



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Farmacija

Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras

Darius Raginis, 5 kursas, 3 grupė

*VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO
BAIGIAMASIS DARBAS*

**Migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto tablečių ir kapsulių gamybos
technologijų palyginimas ir antioksidacinių savybių įvertinimas**

**Comparison of the Manufacturing Technologies of Tablets and Capsules from
Withania somnifera (L.) Root and Leaf Extract and the Evaluation of
Antioxidant Properties**

Darbo vadovė asist. dr. Rasa Kalėdaitė

Centro vadovė doc. dr. Kristina Garuolienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas:

darius.raginis@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA.....	5
SUMMARY.....	7
ĮVADAS	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1.1. Migdomoji vitanija	10
1.1.1. Migdomosios vitanijos botaninis paplitimas	10
1.1.2. Migdomosios vitanijos žaliava	11
1.1.3. Migdomosios vitanijos fitocheminė sudėtis.....	11
1.1.4. Migdomosios vitanijos KSM – 66 ekstraktas	14
1.1.5. Farmakologinės migdomosios vitanijos savybės.....	14
1.2. Migdomosios vitanijos veikimo mechanizmai	15
1.2.1. Miegą skatinantis ir GABA sistemą moduliuojantis poveikis	15
1.2.2. Stresas ir kortizolis	16
1.2.3. Oksidacinis stresas ir uždegimas.....	17
1.2.4. Poveikis medžiagų apykaitai ir kūno svorio kontrolei	18
1.2.5. Kardioprotekcinis poveikis	20
1.3. Kietųjų farmacinių formų gamybos principai	21
1.3.1. Maišymas	21
1.3.2. Granuliavimas	21
1.3.3. Kapsuliavimas	22
1.3.4. Tabletavimas	23
1.4. Pagalbinės medžiagos.....	24
1.4.1. Pagalbinių medžiagų apibrėžimas ir technologinės savybės.....	24
1.4.2. Tyrime naudotos pagalbinės medžiagos ir jų charakteristikos.....	25
2. TYRIMO METODIKA IR METODAI	27
2.1. Tyrime naudotos medžiagos.....	27
2.2. Tyrimo priemonės.....	27

2.3.	Tyrimo eiga.....	28
2.4.	Migdomosios vitanijos ekstrakto ir MKC 101 mišinio bei granulių birumo nustatymas	28
2.5.	Rišamojo tirpalo paruošimas granuliavimui.....	29
2.6.	Granulių gamyba drėgnosios granuliacijos metodu	29
2.7.	Granulių frakcinės sudėties nustatymas	30
2.8.	Kietųjų kapsulių užpildymas	31
2.9.	Tablečių gamyba ekscentrinu presu	31
2.10.	Masės vienodumo nustatymas	32
2.11.	Nedengtų tablečių dilumo nustatymas.....	32
2.12.	Tablečių ir kapsulių suirimo testas	33
2.13.	Suminis fenolinių junginių kiekio nustatymas spektrofotometrinu metodu.....	34
2.14.	Antioksidacinio aktyvumo nustatymas DPPH radikalų surišimo metodu.....	35
2.15.	Statistinė duomenų analizė	35
3.	TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	36
3.1.	Migdomosios vitanijos ekstrakto ir MKC 101 mišinio bei granulių birumo įvertinimas	36
3.2.	Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintų granulių įvertinimas	38
3.3.	Migdomosios vitanijos granulių frakcinės sudėties įvertinimas.....	39
3.4.	Kietų farmacinių formų masės vienodumo įvertinimas	41
3.5.	Migdomosios vitanijos tablečių dilumo įvertinimas	43
3.6.	Migdomosios vitanijos tablečių ir kapsulių suirimo įvertinimas.....	44
3.7.	Bendro fenolinių junginių kiekio nustatymas migdomosios vitanijos ekstrakto.....	46
3.8.	Migdomosios vitanijos ekstrakto antioksidacinio aktyvumo įvertinimas DPPH metodu	49
3.9.	Fenolinių junginių koncentracijos ir antioksidacinio aktyvumo ryšio analizė	52
	IŠVADOS.....	54
	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	55
	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	57
	PRIEDAI	66

SANTRUMPOS

DPPH – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas

FDA – JAV maisto ir vaistų administracija (*angl. Food and Drug Administration*)

GAE – galo rūgšties ekvivalentai

HHA – hipotalamo - hipofizės - antinksčių ašis

IL-6 – interleukinas-6

KSM-66 – standartizuotas ašvagandos šaknų ekstraktas

MKC 101 – mikrokristalinė celiuliozė 101

m/m – medžiagos masės dalis

MV – migdomoji vitanija

pav. – paveikslas

Ph. Eur. – Europos farmakopėja

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RDF – reaktyvios deguonies formos

SARS-CoV-2 – sunkaus ūmaus respiracinio sindromo koronavirusas 2

T₃ – trijodtironinas

T₄ – tiroksinas

TE – trolokso ekvivalentai

TNF- α – naviko nekrozės faktorius alfa

žr. – žiūrėti

SANTRAUKA

D. Raginio magistro baigiamasis darbas „Migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto tablečių ir kapsulių gamybos technologijų palyginimas ir antioksidacinių savybių įvertinimas“, mokslinio darbo vadovė asist. dr. Rasa Kalėdaitė. Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras), Vilnius, 2026.

Tyrimo tikslas: pagaminti kietas farmacines formas su migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstraktu, palyginti tablečių ir kapsulių kokybinius parametrus ir įvertinti žaliavos antioksidacines savybes.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto suminį fenolinių junginių kiekį, taikant Folin – Ciocalteu metodą ir įvertinti antioksidacinį aktyvumą, naudojant DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazilio) laisvųjų radikalų neutralizavimo metodą.
2. Įvertinti drėgnosios granuliacijos būdu pagamintų migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto granulių birumą, apskaičiuojant Carr indeksą ir Hausner santykį, bei nustatyti jų frakcinę sudėtį.
3. Įvertinti ir palyginti pagamintų kietų farmacinių formų (tablečių ir kapsulių) kokybines charakteristikas, nustatant jų masės vienodumą, suirimo laiką ir dilumą.

Tyrimo metodai: suminio fenolinių junginių kiekio nustatymas migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto taikant Folin – Ciocalteu metodą. Antioksidacinio aktyvumo įvertinimas naudojant DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazilio) laisvųjų radikalų neutralizavimo metodą. Miltelių ir granulių birumo įvertinimas apskaičiuojant Carr indeksą ir Hausner santykį. Migdomosios vitanijos granulių gamyba taikant drėgnąjį granuliavimo metodą, frakcinės sudėties nustatymas sijojimo būdu. Kietų farmacinių formų gamyba: tablečių presavimas ekscentrine presavimo mašina ir kapsulių užpildymas pusiau automatinio būdu. Pagamintų kietų farmacinių formų kokybinis įvertinimas pagal Europos farmakopėjos reikalavimus: suirimo, masės vienodumo, nedengtų tablečių dilumo testai. Statistinei analizei naudota IBM SPSS Statistics programinė įranga, duomenų apdorojimui ir rezultatų pateikimui MS Excel programa.

Tyrimo rezultatai: nustatytas ekstrakto antioksidacinis aktyvumas ir suminis fenolinių junginių kiekis. Įvertintas miltelių ir granulių birumas pagal Carr indeksą ir Hausner santykį ir nustatyta frakcinė sudėtis. Sumodeliuotos dvi tinkamos migdomosios vitanijos tablečių ir kapsulių serijos. Įvertinti kietų farmacinių formų kokybiniai parametrai: masės vienodumas, suirimo laikas, dilumas.

Tyrimo išvados:

1. Suminis fenolinių junginių kiekis migdomosios vitanijos ekstrakto svyravo nuo $6,11 \pm 0,67$ mg GAE/g iki $9,40 \pm 0,39$ mg GAE/g, atitinkamai naudojant 40 % ir 70 % etanolį kaip tirpiklį. Migdomosios vitanijos ekstraktas pasižymėjo didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu, naudojant 96 % etanolį kaip tirpiklį – $22,98 \pm 1,41$ mg TE/g. Nustatyta statistiškai reikšminga stipri teigiama koreliacija tarp etanolio koncentracijos ir migdomosios vitanijos ekstrakto antioksidacinio aktyvumo.
2. Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintos granulės su migdomosios vitanijos ekstraktu ir mikrokristaline celiulioze pasižymėjo geresnėmis birumo savybėmis nei miltelių mišinys. Granulių Carr indekso reikšmės abiejose serijose siekė $11,22 \pm 0,80$ ir $13,21 \pm 0,77$ %, o Hausner santykis $1,13 \pm 0,01$ ir $1,15 \pm 0,01$, tai atitiko gerą granulių birumą. Granulių frakcinis pasiskirstymas rodo, kad 1 serijoje dominuoja 0,355 – 0,5 mm frakcija, o 2 serijoje 0,710 – 1,0 mm frakcija. Nustatyta vidutinio stiprumo statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp granulių diametro ir frakcinio pasiskirstymo.
3. Kapsulės pagamintos iš migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto ir mikrokristalinės celiuliozės, atitiko visus Europos farmakopėjos keliamus kokybinius reikalavimus – masės vienodumą ir suirimą. Tabletės, nors atitiko masės vienodumo ir dilumo reikalavimus, neatitiko suirimo kriterijaus, todėl kapsulių gamybos technologija laikytina technologiškai tinkamesne.

Raktiniai žodžiai: migdomoji vitanija, migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstraktas, suminis fenolinių junginių kiekis, antioksidacinis aktyvumas, tabletės, kapsulės.

SUMMARY

Master's thesis of D. Raginis "Comparison of the Manufacturing Technologies of Tablets and Capsules from *Withania somnifera* (L.) Root and Leaf Extract and the Evaluation of Antioxidant Properties". Scientific supervisor assistant Dr. Rasa Kalėdaitė; Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences (Center for Pharmacy and Pharmacology), Vilnius, 2026.

Aim of the study: to formulate solid dosage forms containing *Withania somnifera* root and leaf extract, to compare the quality attributes of tablets and capsules, and to evaluate the antioxidant properties of the raw material.

Objectives:

1. To determine the total phenolic content of *Withania somnifera* root and leaf extract using the Folin–Ciocalteu method and to evaluate its antioxidant activity using the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) free radical scavenging assay.
2. To evaluate the flow properties of granules prepared from *Withania somnifera* root and leaf extract by the wet granulation method, by calculating the Carr index and Hausner ratio, and to determine their particle size distribution.
3. To evaluate and compare the quality characteristics of prepared solid dosage forms (tablets and capsules), including mass uniformity, disintegration time and friability.

Methods: total phenolic content in *Withania somnifera* root and leaf extracts was determined using the Folin–Ciocalteu method. Antioxidant activity was evaluated by DPPH radical scavenging assay. Flow properties of powders and granules were assessed using the Carr index and Hausner ratio. Granules were prepared by wet granulation and particle size distribution determined by sieving. Tablets were compressed using an eccentric press, and capsules filled semi-automatically. Quality of solid dosage forms was evaluated according to European Pharmacopoeia requirements (disintegration, mass uniformity, friability). Statistical analysis was performed using IBM SPSS, data processed in MS Excel.

Results: antioxidant activity and total phenolic content of the extract were determined. The flow properties of powders and granules were evaluated using the Carr index and Hausner ratio, and particle size distribution was established. Two suitable batches of *Withania somnifera* tablets and capsules were formulated. The quality parameters of the solid pharmaceutical dosage forms, including mass uniformity, disintegration time and friability, were assessed.

Research findings:

1. The total phenolic content of the *Withania somnifera* extract ranged from $6,11 \pm 0,67$ mg GAE/g to $9,40 \pm 0,39$ mg GAE/g when 40 % and 70 % ethanol were used as extraction solvents, respectively. The extract exhibited the highest antioxidant activity when 96 % ethanol was used, reaching $22,98 \pm 1,41$ mg TE/g. A statistically significant strong positive correlation was found between ethanol concentration and the antioxidant activity of the *Withania somnifera* extract.
2. Granules prepared by the wet granulation method using *Withania somnifera* extract and microcrystalline cellulose demonstrated better flow properties than the powder mixture. The Carr index values of both granule series were $11,22 \pm 0,80$ % and $13,21 \pm 0,77$ %, while the Hausner ratio values were $1,13 \pm 0,01$ and $1,15 \pm 0,01$, indicating good flowability. Particle size distribution analysis showed that the 0,355 – 0,5 mm fraction predominated in series 1, whereas the 0,710–1,0 mm fraction was dominant in series 2. A moderate, statistically significant positive correlation was established between granule diameter and particle size distribution.
3. Capsules prepared from *Withania somnifera* root and leaf extract and microcrystalline cellulose complied with all European Pharmacopoeia quality requirements, including mass uniformity and disintegration. In contrast, tablets met the requirements for mass uniformity and friability but failed to comply with the disintegration criterion. Therefore, capsule manufacturing technology can be considered technologically more suitable.

Keywords: *Withania somnifera*, *Withania somnifera* root and leaf extract, total phenolic content, antioxidant activity, tablets, capsules.

IVADAS

Vaistažolių preparatai šimtmečius buvo naudojami kaip pagrindinė sveikatos priežiūros priemonė daugelyje pasaulio kultūrų. Šie produktai, gaunami iš augalų ir augalinės kilmės medžiagų, kurios praturtintos biologiškai aktyviais junginiais, galinčiais suteikti terapinę naudą (1). Remiantis 2023 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) ataskaita, daugiau nei 88 % PSO valstybių narių pranešė apie tradicinės ir alternatyvios medicinos, įskaitant augalinius preparatus, naudojimą savo šalyse (2).

