROM HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC COLLOIDAL SILICON DIOXIDE GELS. 2003;
52. Lakio S, Vajna B, Farkas I, Salokangas H, Marosi G, Yliruusi J. Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets.
53. Murthy SN, Repka MA, Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, Mulay TD, et al. Mini-Review Theme: Stability of Pharmaceutical Excipients Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review.
54. Bühler V. Pharma Solutions. Welcome to more opportunities. Kollidon ® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry 9th revised edition Volker Bühler Kollidon ®-Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry MEP070802e-00.
55. Dürig T, Karan K. Binders in wet granulation. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm.* 2018 Jan 1;317–49.
56. Markl D, Strobel A, Schlossnikl R, Bøtker J, Bawuah P, Ridgway C, et al. Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review. *Int J Pharm.* 2018 Mar 1;538(1–2):188–214.
57. European Pharmacopoeia Online [Internet]. [cited 2022 Nov 17]. Available from: <https://pheur.edqm.eu/home>
58. Bhowmik D. Tablet manufacturing processs and defects of tablets. 2014 [cited 2022 Nov 17]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/277014530>
59. Rachmawati H, Wei Yee C, Rahma A. Formulation of tablet containing curcumin nanoemulsion Lectin-like protein from *Agaricus bisporus* View project Nanomedicine View project FORMULATION OF TABLET CONTAINING CURCUMIN NANOEMULSION. Article in *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 17]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/286598213>
60. Karki D, Kulkarni GS, Swamy S, Sheeba F. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Tablets of Curcumin and its Bioavailability Study. *Res J Pharm Technol.* 2017;10(12):4121.
61. Jambwa T. Matrix forming excipients from natural origin for controlled release matrix type tablets. [cited 2022 Nov 28]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/259591611>
62. Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal.* 2016 Apr 1;6(2):71–9.

63. Templates [Internet]. [cited 2023 May 14]. Available from: <http://www.cellsignet.com/media/templ.html>
64. Thapa P, Tripathi J, Jeong SH. Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development. *Powder Technol.* 2019 Feb 15;344:864–82.
65. Esmaeili S, Dayani L, Taheri A, Zolfaghari B. Phytochemical standardization, formulation and evaluation of oral hard gelatin capsules from *Pinus eldarica* bark extract. *Avicenna J Phytomed* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 7];11(2):168. Available from: [/pmc/articles/PMC8051312/](#)
66. Ramos P, Broncel M. Influence of Storage Conditions on the Stability of Gum Arabic and Tragacanth. *Molecules* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Apr 6];27(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8911758/](#)
67. Myers L. Antibacterial properties of aqueous extract *Curcuma longa* on *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli*. 2020;28:13–5.