Migdomoji vitanija (*lot. Withania somnifera*), dar žinoma kaip ašvaganda, indiškasis ženšenis arba žieminė vyšnia išsiskiria itin didele vitanolidų koncentracija, kuri išgaunama iš šaknų ir lapų ekstrakto (3). Šis augalas tradicinėje ajurvedos medicinoje naudojamas daugiau nei 3000 metų ir vertinamas dėl adaptogeninio, antioksidacinio, anksiolitinio, neuroprotekcinio, imunomoduliuojančio terapinio poveikio. Didžioji dalis migdomosios vitanijos farmakologinio aktyvumo yra siejama su vitanolidų grupės komponentais – vitaferinu A, vitanolidu D ir vitanonu (3–5). Sisteminių klinikinių tyrimų apžvalgų duomenimis nustatyta, kad iš įvairių tirtų augalinių preparatų būtent migdomoji vitanija pasižymi ryškiausiu poveikiu hipotalamo – hipofizės – antinksčių ašiai, kuri yra pagrindinė organizmo streso atsako reguliavimo sistema. Šis poveikis pasireiškia reikšmingu rytinio kortizolio koncentracijos sumažėjimu, rodančiu fiziologinio streso mažėjimą organizme (6,7).

Šiuolaikinėje medicinos praktikoje vis svarbesnis tampa tradicinių žinių integravimas į standartizuotas farmacines formas. Tabletės ir kapsulės išsiskiria patogiu vartojimo būdu, ilgu galiojimo laiku, tikslu dozavimu ir galimybe pritaikyti pramoninėje praktikoje (8,9). Nors migdomoji vitanija tradiciškai ajurvedoje vartojama užpilo, nuoviro, pastos ar sulčių pavidalu, tačiau tabletės ir kapsulės labiau atitinka šiuolaikinius klinikinės praktikos ir pacientų poreikius (10).

Mokslinėje literatūroje vis dar retai pasitaiko tyrimų, kuriuose buvo lyginamos ar analizuojamos skirtingos kietos farmacinės formos su migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstraktu. Atsižvelgiant į augantį vartotojų susidomėjimą kokybiškais, veiksmingais ir ilgaamžiškumą palaikančiais natūraliais maisto papildais, šiame tyrime siekiama išsiaiškinti ir nustatyti, kuri kieta farmacinė forma tabletės ar kapsulės yra technologiniu požiūriu palankesnė migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto preparatų gamybai, įvertinus žaliavos antioksidacines savybes.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Migdomoji vitanija

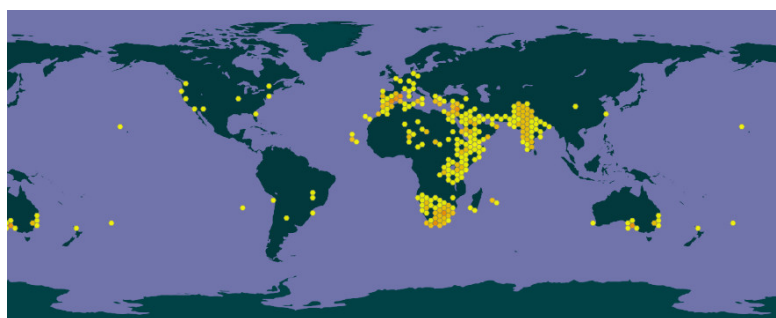
1.1.1. Migdomosios vitanijos botaninis paplitimas

Migdomoji vitanija (toliau – MV), dar žinoma kaip ašvaganda, indiškasis ženšenis, nuodingasis agrastas ar žieminė vyšnia. Tai nedidelis, visžalis, daugiameis krūmas, priklausantis bulvinių šeimai (žr. 1 pav.). MV pasižymi plačiais ovaliais arba pailgais lapais ir ilgomis, gumbuotomis šaknimis. Augalas žydi smulkiomis, žalsvai geltonais žiedais, o subrendę vaisiai apvalūs, oranžiniai ar raudoni, turintys daugybę smulkių sėklų (4).



1 pav. Migdomosios vitanijos augalo dalys: (A) augalas; (B) šaknys ir šaknų milteliai; (C) žiedai; (D) lapai; (E) vaisiai (4).

Ašvaganda paprastai auga šiltuose ir sausuose regionuose, o jos vaisiuose, lapuose, stiebe ir šaknyse aptinkama daugybė farmakologiškai aktyvių junginių (11). Šis augalas paplitęs tropinėse ir subtropinėse ekosistemose nuo Ispanijos iki Centrinės Kinijos ir nuo Rytų Afrikos iki Pietų Azijos (12). Ypač gausiai MV auga tokiose vietovėse kaip Kanarų salos, Pietų Afrika, Artimieji Rytai, Arabija, Afganistanas, Pakistanas, Šri Lanka, Kinija, Nepalas ir Indija, o platus paplitimas įvairiuose klimato regionuose rodo jos gebėjimą prisitaikyti prie skirtingų aplinkos sąlygų (žr. 2 pav.) (13).



2 pav. Migdomosios vitanijos paplitimas pagal „Pasaulinės biologinės įvairovės informacijos centrą (2026)“ (12).

1.1.2. Migdomosios vitanijos žaliava

Ajurvedoje įvairios augalo dalys – lapai, žiedai, vaisiai, sėklos ir šaknys naudojamos skirtingiems terapiniams tikslams (žr. 1 pav.). Lapai yra kartaus skonio ir turi gydomųjų savybių – vartojami karščiavimui mažinti, kaip antihelmintinė priemonė bei skausmingam patinimui gydyti. Žiedai pasižymi detoksikuojančiu, sutraukiamuoju, diuretiniu ir afrodiziakiniu poveikiu, o vaisiai tradiciškai naudojami navikams, limfmazgių tuberkuliozei, karbunkulams (piktvotei) ir odos opoms gydyti. MV sėklos pasižymi antihelmintiniu poveikiu, padeda šalinti ragenos baltąsias dėmes ir skatina spermatogenezę (14).

Didžiausia terapinė vertė priskiriama MV šaknims. Jose gausu steroidinių laktonų vitanolidų, kurie lemia pagrindinį farmakologinį poveikį (plačiau 1.1.3. ir 1.1.5. skirsniuose) (15). MV šaknų milteliai plačiai naudojami kaip funkcinis maistas, kuriam būdingas tonizuojantis, imuninę sistemą stiprinantis, senėjimo procesus lėtinantis poveikis. Etnobotaniniai tyrimai rodo, kad MV šaknys ir lapai buvo naudojami kaip migdomosios priemonės, gydant alkoholizmą ir kvėpavimo sutrikimus, tokius kaip emfizeminė dispnėja (14).

1.1.3. Migdomosios vitanijos fitocheminė sudėtis

Augalas išsiskiria įvairia fitochemine sudėtimi, biologiškai aktyvūs junginiai aptinkami visose jo dalyse: šaknyse, lapuose, stiebuose, žievėje, vaisiuose ir sėklose (13). Pagrindinės MV biologiškai aktyvios medžiagos pateikiamos 1 lentelėje.

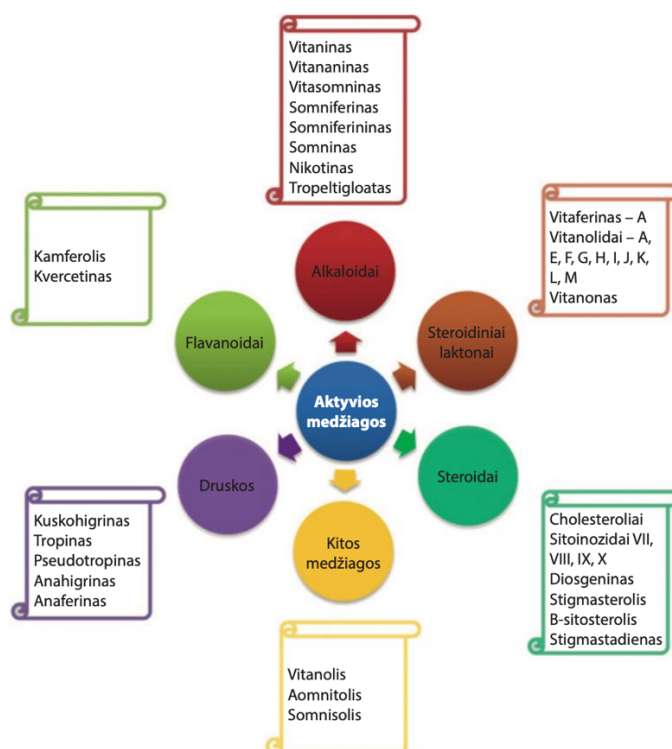
1 lentelė. Biologiškai aktyvūs junginiai skirtingose migdomosios vitanijos augalo dalyse (13).

Augalo dalis	Biologiškai aktyvūs junginiai
Šaknis ir lapai	Vitaferinas A; vitanonas, vitastramonolidas; 27-hidroksivitanonas; fizagulinas; vitanolidas A.
Vaisiai	Riebalų rūgštys; steroliai; tokoferoliai; angliavandeniliai (skvalenas).
Lapai	5β,6β-epoksi-4β-hidroksi-1-okso-vita-2,16,24-trienolidas; 6α,7α-epoksi-3β,5α,17α-trihidroksi-1-okso-vita-24-enolidas; 27-acetoksi-3-okso-vita-1,4,24-trienolidas; 5α,17α-dihidroksi-6α,7α-epoksi-1-okso-3β-O-sulfatovita-24-enolidas; 17-hidroksi vitanferinas A; 6α-chloro-5β,17α-dihidroksivitanferinas A; 6α-chloro-5β-hidroksivitanferinas A; 2,3-dihidrovitanferinas A; 3-metoksi-2,3-dihidrovitanferinas A; vitanosidas IV; vitanosidas X; viskosalaktonas B; 27-deoksivitanferinas A; 27-hidroksivitanolidas B; pubesenolidas; jaborosalaktonas D; 4β,27-dihidroksi-1-okso-22R-vita-2,5,24-trienolidas; 2,3-didehidrosomnifericinas.

1 lentelė. Biologiškai aktyvūs junginiai skirtingose migdomosios vitanijos augalo dalyse (tęsinys)
(13).

Augalo dalis	Biologiškai aktyvūs junginiai
Šaknis	16β-acetoksi-6,7-epoksi-5α-hidroksi-1-oksovita-2,17(20),24-trienolidas; 5β,7α-epoksi-6α,20α-dihidroksi-1-okso-vita-2,24-dienolidas.
Antžeminės dalys	3α-(uracil-1-il)-2,3-dihidrovitanferinas A; 3β-(adenin-9-il)-2,3-dihidrovitanferinas A; 2,3-dihidrovitanferinas A-3β-O-sulfatas; 3β-O-butil-2,3-dihidrovitanferinas A; 3β-(uracil-1-il)-2,3-dihidrovitanferinas A.

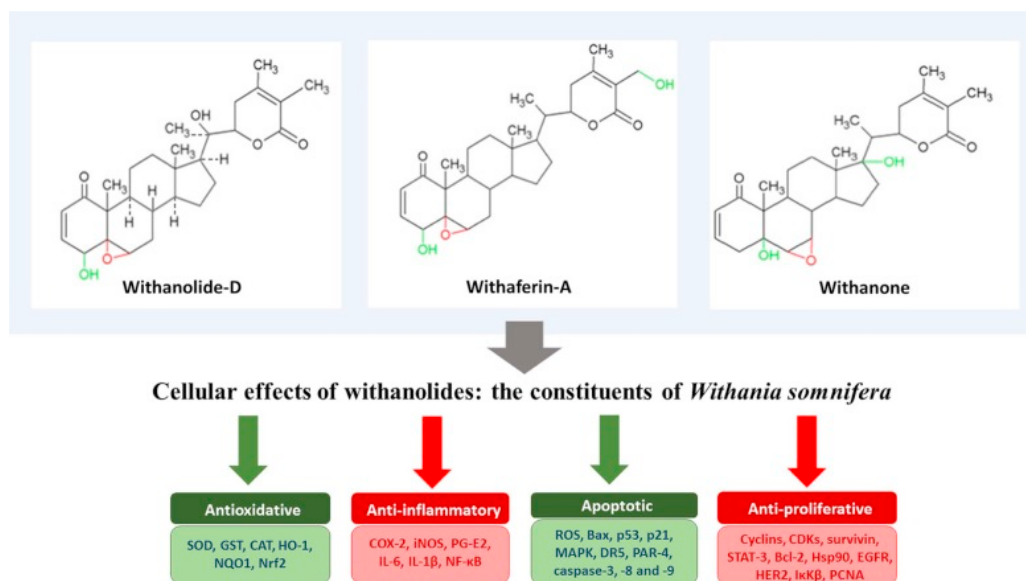
Šių junginių koncentracija bei biologinis aktyvumas priklauso nuo augalo dalies ir augimo sąlygų, todėl kiekviena jų pasižymi specifinėmis terapinėmis savybėmis (5). Iki šiol identifikuota daugiau nei 35 biologiškai aktyvūs komponentai, daugiausia priskiriami alkaloidams, steroidiniams laktonams, flavonoidams ir glikozidams (žr. 3 pav.) (13).



3 pav. Migdomosios vitanijos fitocheminių junginių klasės. Pav. adaptuotas pagal Paul et al. (2021)
(13).

Pagrindinį MV terapinį poveikį lemia farmakologiškai aktyvios organinių junginių grupės – vitanolidai ir alkaloidai (3,4). Vitanolidai – tai steroidiniai laktonai, kurių struktūrą sudaro ergostano skeletas su šešianariu laktono žiedu C-8 arba C-9 padėtyje. Svarbiausi šios klasės junginiai – vitaferinas A, vitanolidas D ir vitanonas pasižymintys, antioksidaciniu, priešuždegiminiu, apoptozę skatinančiu ir antiproliferaciniu poveikiu. Šių junginių biologinis aktyvumas siejamas su

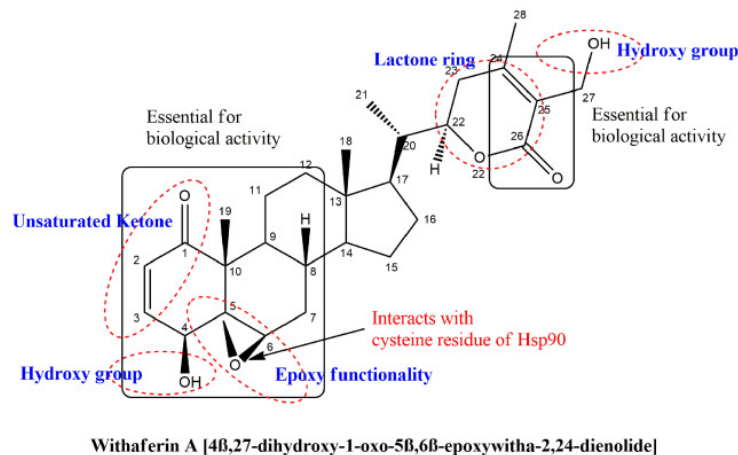
antioksidacinių fermentų aktyvumo didinimu, uždegiminių mediatorių slopinimu, ląstelių ciklo reguliacija ir apoptozės indukcija (žr. 4 pav.) (4).



4 pav. Migdomosios vitanijos vitanolidų struktūra ir biologinis poveikis ląstelėms (4).

1.1.3.1. Vitanolidų struktūros aktyvumo ryšys

Vitaferinas A (4 β ,27-dihidroksi-1-okso-5 β ,6 β -epoksivita-2,24-dienolidas) – tai pirmasis identifikuotas vitanolidų grupės junginys, turintis steroidinę ergostano struktūrą. Jis pirmą kartą išskirtas iš MV dar 1965 m. Chemiškai tai polifunkcinis steroidinis laktonas, turintis penkias svarbias funkcinės grupes: α,β -nesočių ketono grupę A žiede, antrinę hidroksilo grupę ties C-4, epoksido jungtį tarp C-5 ir C-6, pirminę hidroksilo grupę ties C-27 bei šešių narių laktono žiedą E su α,β -nesočia karbonilo grupe (15). Šių grupių buvimas lemia junginio biologinį aktyvumą: epoksido grupė yra susijusi su citotoksinu ir priešvėžiniu poveikiu, laktono žiedas suteikia prieš uždegiminių ir imunomoduliacinių savybių, o hidroksilo ir ketono grupės stiprina antioksidacinį aktyvumą bei didina bioprieinamumą (žr. 5 pav.) (5).



5 pav. Migdomosios vitanijos vitaferino A struktūros ir aktyvumo ryšio santrauka (15).

Vitaferinas A yra plačiai nagrinėtas dėl savo priešvėžinio poveikio. Pires et al. (2020) atliktame I fazės klinikiniame tyrime su pažengusia osteosarkoma sergančiais pacientais buvo įvertintas vitaferino A saugumas ir farmakokinetika, vartojant 72 – 216 mg per parą dozes pagal klasikinį 3 + 3 tyrimo dizainą. Tyrimo rezultatai parodė, kad peroralinis vartojimas yra saugus ir gerai toleruojamas, vartojant iki 216 mg per parą dozę (16).

Biswal et al. (2013) II fazės klinikiniame tyrime su krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis nustatė, kad MV šaknų ekstraktas kapsulių pavidalu, vartojamas kartu su chemoterapija, reikšmingai sumažino pacienčių nuovargį ir pagerino gyvenimo kokybę, palyginti su kontroline grupe. Šį poveikį galėjo nulemti vitanolidų farmakoforas – 4-hidroksilo-5,6-epoksido-2-en-1-onas ir nesočioji laktono grupė, kritiškai svarbios citotoksiniui aktyvumui (17).

1.1.4. Migdomosios vitanijos KSM – 66 ekstraktas

Standartizavimas yra vienas pagrindinių vaistažolių preparatų kokybės kontrolės būdų, leidžiantis suvienodinti jų kokybę (18). KSM-66 – tai standartizuotas, didelės koncentracijos ašvagandos šaknų ekstraktas, pasižymintis aukšta kokybe ir plačiu pritaikymu tiek moksliniuose tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje. Jis gaminamas taikant vadinamąją „žaliosios chemijos“ technologiją, kai nenaudojami alkoholiniai ar cheminiai tirpikliai, todėl išsaugoma natūrali bioaktyviųjų junginių pusiausvyra (19).

Ekstraktas gaminamas tik iš šaknų ir pasižymi optimalia vitanolidų koncentracija daugiau kaip 5 %, kuri nustatoma didelio efektyvumo skysčių chromatografijos metodu, kuris yra tikslus, paprastas ir selektyvus būdas kiekybiškai įvertinti biologiškai aktyvius junginius. Dėl standartizuotos sudėties, stabilaus saugumo profilio ir patikimos kokybės KSM-66 plačiai naudojamas tiek eksperimentiniuose, tiek klinikiuose tyrimuose (18,20).

Aukštą KSM-66 kokybę lemia griežtas gamybos ir kokybės kontrolės procesas, atitinkantis tarptautinius GACP (gerosios žemės ūkio ir augalinių žaliavų rinkimo praktikos), cGMP (gerosios gamybos praktikos) ir cGLP (gerosios laboratorinės praktikos) standartus. Kiekviena gamybos partija kruopščiai tikrinama taikant išsamius kokybės kontrolės metodus: atliekamas organoleptinis vertinimas, drėgmės kiekio nustatymas, mikroskopinė ir mikrobiologinė analizė, pelenų ir pH tyrimai, taip pat vertinamas aflatoksinų, sunkiųjų metalų, pesticidų bei bioaktyviųjų junginių kiekis. Tokia daugiapakopė kontrolė užtikrina gaminio saugumą, pastovią sudėtį ir tinkamumą tarptautiniams kokybės standartams (19).

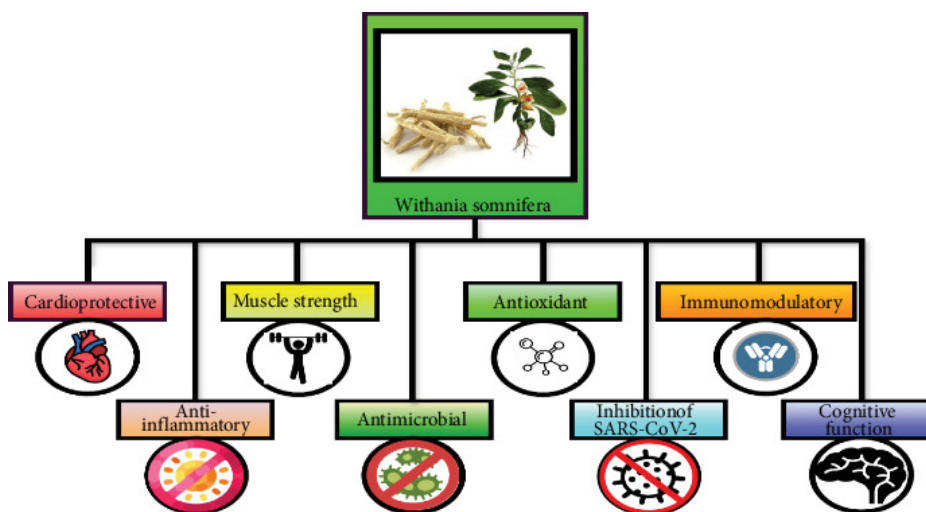
1.1.5. Farmakologinės migdomosios vitanijos savybės

Nuo seniausių laikų MV buvo neatsiejamą ajurvedos medicinos dalis, o šiandien išlieka reikšminga ir šiuolaikinėje fitoterapijoje dėl plataus klinikinio pritaikymo (13). Augalas pasižymi

plačiu biologiniu poveikiu, apimančiu: priešuždegiminį, priešvėžinį, imunomoduliacinį, antibakterinį, kardioprotekcinį, antioksidacinį, adaptogeninį, anksiolitinį ir neuroprotekcinį poveikį (3,5).

Vienas svarbiausių MV adaptogeninio poveikio mechanizmų siejamas su hipotalamo – hipofizės – antinksčių (toliau – HHA) ašies moduliacija, kuri mažina kortizolio koncentraciją ir gerina organizmo atsaką į stresą (21). Literatūroje nurodoma, kad MV gerina kognityvines funkcijas, skatina raumenų masės augimą, mažina stresą bei, kaip rodo naujausi tyrimai, gali slopinti SARS-CoV-2 infekcijos mechanizmus, veikdama šeimininko pagrindinę viruso proteazę (Mpro) ir transmembraninį baltymą (TMPRSS2) *in vitro* modeliuose (3,5,22). Šie biologiniai poveikiai siejami su augalo gebėjimu mažinti reaktyviųjų deguonies formų kiekį, moduluoti mitochondrijų funkciją, reguliuoti apoptozės procesus, slopinti uždegiminius signalinius kelius ir palaikyti endotelio funkciją (3,13).

Biologiškai aktyvūs junginiai, išskirti iš MV, kaip vitanolidai, pasižymintys neuroprotekcinėmis ir priešuždegiminėmis savybėmis, lemia MV gebėjimą atkurti fiziologines organizmo funkcijas streso metu (23). Be psichologinio streso mažinimo, MV taip pat mažina fizinį išsekimą, dažnai pasireiškiantį lėtinio streso metu, slopindama oksidacinį stresą ir atkurdamą neuromediatorių pusiausvyrą. Dėl adaptogeninių savybių MV laikoma vienu iš svarbiausių vaistinių augalų, naudojamų psichosomatinių sutrikimų prevencijai ir gydymui (21). Pagrindiniai farmakologiniai poveikiai apibendrinti (6 pav.).



6 pav. Farmakologinės ir terapinės migdomosios vitanijos savybės (5).

1.2. Migdomosios vitanijos veikimo mechanizmai

1.2.1. Miegą skatinantis ir GABA sistemą moduliuojantis poveikis

Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnų modeliais parodė, kad MV reikšmingai prailgina miego trukmę, palyginti su placebo ir sutrumpina užmigimo laiką kofeino sukeltos nemigos modelyje (24). Nustatyta, kad MV teigiamai veikia miego architektūrą, didindama ne greitųjų akių judesių (*angl.*

non – rapid eye movement) ir δ bangų miego fazę, dar vadinamą giliojo miego trečiąją stadiją (7). Šie duomenys rodo, kad ašvaganda ne tik pagerina bendrą miego kokybę, bet ir skatina fiziologiškai svarbiausias miego fazes, būtinas organizmo atsistatymui ir neurofunkcijų balansui. Šie poveikiai, kaip manoma, siejami su padidėjusia miegą reguliuojančios gama - aminosviesto rūgšties (GABA) bei jos receptorių – GABA_A, GABA_B, 5-hidroksitriptamino receptoriaus 5-HT_{1A}, mRNR ir baltymų raišką, taip pat su didesne GABA koncentracija smegenyse. Visa tai rodo, kad MV veikia kaip natūralus GABA_A receptorių agonistas, skatinantis raminamąjį ir miegą palaikantį poveikį (24).

Naujausi klinikiniai duomenys patvirtina MV efektyvumą gerinant miego kokybę. Metaanalizė, apėmusi penkis atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus tyrimus nustatė, kad MV, palyginti su placebo, reikšmingai pagerino bendrą miego kokybę bei atskirus rodiklius: „Sleep Quality Scale“ įvertį, užmigimo trukmę, bendrą miego trukmę, pabudimų po užmigimo laiką ir miego efektyvumą. Tuo tarpu „Pittsburgh Sleep Quality Index“ ir bendras lovoje praleistas laikas reikšmingai nesiskyrė (25).

Analizės duomenys rodo, kad ryškiausias MV poveikis pasireiškia asmenims, kenčiantiems nuo nemigos, ypač vartojant didesnes (≥ 600 mg per parą) ir ilgesnės trukmės (≥ 8 savaitių) dozes. Kelių tyrimų rezultatai taip pat atskleidė, kad MV gerina kognityvinį budrumą ir dėmesio koncentraciją ryte po miego (7). Kadangi miego kokybė glaudžiai susijusi su streso lygiu ir kortizolio reguliacija, šie duomenys pagrindžia MV, kaip adaptogeno reikšmę ne tik miego kokybės gerinimui, bet ir bendro psichofizinio atsparumo stiprinimui ir organizmo adaptacinių mechanizmų palaikymui (26).

1.2.2. Stresas ir kortizolis

Sisteminų klinikinių tyrimų apžvalgos duomenimis, iš daugelio tirtų augalinių preparatų būtent MV pasižymi ryškiausiu poveikiu HHA ašiai – pagrindinei organizmo streso atsako reguliavimo sistemai. Šis poveikis pasireiškia reikšmingu rytinio kortizolio pagrindinio streso hormono koncentracijos sumažėjimu, rodančiu fiziologinio streso mažėjimą (6,7).

Manoma, kad šį efektą lemia aktyvieji ašvagandos komponentai – vitanolidai ir alkaloidai. Vitaferinas A, kaip vienas svarbiausių vitanolidų grupės junginių, galimai veikia tiesiogiai sąveikaudamas su gliukokortikoidų receptoriais smegenyse, o kiti biologiškai aktyvūs komponentai esantys MV gali moduluoti kortizolio sekreciją ir palaikyti HHA ašies pusiausvyrą (27,28). Kortizolio sumažėjimas taip pat gali būti susijęs su ašvagandos raminamuoju ir migdomuoju poveikiu, padedančiu atkurti fiziologinę homeostazę (29).

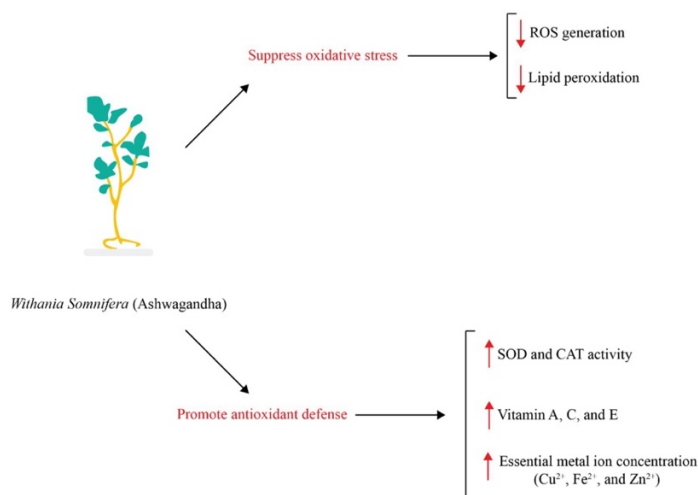
Klinikiniai tyrimai patvirtina šias prielaidas – nustatyta, kad vieno mėnesio trukmės MV („NooGandha“, 225 mg ir 400 mg per parą) vartojimas buvo saugus ir turėjo reikšmingą teigiamą poveikį fiziologiniams, kognityviniams ir psichologiniams streso rodikliams. Ypač 225 mg dozės

grupėje pastebėtas ryškus kortizolio sumažėjimas, o pagerėjusi pažintinė adaptacija, dėmesio koncentracija ir reakcijos greitis leidžia manyti, kad ašvaganda pasižymi ir neuroprotekcinio bei nootropinio poveikiu. Šis poveikis tikėtina, susijęs su jos antioksidaciniu aktyvumu, neuronų apsauga nuo oksidacinio streso ir acetilcholino išsiskyrimo moduliacijos smegenyse (30).

1.2.3. Oksidacinis stresas ir uždegimas

Tyrimai rodo, kad MV pasižymi antioksidacinėmis savybėmis, apsaugančiomis ląsteles nuo oksidacinio streso sukeltos pažeidos. Ląstelių kultūrų tyrimuose nustatyta, kad MV ekstraktas saugo glioblastomos ir neuroblastomos ląsteles nuo oksidacinės žalos, o šį poveikį daugiausia lemia vitanonas – vienas pagrindinių vitanolidų (31). Gyvūnų tyrimų metaanalizė, apėmusi 28 eksperimentinius tyrimus su graužikais, parodė, kad MV padeda palaikyti arba atkurti pagrindinių antioksidacinių fermentų: superoksido dismutazės, katalazės ir glutationo peroksidazės aktyvumą smegenų audiniuose, pažeistuose oksidacinio streso (7).

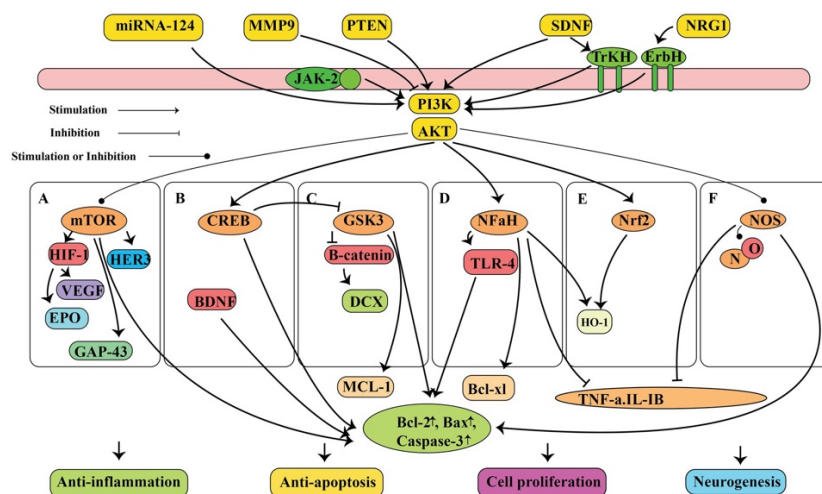
Ašvaganda pasižymi gausiu flavonoidų, fenolinių junginių ir kitų antioksidantų kiekiu, todėl efektyviai mažina lipidų peroksidaciją, slopina reaktyvių deguonies formų (toliau – RDF) susidarymą ir apsaugo ląsteles nuo oksidacinės pažeidos (žr. 7 pav.) (32). Kai RDF pažeidžia ląstelių membranas, susidaro toksiški lipidų peroksida ir malondialdehidas, kurie laikomi oksidacinės pažeidos žymenimis (33). Branduolinis faktorius Nrf2 (*angl. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) reguliuoja antioksidacinių fermentų genų raišką, aktyvuodamas PI3K, PTEN, Akt signalinį kelią ir taip sustiprindamas ląstelių apsaugą nuo oksidacinio streso (32).



7 pav. Ašvagandos poveikis antioksidacinėms reakcijoms (32).

Vienas svarbiausių MV junginių – vitaferinas A pasižymi stipriu neuroprotekcinio poveikiu. Vitaferinas A slopina baltymą PTEN aktyvina PI3K, AKT, mTOR ir PI3K, AKT, GSK3β signalinius kelius taip skatindamas neurogenezę ir apsaugodamas neuronus nuo apoptozės (žr. 8 pav.) (32). Be

to, vitaferinas A pasižymi angioprotekcinio poveikiu, slopindamas lygiųjų raumenų ląstelių migraciją, kas gali būti svarbu aterosklerozės ir neurodegeneracinių ligų prevencijoje (32,34).

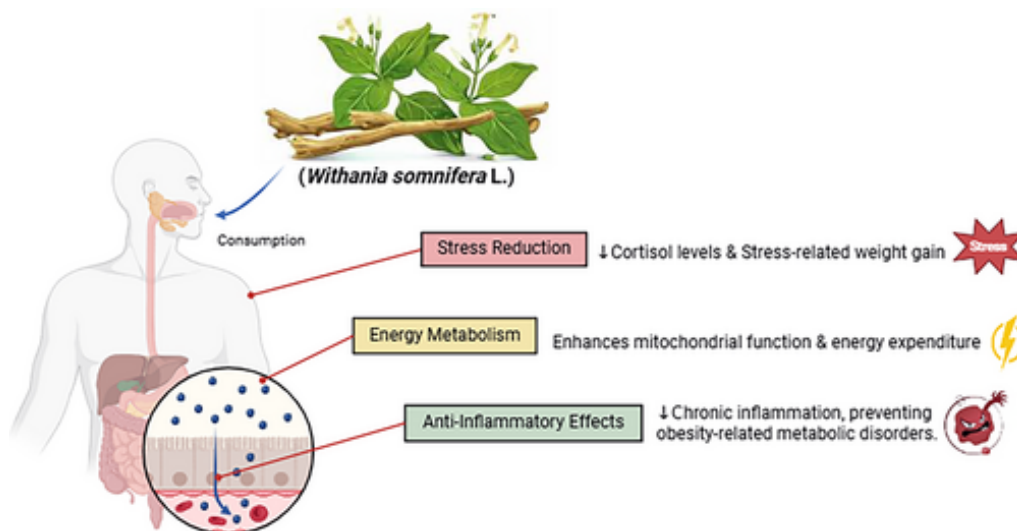


8 pav. Migdomosios vitanijos neuroprotekcinės savybės siejamos su keliais molekuliniiais ir signaliniais mechanizmais – uždegiminių procesų slopinimu, apoptozės (ląstelių žūties) inhibicija, ląstelių augimo skatinimu bei neurogenezės (naujų neuronų formavimosi) stimuliacija. Adaptuota pagal Gu et al. (2022) (34).

Vitaferinas A taip pat stipriai aktyvina branduolinį faktorių Nrf2, sukeldamas citoprotekcinį atsaką ir skatindamas antioksidacinių baltymų bei fermentų, tokių kaip HO-1, HSP70, CAT, SOD, GSH, GPx, Trx sintezę. Šie fermentiniai antioksidantai pasižymi ilgalaikiu poveikiu, priešingai nei nefermentiniai junginiai (pvz. kofermentai), kurie greitai išsekvojami pirminių redokso reakcijų metu (32).

1.2.4. Poveikis medžiagų apykaitai ir kūno svorio kontrolei

MV pasižymi reikšmingu potencialu gydant įvairius metabolinius sutrikimus, įskaitant atsparumą insulinui ir nutukimą (21). Streso metu aktyvuojami fiziologiniai mechanizmai, įskaitant HHA ašies suaktyvėjimą ir padidėjusią kortizolio sekreciją, kurie veikia dopaminerginę sistemą, neuropeptidą Y, greliną, leptiną ir insuliną. Šios sąveikos lemia padidėjusį apetitą ir potraukį kaloringam, itin skaniam (hiperpalatabiliam) maistui (35). Užsitęsęs stresas skatina perteklinę kortizolio gamybą, didina riebalų kaupimąsi ir lemia atsparumo insulinui vystymąsi (žr. 9 pav.). Kadangi lėtinis stresas yra vienas pagrindinių nutukimo ir metabolinio sindromo veiksnių, ašvagandos adaptogeninės savybės, padedančios reguliuoti kortizolio gamybą, gali mažinti pilvo riebalų sandaigas ir apsaugoti nuo streso sukeltą svorio augimą (21). Be to, nustatyta, kad ašvagandos sudėtyje esantys alkaloidai skatina baltųjų riebalų ląstelių vartimą rudosiomis, pasižyminčiomis didesniu energijos sunaudojimu ir termogeniniu aktyvumu (36).



9 pav. Migdomosios vitanijos poveikio stresui mažinimo mechanizmai (21).

Choudhary et al. (2017) atliktame atsitiktinės atrankos, dvigubai aklu, placebo kontroliuojamame klininiame tyrime buvo vertinamas MV KSM-66® šaknų ekstrakto poveikis kūno svorio kontrolei ir streso sukeltų metabolinių pokyčių mažinimui. Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą ašvagandos poveikį psichologiniams ir fiziologiniams streso rodikliams. Pagal „Perceived Stress Scale“ vertinimą, streso lygis sumažėjo 32,7 %, o serumo kortizolio koncentracija 22,2 %, kas rodo efektyvų HHA ašies aktyvumo slopinimą. Be to, buvo nustatytas reikšmingas kūno svorio sumažėjimas 3,03 %, palyginti su 1,46 % placebo grupėje, bei kūno masės indekso sumažėjimas 2,93 %. Preparatas buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujami reiškiniai buvo lengvi ir laikini (37).

Arshad et al. (2025) apžvalginiame straipsnyje nurodoma, kad ašvaganda gali didinti insulino jautrumą asmenims, sergantiems metaboliniu sindromu, todėl padeda reguliuoti gliukozės kiekį kraujyje ir mažina riebalų kaupimąsi. Tai rodo, kad ašvaganda gali būti veiksminga priemonė svorio kontrolei ir nutukimo prevencijai (21).

Svarbus ašvagandos poveikio aspektas skydliaukės funkcijos reguliacija. Skydliaukės hormonai yra esminiai medžiagų apykaitos reguliatoriai, o jų nepakankama sekrecija (hipotirozė) dažnai siejama su svorio augimu ir sulėtėjusia medžiagų apykaita (21). Wiciński et al. (2023) tyrimas parodė, kad ašvagandos vartojimas pagerina skydliaukės funkciją sergantiesiems subklinikine hipotiroze, taip stiprindamas medžiagų apykaitą ir padėdamas kontroliuoti kūno svorį. Manoma, kad galimas jos poveikis skydliaukės hormonams pasireiškia tiesioginiu skydliaukės liaukos stimuliavimu, skatinančiu T₃ ir T₄ sekreciją, o tai lemia tiotropinio hormono koncentracijos sumažėjimą, susijusį su hipotalamo – hipofizės – skydliaukės ašies reguliacija (38).

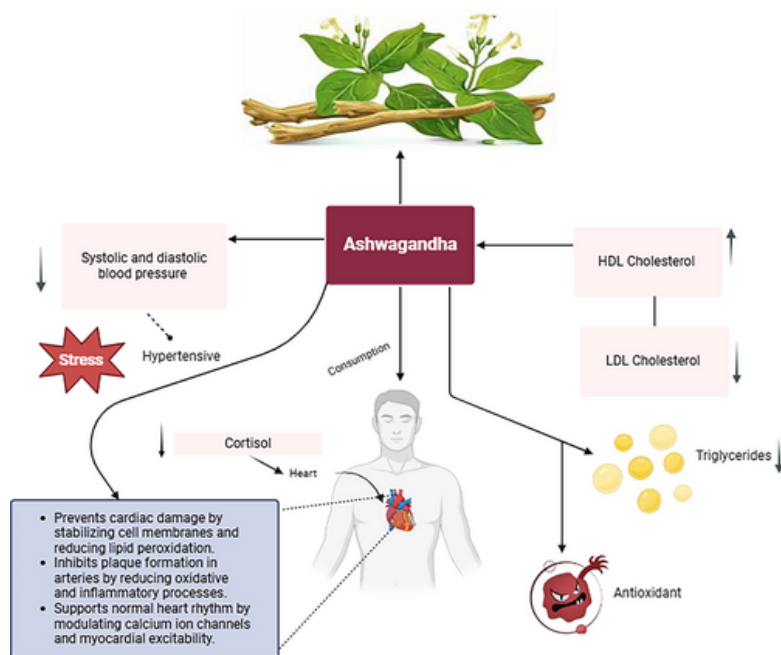
Svarbu atkreipti dėmesį, kad šis augalas taip pat turi nemažai kontraindikacijų. Pavyzdžiui, pacientams, sergantiems hipertireoze, ašvaganda gali sustiprinti ligos simptomus – dirglumą,

neramumą, nervingumą, nerimo pojūtį, rankų drebėjimą, širdies plakimą ar psichomotorinį sujaudinimą, didindama T₃ ir T₄ hormonų koncentraciją (38).

1.2.5. Kardioprotekcinis poveikis

MV pasižyminti lipidų apykaitą reguliuojančiomis, antihipertenzinėmis, antioksidacinėmis ir adaptogeninėmis savybėmis, lemiančiomis jos reikšmingą vaidmenį kardioprotekijoje (39). Nustatyta, kad ašvagandos vartojimas gali reikšmingai mažinti tiek sistolinį, tiek diastolinį kraujospūdį, stresą patiriantiems asmenims, sergantiems hipertenzija. Šis poveikis siejamas su kortizolio koncentracijos sumažėjimu bei kraujagyslių endotelio funkcijos gerinimu (21).

MV padeda mažinti aterosklerozės išsivystymo riziką, skatindama didelio tankio lipoproteinų kiekio didėjimą ir mažindama mažo tankio lipoproteinų bei trigliceridų koncentraciją (žr. 10 pav.) (39). Šis poveikis siejamas su augalo antioksidaciniu aktyvumu, kuris padeda slopinti oksidacinį stresą ir uždegiminius procesus – du pagrindinius širdies ir kraujagyslių ligų vystymosi veiksnius (21).



10 pav. Ašvagandos kardioprotekcinis aktyvumas (21).

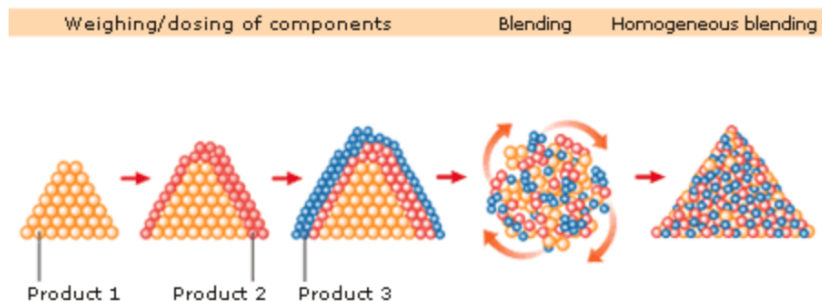
Vienas svarbiausių ašvagandos bioaktyvių junginių vitaferinas A – pasižymi kardioprotekinėmis savybėmis, nes mažina RDF kiekį, slopina uždegiminių citokinų ekspresiją (pvz., TNF- α , IL-6) ir gerina miokardo ląstelių atsparumą oksidacinei žalai (40). Ašvaganda rekomenduojama kaip papildoma apsauginė priemonė nuo aterosklerozės, hipertenzijos ir išeminės širdies ligos. Ji mažina širdies jautrumą adrenerginei stimuliacijai ir taip apsaugo miokardą nuo simpatinės nervų sistemos sukeltų staigių sujaudinimų (41).

1.3. Kietųjų farmacinių formų gamybos principai

Gamybos technologijos apima augalinių ekstraktų ar žaliavų maišymą su pagalbinėmis medžiagomis, siekiant sukurti stabilias, veiksmingas ir patogias vartoti kietas farmacines formas. Taikant skirtingas gamybos technologijas užtikrinama, kad galutinis produktas išlaikytų kokybę, veiksmingumą ir saugumą, kartu suteikdamas pageidaujamą gydomąjį ar terapinį poveikį. Sudėtingas gamybos procesas reikalauja kruopštaus daugelio kintamųjų įvertinimo, įskaitant numatomą produkto paskirtį, tinkamos dozavimo formos parinkimą ir augalinių veikliųjų medžiagų pobūdį (42).

1.3.1. Maišymas

Augalinių preparatų gamybos procese maišymas laikomas viena esminių technologinių operacijų, plačiai taikomų kietųjų farmacinių formų gamyboje (42). Maišymas apibrėžiamas kaip miltelių mišinio perėjimas iš birios segreguotos būsenos į atsitiktinai ir tolygiai pasiskirsčiusią disperguotą būseną (43). Maišymo metu yra įtraukiamos pagalbinės medžiagos, tokios kaip rišamosios ir klijuojamosios, slidinamosios ir sutepančios, užpildai ar skonį gerinančios medžiagos, siekiant užtikrinti galutinio produkto pastovumą, stabilumą ir priimtinumą vartotojui. Šio proceso tikslas gauti homogenišką mišinį, kuriame veikliosios medžiagos būtų tolygiai pasiskirsčiusios pagalbinėse medžiagose ir kiekvienoje dozėje užtikrintų nuoseklų terapinį poveikį (42). Maišymo procesas schematiškai pavaizduotas (11 pav.).



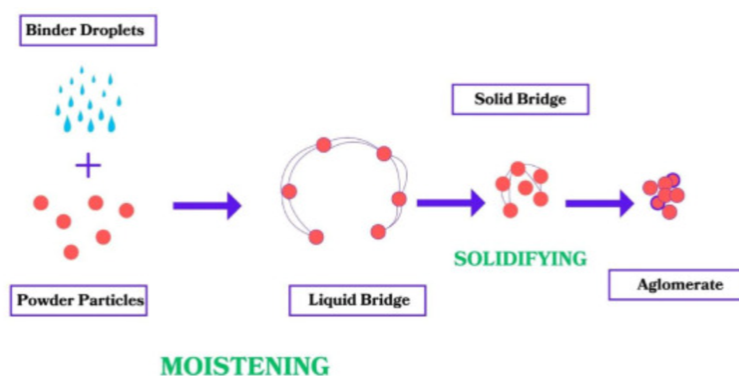
11 pav. Skirtingų komponentų maišymas gaunant homogenišką mišinį (44).

1.3.2. Granuliavimas

Terminas „granuliuotas“ yra kilęs iš lotyniško žodžio „*granulatum*“, reiškiančio grūdėtą mišinį. Granuliavimas – tai procesas, kurio metu milteliai paverčiami granulėmis, tinkamomis kapsulių ar tablečių gamybai. Farmacijos pramonėje terminas „granulės“ vartojamas apibūdinti smulkias miltelines daleles, kurios susijungdamos sudaro didesnius, sudėtingesnės struktūros agregatus. Šių darinių dydis paprastai svyruoja nuo 0,2 iki 0,4 mm. Granuliavimo metodas palengvina miltelių apdorojimą ir gamybą, nes pagerina jų suspaudžiamumą ir birumą, padidina mišinio homogeniškumą (42,45,46).

1.3.2.1. Drėgnasis granuliavimas

Drėgną granuliavimo metu į miltelių mišinį pridedamas skystas rišiklis pvz.: gumiarabikas, tragakantas, krakmolo kleisteris, kad susidarytų drėgna masė, kuri vėliau granuliuojama ir džiovinama (žr. 12 pav.) Purškiant (pilant) skystą rišiklį į miltelių mišinį, dalelės pradeda jungtis ir formuoti klasterius (branduolius). Skystasis rišiklis veikia kaip tiltelis tarp šių sankaupų ir skatina granulių susidarymą. Vėliau granulės papildomai sutankėja ir susiformuoja kietos dalelės, įvyksta konsolidacijos procesas. Agregacija yra pagrindinis granuliavimo terminas, apibūdinantis procesą, kurio metu susijungiant smulkesnėms dalelėms susidaro didesnės dalelės aglomeratai. Skilimas vyksta tuomet, kai didelės arba trapios granulės dėl šlyties ir smūgio jėgų deformuojasi arba suyra granulatoriaus inde, susidarant smulkioms dalelėms, kurios vėl įsitraukia į granuliavimo ciklą (45,47). Visa ši gamybos technika padidina augalinio preparato mechaninį patvarumą, takumą ir sudėties pastovumą (42).



12 pav. Drėgną granuliavimo schema (45).

1.3.3. Kapsuliavimas

Kapsuliavimas yra fizikocheminis procesas, kurio metu biologiškai aktyvi medžiaga yra įterpiama į netirpią medžiagą, kuri gali būti skystos arba kietos būsenos. Kapsuliavimas paslepia daugelio augalinių preparatų skonį ir kvapą, pagerina augalinių ekstraktų stabilumą bei fizikochemines savybes. Kapsuliavimas leidžia užtikrinti kontroliuojamą (prailgintą) veikliųjų medžiagų išsiskyrimą ir pailgina produktų galiojimo laiką, taip padidindamas produkto priimtinumą vartotojui (9,42).

1.3.3.1. Kapsulės ir jų klasifikavimas

Kapsulė – kieta dozuota farmacinė forma, kurioje vaistinės medžiagos būna granulių pavidalu arba ištirpintos aliejinėje terpėje ir uždarytos želatinos, krakmolo, celiuliozės ar polimerų apvalkale (48). Pagrindinė kapsulės paskirtis – vaistą arba veikliąją medžiagą apgaubti bekvapiu, beskoniu, lengvai nuryjamu ir lengvai užpildomu apvalkalu (49). Priklausomai nuo preparato veikimo pobūdžio ir agregatinės būsenos, kapsulės gali būti kietosios, minkštosios, atsparios

skrandžio sultims, modifikuoto veikliosios medžiagos atpalaidavimo ir oblatės (krakmolinės kapsulės) (42,48,49).

1.3.4. Tabletavimas

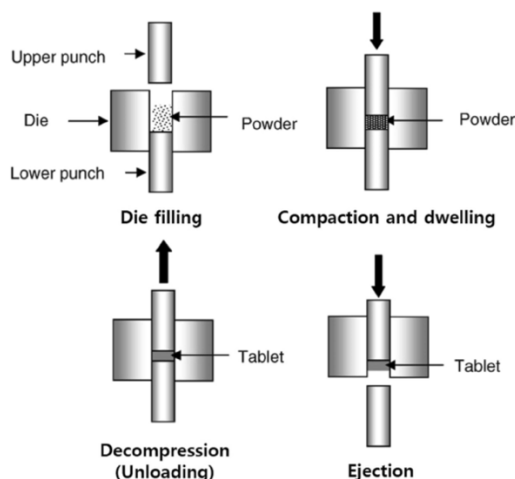
Tabletavimas – tai procesas, kurio metu naudojamas tabletavimo presas, kad augalinės žaliavos būtų suspaustos į kietą dozuotą farmacinę formą – tabletę (42). Tabletavimas apima kelias technologines operacijas, tokias kaip maišymas, granuliavimas ir tablečių presavimas (8).

1.3.4.1. Tabletės ir jų klasifikavimas

Tabletė – dozuota kietą farmacinė forma, sudaryta iš veikliųjų ir pagalbinių medžiagų mišinio, kuri suspaudžiama į kietą kompaktišką masę taikant tiesioginį presavimą, sausąjį arba drėgnąjį granuliavimo metodą (48). Tabletės yra labiausiai paplitusi kietą dozuota farmacinė forma, turinti daug privalumų, įskaitant didelį dozavimo tikslumą, gerą fizikinį ir cheminį stabilumą, gamybos procesų efektyvumą bei mažas gamybos sąnaudas (8). Europos farmakopėjoje tabletės klasifikuojamos į skirtingas grupes pagal jų gamybos principus (pvz., dengtos ir nedengtos tabletės) pagal fizikocheminį ir biofarmacinį pobūdį (pvz., putojančiosios tabletės, skrandyje neirios tabletės, modifikuoto atpalaidavimo tabletės ir kt.) (50).

1.3.4.2. Tablečių gamybos procesas

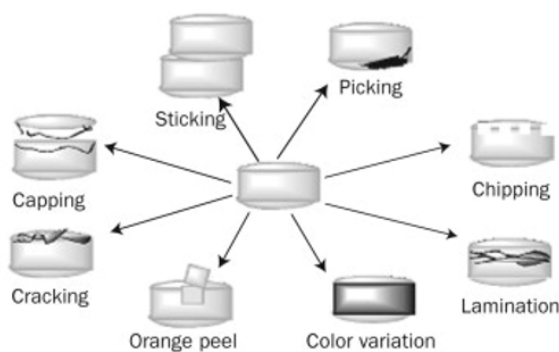
Tabletės gali būti gaminamos trimis skirtingais būdais: tiesioginio presavimo, drėgnojo granuliavimo ir sausojo granuliavimo metodais, kai suspaudžiami vienodi miltelių ar granulių tūriai. Tablečių gamybos metodas pasirenkamas atsižvelgiant į žaliavos fizikochemines ir technologines savybes pvz.: birumą, suspaudžiamumą, dalelių dydį, cheminį stabilumą ir kt. (51). Tablečių presavimas susideda iš kelių pagrindinių etapų, vykstančių tokia seka (žr. 13 pav.): suspaudimas, slėgio palaikymas, dekompresija ir tabletės išstūmimas (52).



13 pav. Tablečių gamybos etapai ekscentrinėje tabletavimo mašinoje (52).

Suspaudimas – tai pirmasis tablečių gamybos etapas, apimantis presavimą t. y. tūrio sumažinimą pašalinant orą ir konsolidaciją t. y. tarp molekulinį ryšių susidarymą. Slėgio palaikymo etape vyksta pirminių dalelių persitvarkymas arba suspaustos masės elastingis atsistatymas, dėl ko sumažinamas šlyties įtempis. Dekompresijos etape, pašalinus taikomą presavimo jėgą, dėl elastinio atsistatymo tabletėje gali susidaryti naujas vidinių sąveikų rinkinys. Paskutinis tablečių gamybos etapas yra suspaustos tabletės išstūmimas iš matricos (52).

Tablečių gamybos proceso metu pageidautinos mažos išstūmimo jėgos, nes jos padeda sumažinti tablečių presavimo įrangos dėvėjimąsi ir gamybos defektų atsiradimą, tokių kaip tabletės su „kepurėle“ (*angl. capping*), tablečių lūžimą – išsisluoksniavimą (*angl. lamination*) ir kt. (žr. 14 pav.) (53). Visų tablečių gamybos proceso metu matricos ertmėje esantis miltelių sluoksnis patiria įvairius dinامينius procesus, tokius kaip dalelių persitvarkymas ir fragmentacija, plastinė ir elastingė deformacija ir elastingis atsistatymas (50,52).



14 pav. Tablečių gamybos defektai, atsirandantys tabletavimo proceso metu (51).

1.4. Pagalbinės medžiagos

1.4.1. Pagalbinių medžiagų apibrėžimas ir technologinės savybės

Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme pagalbinė medžiaga apibrėžiama kaip vaistinio preparato sudedamoji medžiaga, kuri nėra nei veiklioji medžiaga, nei pakuotės medžiaga (54). Pagalbinės medžiagos įtraukiamos į augalinių preparatų sudėtį siekiant užtikrinti tinkamą farmacinę formą, stabilumą ir veikimo vietą. Šie komponentai gali pagerinti technologines savybes, būtinas tinkamai farmacinei formai pagaminti, pavyzdžiui, padidinti miltelių homogeniškumą, pagerinti granulių birumą, užtikrinti gerą tablečių suspaudžiamumą, pagerinti organoleptines savybes ir kt. (55).

Tai aiškiai patvirtina Ramdas et al. (2025) atlikto tyrimo rezultatai, parodę, kad pagalbinių medžiagų (*angl. excipients*) pasirinkimas turi esminę reikšmę MV šaknų ekstrakto bioaktyviųjų junginių stabilumui ir gamybos technologinėms savybėms. Tyrimo metu iki formulavimo etapo (*angl. pre-formulation stage*) buvo įvertintas dažniausiai farmacijos pramonėje naudojamų

pagalbinių medžiagų natrio propilparabeno, natrio metilparabeno, magnio stearato, talko, mikrokristalinės celiuliozės ir laktozės suderinamumas su ašvagandos šaknų ekstraktu, orientuotas į kietų farmacinių formų kūrimą. Tyrimo rezultatai parodė, kad pagalbinių medžiagų pasirinkimas turi esminę įtaką MV šaknų ekstrakto bioaktyviųjų junginių stabilumui. Laktozė ir mikrokristalinė celiuliozė pasižymėjo geriausiu suderinamumu, užtikrindamos stabilų vitanolido A ir vitanono kiekį bei pagerindamos MV šaknų ekstrakto miltelių amorfinės savybes, birumą, kristališkumą ir bioaktyviųjų junginių stabilumą. Tuo tarpu natrio parabenai ir talkas parodė ribotą suderinamumą, galinčią turėti neigiamos įtakos ilgalaikiam produkto stabilumui (56).

1.4.2. Tyrime naudotos pagalbinių medžiagų ir jų charakteristikos

1.4.2.1. Mikrokristalinė celiuliozė

Mikrokristalinė celiuliozė – tai smulkūs, bekvapiai kristaliniai milteliai, gaunami rūgštinės hidrolizės būdu iš augalinės kilmės celiuliozės skaidulų. Ji pasižymi dideliu kristališkumo laipsniu ir smulkiu dalelių dydžiu, todėl yra plačiai vertinama įvairiose pramonės srityse (57). Dėl didelio paviršiaus ploto ir poringumo ši medžiaga turi didelę vandens sulaikymo gebą, todėl plačiai naudojama drėgnojo granuliavimo, ekstruzijos – sferonizacijos ir tiesioginio presavimo procesuose kaip rišiklis (58). Farmacijos pramonėje ji taip pat naudojama kaip tekstūros modifikatorius, lubrikantas, stabilizatorius, suspenduojančioji medžiaga, tablečių dezintegratorius, užpildas ir skiediklis (55).

1.4.2.2. Akacijų sakai

Akacijų sakai tai – sudėtingas, šakotos struktūros polimeras sudarytas iš galaktozės, arabinozės, ramnozės ir urono rūgščių liekanų, išskiriamas iš (*lot. Acacia senegal ir Acacia seyal*) medžių. Akacijų sakai turi FDA (*angl. Food and Drug Administration*) pripažintą visuotinai saugios medžiagos statusą ir farmacijos pramonėje yra naudojami kaip emulsiklis, stabilizatorius, suspenduojančioji medžiaga, tablečių rišiklis, klampumą didinanti medžiaga ir maisto papildas (55,59).

1.4.2.3. Magnio stearatas

Magnio stearatas yra lubrikantas, sudarytas daugiausia iš magnio stearato ir magnio palmitato mišinio bei nedidelių kiekių kitų riebalų rūgščių. Jis plačiai naudojamas kietųjų farmacinių formų, ypač tablečių, gamyboje, nes mažina granulių mišinio sukibimą su matricos ir šampų paviršiais, mažindamas trintį sąlyčio vietose ir gerindamas granulių birumą. Tepimo mechanizmas siejamas su polinių funkcinių grupių adhezija prie metalinių paviršių, susidarant ribiniam sluoksniui tarp įrangos paviršiaus ir tabletės komponentų. Dėl to tablečių išstūmimo jėga laikoma svarbiu

lubrikanto efektyvumo rodikliu. Praktikoje miltelių mišiniai dažniausiai ruošiami naudojant skirtingas magnio stearato koncentracijas (0,5 %, 1 %, 2 % m/m) (60).

1.4.2.4. Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (prekinis pavadinimas AEROSIL®) plačiai naudojamas kaip birumą gerinanti medžiaga miltelių, kapsulių ir tablečių gamyboje. Jo veikimo mechanizmas, grindžiamas tarp dalelių sąveikos jėgų sutrikdymu, kai silicio dioksido dalelės prisitvirtina prie dalelių paviršiaus. Mišinyje egzistuoja tam tikra optimali koloidinio silicio dioksido koncentracija, kuri maksimaliai padidina birumo efektą. Paskelbtuose tyrimuose naudojant koloidinį silicio dioksidą, nurodoma, kad optimali šios birumą gerinančios medžiagos koncentracija yra apie 0,125 – 0,5 % m/m (61,62).

2. TYRIMO METODIKA IR METODAI

2.1. Tyrime naudotos medžiagos

1. Migdomosios vitanijos (*lot. Withania somnifera P.E. 2,5%*) šaknų ir lapų ekstraktas – Fontana, Italija, serijos nr. S2404335;
2. Mikrokristalinė celiuliozė – MKC PH 101 E460, Farmalabor, Italija;
3. Akacijų sakai – Farmalabor, Italija;
4. Koloidinis silicio dioksidas – Aerosil® 200 PH, Farmalabor, Italija;
5. Magnio stearatas – Molar Chemicals KFT, Vengrija;
6. Kietosios želatinos kapsulės – dydis nr. 1;
7. Galo rūgštis – Carl Roth, Vokietija;
8. Folin-Ciocalteu reagentas – Sigma-Aldrich, JAV;
9. Natrio karbonatas – Carl Roth, Vokietija;
10. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas (DPPH) – ThermoFisher (Kandel) GmbH, Vokietija;
11. Troloksas – Acros Organics, Thermo Fisher Scientific, Belgija;
12. Etanolis – VWR Chemicals, Prancūzija;
13. Išgrynintas vanduo – VU MF laboratorija, Lietuva;

2.2. Tyrimo priemonės

1. Analitinės svarstyklės – KERN ADB 200-4, Kern & Sohn GmbH, Vokietija, tikslumas $\pm 0,0001$ g;
2. Elektroninės svarstyklės – Scale House HDL 600, tikslumas $\pm 0,001$ g;
3. Elektrinė kaitlentė – OKKO HD 1011B, Shaoxing Haoda Electrical Appliance Co., Ltd., Kinija;
4. Džiovinimo spinta – ESCO® Isotherm®, OFA-110-8;
5. Maišytuvas – ERWEKA® AR 403;
6. Sutankinimo aparatas – Electrolab ETD-1020x, Indija;
7. Analitinių sietų rinkinys – FILTRA VIBRACION FTL-0200, Ispanija;
8. Ekscentrinė tiesioginio tablečių presavimo mašina – Erweka Ep – 1, Vokietija;
9. Kapsulių pildymo mašinėlė – ProFiller® 1100, Indija;
10. Tablečių ir kapsulių suirimo prietaisas – Electrolab, Indija;
11. Nedengtų tablečių dilumo matavimo prietaisas (friabiliatorius) – Electrolab EF-2W, Indija;
12. Spektrofotometras – Dynamica RB – 10, Jungtinė Karalystė;
13. Reguliuojamo tūrio mikropipetės – 100 – 500 μ l.

2.3. Tyrimo eiga

Tyrimo eiga suskirstyta į keturis pagrindinius etapus, pateiktus 2 lentelėje. Pirmajame etape vertintos MV ekstrakto ir MKC 101 miltelių mišinio bei granulių birumo savybės. Antrajame etape vykdyta granulių gamyba drėgnosios granuliacijos būdu ir kietų farmacinių formų (tablečių ir kapsulių) gamyba, parenkant tinkamas pagalbines medžiagas jų kiekius viso gamybos proceso metu. Trečiajame etape atliktas sumodeliuotų tablečių ir kapsulių kokybinis įvertinimas pagal Ph. Eur. keliamus reikalavimus. Ketvirtajame etape atlikta MV ekstrakto UV–Vis spektrofotometrinė analizė, įvertinant ekstrakto fenolinių junginių kiekį ir antioksidacinį aktyvumą pagal sudarytas kalibracines kreives.

2 lentelė. Tyrimo eigos etapai.

I etapas	Miltelių ir granulių birumo įvertinimas	Miltelių ir granulių birumo įvertinimas pagal Carr indeksą ir Hausner santykį.
II etapas	Kietų farmacinių formų modeliavimas	Bandomųjų granulių gamyba; galutinės receptūros suformavimas; skirtingų granulių serijų gamyba; granulių frakcinės sudėties nustatymas; tablečių ir kapsulių gamyba.
III etapas	Tablečių ir kapsulių kokybinis įvertinimas	Tablečių ir kapsulių suirimo testas (Ph. Eur. 2.9.1); masės vienodumo testas (Ph. Eur. 2.9.5); nedengtų tablečių dilumo testas (Ph. Eur. 2.9.7).
IV etapas	UV – Vis spektrofotometrinė analizė	Suminio fenolinių junginių kiekio nustatymas ir antioksidacinio aktyvumo įvertinimas MV šaknų ir lapų ekstrakto („Fontana“, Italija).

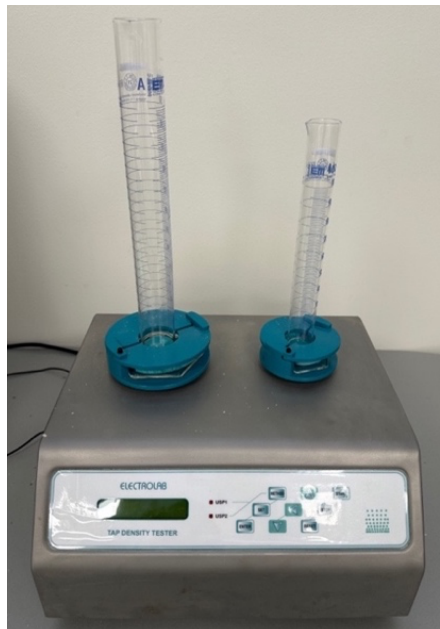
2.4. Migdomosios vitanijos ekstrakto ir MKC 101 mišinio bei granulių birumo nustatymas

MV ekstrakto miltelių ir pagamintų granulių birumas vertinamas vadovaujantis Europos farmakopėjos (toliau – Ph. Eur.) 2.9.36 skyriumi (63). Tyrimui naudotas *Electrolab ETD-1020x* sutankinimo aparatas (žr. 15 pav.), skirtas biriųjų medžiagų srauto savybėms nustatyti. Birumo vertinimas atliktas dviem skirtingoms serijoms: 1 serija (50:50) ir 2 serija (60:40) (MV šaknų – lapų ekstraktas ir mikrokristalinė celiuliozė 101 (toliau – MKC 101)).

Kiekvienai sudėčiai atsverta po 20 g miltelių mišinio ir po 30 g atitinkamos granulių serijos. Atsvertas mėginys laisvai, nepurtant, subertas į 100 mL matavimo cilindrą, užrašant subertąjį tūrį (V_0 , mL). Toliau mėginys sutankintas atliekant 250 sutankinimo ciklą, po kurių užrašytas sutankintasis tūris (V_f , mL).

Remiantis Ph. Eur. 2.9.36 metodika ir atitinkamomis formulėmis (žr. 1 priedą), apskaičiuojamas Carr suspaudžiamumo indeksas ir Hausner santykis. Miltelių ir granulių birumas

įvertintas pagal Ph. Eur. 2.9.36 – 2 lentelėje pateiktą klasifikaciją (žr. 2 priedą) (63). Kiekvienos sudėties miltelių ir granulių tyrimai atlikti tris kartus, kiekvieną kartą paruošiant naują mėginį. Atlikus tris pakartojimus apskaičiuojamos Carr indekso ir Hausner santykio vidurkis su standartiniu nuokrypiu.



15 pav. Miltelių sutankinimo aparatas – Electrolab ETD-1020x, Indija.

2.5. Rišamojo tirpalo paruošimas granuliavimui

Rišamajam tirpalui paruošti naudojami akacijų sakai ir distiliuotas vanduo. Į karščiui atsparų stiklinį indą supilama 50 ml distiliuoto vandens, kuris kaitinamas ant elektrinės kaitlentės. Vandeniui kaistant, palaipsniui suberiama 1,5 g akacijų sakų miltelių, nuolat maišant, kol sakai visiškai ištirpsta. Paruoštas tirpalas atvėsინamas iki kambario temperatūros.

2.6. Granulių gamyba drėgnosios granuliacijos metodu

MV ir MKC 101 miltelių mišinys buvo maišomas naudojant maišytuvą *ERWEKA® AR 403*, esant 60 k/min greičiui, apie 5 min. Reikalingas akacijų sakų rišamojo tirpalo kiekis nustatomas eksperimentiškai, tirpalą palaipsniui pilant į mišinį ir nuolat maišant, kol gaunama vienalytė, tinkamos konsistencijos drėgna granuliuojama masė.

Gauta drėgnoji masė pertrinama per atitinkamo skersmens sietą, taip suformuojant granules, kurios tolygiai paskirstomos ant padėklo. Gautos granulės džiovinamos *ESCO Isotherm* džiovinimo spintoje 40 °C temperatūroje 24 valandas. Tyrimo metu pagamintos dvi tinkamos granulių serijos (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Skirtingų migdomosios vitanijos šaknų – lapų ekstrakto granulių serijų sudėtis.

Serija	Mišinio sudėtis (MV:MKC 101)	Sausojo MV šaknų ir lapų ekstrakto kiekis, g	MKC 101 kiekis, g	3 % vandeninio akacijų sakų tirpalo tūris, ml
1	50 : 50	50,0	50,0	17
2	60 : 40	60,0	40,0	14
3	70 : 30	70,0	30,0	12

Pastaba. 3 serijos mišinį granuliuojant drėgnosios granuliacijos būdu granulių pagaminti nepavyko.

2.7. Granulių frakcinės sudėties nustatymas

Granulių frakcinė sudėtis nustatoma vadovaujantis Ph. Eur. 2.9.38 monografijos reikalavimais (63). Tyrimui naudotas analitinių sietų rinkinys *FILTRA VIBRACION FTL-0200*, sudarytas iš aštuonių sietų, išdėstytų vienas ant kito mažėjančio akučių skersmens tvarka nuo 1,4 mm iki 0,09 mm, bei apatinio indo, skirto dalelėms, kurių skersmuo mažesnis nei 0,09 mm, surinkti (žr. 3 priedas).

Kiekvienos granulių serijos 50 g mėginys atsveriamas elektroninėmis svarstyklėmis ir suberiamas ant viršutinio sieto. Sietų rinkinys uždengiamas specialiu dangčiu ir aparatas įjungiamas 5 minutėms. Pasibaigus siojimo laikui, kiekviename sietė bei apatiniame inde sulaikytos granulės pasveriamos analitinėmis svarstyklėmis, o remiantis gautais duomenimis apskaičiuotas granulių pasiskirstymas pagal frakcijas, išreiškiant kiekvienos frakcijos dalį procentais nuo bendros granulių masės (63).



16 pav. Analitinių sietų rinkinys – *FILTRA VIBRACION FTL-0200*, Ispanija.

2.8. Kietųjų kapsulių užpildymas

Prieš atliekant kapsuliavimą, kiekvienos serijos granulės elektroninėmis svarstyklėmis atsveriamos po 50 g. Papildomai atsveriami pagalbinių medžiagų kiekiai – 0,5 % *Aerosil 200 PH* ir 1 % magnio stearato.

Kapsuliavimui pasirenkamos 1 dydžio kietosios želatininės kapsulės, o jų užpildymas atliekamas kapsulių pildymo mašinėle *ProFiller*, turinčią 100 skylių plokštelėje (žr. 17 pav.). Tuščios želatinos kapsulės suberiamos į plokštelės angas, kurios mechaniniu būdu atskiriamos, fiksuojant apatinę plokštelę svirtelė. Viršutinės kapsulių dalys pakeliamos, o apatinės dalys, esančios apatinėje plokštelėje, užpildomos paruoštu MV granulių mišiniu, užtikrinant tolygų užpildymą. Užpildžius kapsules, viršutinė plokštelė pritvirtinama prie apatinės ir kapsulės palengva spaudžiant yra uždaromos.



17 pav. Kapsulių pildymo sistema „ProFiller 1100“, Indija.

2.9. Tablečių gamyba ekscentrinu presu

Tablečių gamybai naudojamos skirtingos sudėties granulės, pagamintos drėgnosios granuliacijos būdu (žr. 2.6. poskyrį). Tabletės presuojamos naudojant vieno smūgio ekscentrinį tablečių presą *Erweka Ep – 1* (žr. 18 pav.). Vienos serijos tablečių gamybai elektroninėmis svarstyklėmis atsveriamas 30 g granulių kiekis, į kurį papildomai įmaišoma 1 % magnio stearato ir 0,5 % koloidinio silicio dioksido *Aerosil 200 PH*.

Tabletės presuojamos 60 tablečių per minutę greičiu. Suspaudimo jėga skiriasi tarp atskirų serijų ir svyruoja nuo 700 iki 900 N, priklausomai nuo tabletuojamo mišinio savybių, granulių dydžio ir jų vienodumo (64). Tyrimo metu pagaminamos dvi MV šaknų ir lapų ekstrakto tablečių serijos, kuriose teorinis MV kiekis vienoje tabletėje svyruoja 250 – 300 mg, priklausomai nuo pagamintos tablečių serijos.



18 pav. Ekscentrinė tiesioginio tablečių presavimo mašina – Erweka EP – 1, Vokietija.

2.10. Masės vienodumo nustatymas

MV tablečių masės vienodumo testas atliekamas pagal Ph. Eur. 2.9.5 skyriuje aprašytą metodiką. Tyrimas atliekamas kiekvienai pagamintai tablečių serijai. Atsitiktine tvarka iš kiekvienos pagamintos tablečių serijos atrenkama 20 tablečių, kurios pasveriamos atskirai analitinėmis svarstyklėmis $\pm 0,001$ g tikslumu. Remiantis gautais duomenimis apskaičiuojama vidutinė tablečių masė, padalijus visų 20 tablečių masę iš jų skaičiaus. Tablečių masės vienodumo bandymas laikomas išlaikytu, kai ne daugiau kaip dviejų tablečių masė viršija leistiną procentinį nuokrypį nuo vidutinės masės, tačiau nė vienos tabletės masė neviršija dvigubo leistino procentinio nuokrypio (žr. 4 priedą) (63).

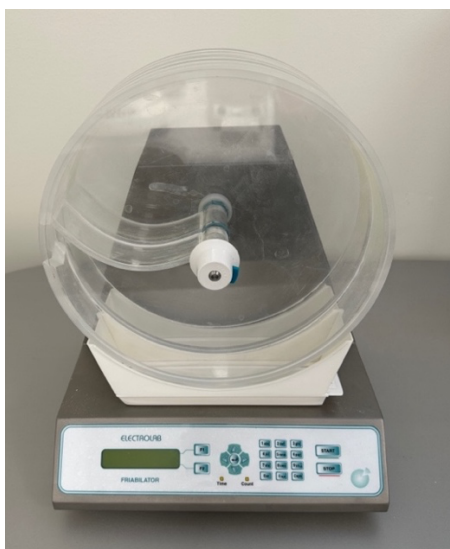
Kapsulių masės vienodumas vertinamas analogiškai. Atsitiktinai atrenkama 20 kapsulių, kurios pasveriamos, tuomet atidaromos ir atskirai pasveriamas tuščias apvalkalas. Kapsulės užpildo masę apskaičiuojama iš pilnos kapsulės masės atėmus apvalkalo masę. Apskaičiavus vidutinę užpildo masę, nustatomas kiekvienos kapsulės procentinis nuokrypis nuo vidurkio ir įvertinama, ar gauti rezultatai atitinka Ph. Eur. 2.9.5 nustatytus masės vienodumo reikalavimus (žr. 4 priedą) (63).

2.11. Nedengtų tablečių dilumo nustatymas

MV nedengtų tablečių dilumo tyrimas atliekamas vadovaujantis Ph. Eur. 2.9.7 monografijos keliamais reikalavimais. Paprastai bandymas atliekamas vieną kartą su kiekviena pagaminta tablečių serija. Jei po tyrimo mėginyje nustatoma aiškiai įtrūkusių, perskilusių ar sulūžusių tablečių, mėginys laikomas neatitinkančiu bandymo reikalavimų. Tais atvejais, kai gauti rezultatai yra sunkiai

interpretuojami arba masės netekimas viršija tikslinę vertę, bandymas kartojamas du kartus, o galutinis rezultatas nustatomas apskaičiuojant trijų bandymų vidurkį (63).

Atsitiktine tvarka iš tos pačios pagamintos tablečių serijos atrenkamos 10 tablečių. Prieš bandymą tabletės kruopščiai nuvalomos nuo dulkių šepetėliu, po to tiksliai pasveriamos analitinėmis svarstyklėmis ir atsargiai sudedamos į *Electrolab EF-2W* dilumo aparato būgną (žr. 19 pav.). Būgnas sukamas 100 kartų, esant 24 – 26 aps./min. sukimosi greičiui. Po bandymo nuo tablečių dar kartą pašalinamos laisvos dulkės, o tabletės vėl tiksliai pasveriamos. Daugumai preparatų laikoma, kad dilumo testas atitinka reikalavimus, kai masės netekimas vieno bandymo metu arba trijų bandymų vidurkis neviršija 1,0 %.



19 pav. Nedengtų tablečių dilumo matavimo prietaisas (friabiliatorius) – *Electrolab EF-2W*, Indija.

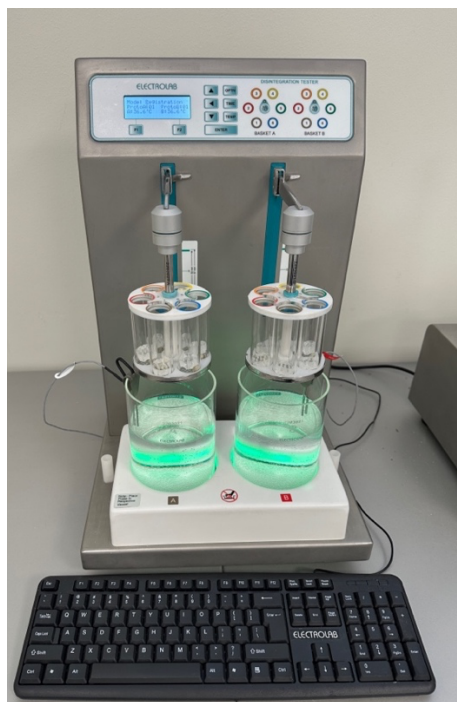
2.12. Tablečių ir kapsulių suirimo testas

MV tablečių ir kapsulių suirimo testas atliekamas vadovaujantis Ph. Eur. 2.9.1 skyriaus reikalavimais, naudojant *Electrolab* suirimo bandymo įrangą, sudarytą iš šešių stiklinių kiaurų vamzdelių, kurių apatinė dalis uždengta sieta (žr. 20 pav.) (63). Suirimo bandymai atliekami su dviem pagamintomis MV tablečių ir kapsulių serijomis. Tyrimui naudojami 6 vienos serijos vienetai, kiekvieną jų dedant į atskirą vamzdelį.

Ijungus prietaisą, krepšelių – laikiklių įtaisas juda 28 – 32 ciklų per minutę dažniu, 50 – 60 mm amplitudės atstumu. Bandymas atliekamas naudojant distiliuotą vandenį kaip panardinimo terpę, palaikomą 37 ± 2 °C temperatūroje. Fiksuojamas kiekvieno vieneto suirimui reikalingas laikas. Pasibaigus nustatytam bandymo laikui, krepšelių – laikiklių įtaisas iškeliamas iš distiliuoto vandens.

Laikoma, kad bandymas atitinka reikalavimus, kai visos kietos dozuotos farmacinės formos yra visiškai suirusios. Nedengtos tabletės ir kapsulės turi suirti ne ilgiau kaip per 15 minučių. Jei per nustatytą laiką nesuyra 1 arba 2 vienetai, bandymas kartojamas su papildomomis 12 tablečių arba

kapsulių. Bandymo reikalavimai laikomi įvykdytais, jei visiškai suyra ne mažiau kaip 16 iš 18 tirtų vienetų (63).



20 pav. Suirimo prietaisas – *Electrolab, Indija*.

2.13. Suminis fenolinių junginių kiekio nustatymas spektrofotometrinio metodu

Suminis fenolinių junginių kiekis MV žaliavoje nustatomas remiantis Michiu et al. (2022) aprašyta metodika su nedidelėmis modifikacijomis, naudojant Folin – Ciocalteu reagentą ir spektrofotometrą *Dynamica RB-10* (65,66).

Kiekybiniam įvertinimui sudaroma kalibracinė kreivė iš penkių galo rūgšties etaloninių tirpalų (0,05; 0,1; 0,15; 0,25 ir 0,5 mg/mL), matuojant jų absorbciją 765 nm bangos ilgiu. Etaloniniai tirpalai ruošiami sumaišant 0,1 mL galo rūgšties tirpalo, 6 mL distiliuoto vandens ir 0,5 mL Folin – Ciocalteu reagento, prieš tai atskiesto distiliuotu vandeniu santykiu 1:10.

Paruoštas mišinys inkubuojamas tamsoje 8 minutes, po to įpilama 1,5 mL 20 % natrio karbonato tirpalo, tirpalas gerai sumaišomas ir papildomas distiliuotu vandeniu iki 10 mL atžymos. Toliau mišinys inkubuojamas tamsoje 15 – 20 minučių, kol susidaro stabilus spalvinis kompleksas. Kaip lyginamasis (nulinis) tirpalas naudojamas analogiškai paruoštas tirpalas be galo rūgšties. Po nustatyto inkubavimo laiko matuojamas optinis tankis, o gautos absorbcijos reikšmės braižomos kaip funkcija nuo galo rūgšties koncentracijos, sudarant tiesinės regresijos lygtį.

Tiriamiesiems mėginiams paruošti 1,0 g MV šaknų ir lapų ekstrakto miltelių ištirpinta 96 %, 70 % ir 40 % etanolio tirpaluose, gauti tirpalai perfiltruoti per filtrinį popierių, o vietoje galo rūgšties naudota 0,1 mL MV ekstrakto tirpalo. Matavimai atliekami tris kartus. Gautos absorbcijos reikšmės lyginamos su kalibracinės kreivės duomenimis, o bendras fenolinių junginių kiekis apskaičiuojamas

ir išreiškiamas galo rūgšties ekvivalentais, išvedant trijų matavimų vidurkį (mg GAE/g) pagal pateiktą formulę (žr. 5 priedą).

2.14. Antioksidacinio aktyvumo nustatymas DPPH radikalų surišimo metodu

Antioksidacinis MV šaknų ir lapų ekstrakto aktyvumas nustatomas 2,2 – difenil – 1 – pikrilhidrazilo (toliau – DPPH) radikalų surišimo metodu, naudojant troloksą kaip etaloninį antioksidantą. Tyrimas atliktas remiantis mokslinėje literatūroje aprašytais DPPH metodikomis, taikant nedideles modifikacijas, pritaikytas šio tyrimo sąlygoms (66,67).

Pirmiausia paruošiamas pirminis trolokso tirpalas (1 mg/mL). Atsveriamas 0,025 g trolokso miltelių, kurie suberiami į 25 mL matavimo kolbą, ištirpinami 96 % etanolyje ir tirpalo tūris papildomas iki kolbutės žymos. Iš pirminio tirpalo (1 mg/mL) paruošiami skirtingų koncentracijų etaloniniai trolokso tirpalai (0,0625; 0,125; 0,25; 0,5 ir 1 mg/mL), naudojami kalibracinei kreivei sudaryti.

Darbinis DPPH tirpalas paruošiamas ištirpinant 0,0017 g DPPH reagento 96 % etanolyje ir skiedžiant tol, kol, matuojant spektrofotometru 1 cm kiuvetėje ties 515 nm bangos ilgiu, absorbcija pasiekia $1,0 \pm 0,2$. Lyginamasis (kontrolinis) tirpalas paruošiamas 10 μ L 96 % etanolio sumaišius su 3 mL darbinio DPPH tirpalo. Kalibracinės kreivės sudarymui į 10 mL matavimo kolbas įpilama po 10 μ L kiekvieno etaloninio trolokso tirpalo ir pridedama 3 mL darbinio DPPH tirpalo. Mišiniai inkubuojami 30 min kambario temperatūroje tamsioje vietoje.

Tiriamiesiems mėginiams paruošti 1,0 g MV šaknų ir lapų ekstrakto miltelių ištirpinta 96 %, 70 % ir 40 % etanolio tirpaluose, o gautas tirpalas perfiltruotas per filtrinį popierių. Antioksidacinio aktyvumo nustatymui 10 μ L ekstrakto tirpalo sumaišoma su 3 mL darbinio DPPH tirpalo. Mišiniai inkubuojami 30 min kambario temperatūroje tamsioje vietoje. Kiekvienas matavimas atliekamas tris kartus.

Antioksidacinis aktyvumas MV ekstrakto apskaičiuojamas pagal kalibracinę kreivę ir išreiškiamas trolokso ekvivalentais, išvedant trijų matavimų vidurkį (mg TE/g), pagal pateiktą formulę (žr. 6 priedą). DPPH slopinimas %, apskaičiuojamas pagal pateiktą formulę (žr. 7 priedą).

2.15. Statistinė duomenų analizė

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant programinę įrangą IBM SPSS Statistics (nemokama bandomoji versija 31.0.2.0). MS Excel (versija 16.107.1) buvo naudojama duomenų apdorojimui ir pirminiam rezultatų pateikimui. Neparametrinių nepriklausomų imčių analizei taikyti Spearmano koreliacijos testas, Kruskal – Wallis testas su Bonferroni korekcija ir Mann – Whitney U testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai ($p < 0,05$). Rezultatai pateikti kaip vidurkis ($n = 3$) su standartiniais nuokrypiais ($\pm$ SD).

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

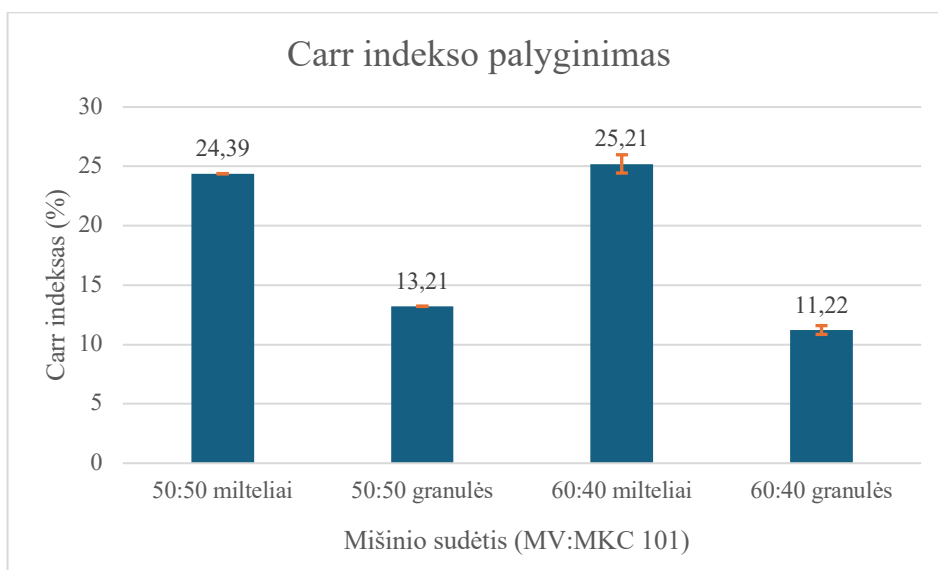
3.1. Migdomosios vitanijos ekstrakto ir MKC 101 mišinio bei granulių birumo įvertinimas

Tyrimo metu vizualiai nustatyta, kad miltelių mišiniai laisvai byrėjo, nelipo prie matavimo cilindro sienelių ir nesudarė sankepių, kas rodo pakankamai geras technologines savybes. Gautos Carr indekso ir Hausner santykio reikšmės rodo, kad MV ir MKC 101 miltelių mišinio birumas vidutinis pagal Ph. Eur. 2.9.36 pateiktą klasifikaciją (žr. 2 priedą). Tai patvirtina apskaičiuotos vidutinės reikšmės ir jų standartiniai nuokrypiai, kurie neparodė reikšmingos variacijos tarp atliktų tyrimo pakartojimų (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Migdomosios vitanijos šaknų – lapų ekstrakto ir MKC 101 miltelių mišinio birumo rezultatai.

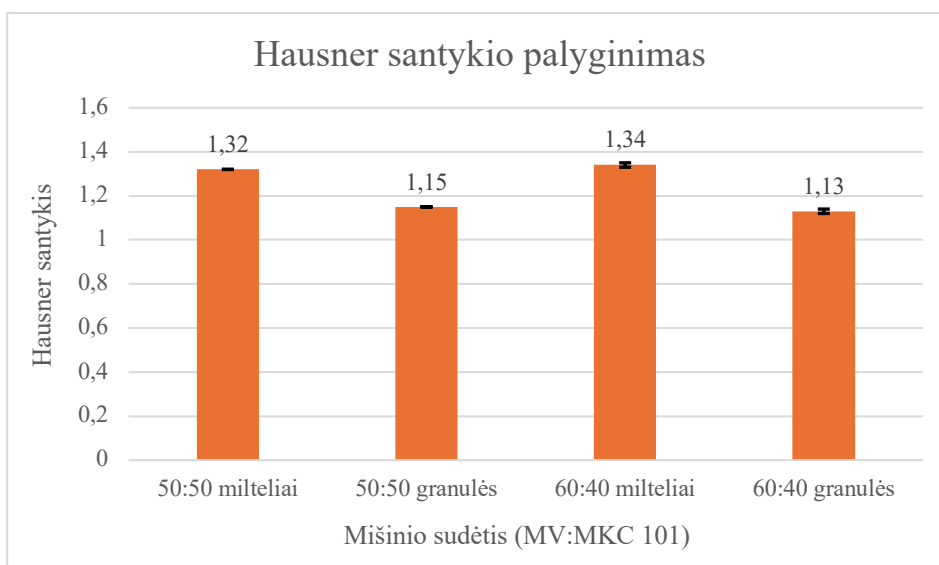
Serija	Mišinio sudėtis (MV:MKC 101)	Miltelių masė, g	V ₀ vid., ml	V _f vid., ml	Carr indeksas, %	Hausner santykis	Birumas
1	50:50	20,0	41,00 ± 0,00	31,00 ± 0,00	24,39 ± 0,00	1,32 ± 0,00	Vidutinis
2	60:40	20,0	39,67 ± 0,58	29,67 ± 0,58	25,21 ± 0,37	1,34 ± 0,01	Vidutinis

Birumo rezultatai patvirtina, kad granuliacija pagerino granulių birumo savybes. Granulių Carr indekso reikšmės buvo mažesnės 11,22 ± 0,80 % – 13,21 ± 0,77 % nei miltelių 24,39 ± 0,00 % – 25,21 ± 0,37 % (žr. 21 pav.).



21 pav. Miltelių ir granulių Carr indekso palyginimas (vidurkis ± SD).

Panaši tendencija nustatyta ir vertinant Hausner santykį, kurio reikšmės granulėse $1,13 \pm 0,01$ – $1,15 \pm 0,01$ buvo mažesnės nei milteliuose $1,32 \pm 0,00$ – $1,34 \pm 0,01$ (žr. 22 pav.).



22 pav. Miltelių ir granulių Hausner santykio palyginimas (vidurkis $\pm$ SD).

Remiantis apskaičiuotomis Carr indekso ir Hausner santykio reikšmėmis (žr. 5 lentelę), granulių birumas buvo geras pagal Ph. Eur. 2.9.36 pateiktą klasifikaciją. Atlikus Mann–Whitney U testą, tiek 1 serijos (50:50), tiek 2 serijos (60:40) mėginiuose statistiškai reikšmingų skirtumų tarp miltelių ir granulių nenustatyta ($p = 0,100$). Šie statistinės analizės rezultatai nesutapo su aprašomosios analizės metu nustatyta tendencija, rodžiusia geresnes granulių birumo savybes, pagal Carr indeksą ir Hausner santykį. Tikėtina, kad tai lėmė nedidelė tyrimo imtis ir mažas pakartojimų skaičius ($n = 3$), galėję riboti statistinės analizės jautrumą bei turėti įtakos gautų rezultatų patikimumui.

5 lentelė. Migdomosios vitanijos su MKC 101 granulių birumo rezultatai.

Serija	Mišinio sudėtis (MV:MKC 101)	Granulių masė, g	V ₀ , ml	V _f , ml	Carr indeksas, %	Hausner santykis	Birumas
1	50:50	30,0	70,67 $\pm$ 0,58	61,33 $\pm$ 0,58	13,21 $\pm$ 0,77	1,15 $\pm$ 0,01	Geras
2	60:40	30,0	68,33 $\pm$ 0,58	60,67 $\pm$ 0,58	11,22 $\pm$ 0,80	1,13 $\pm$ 0,01	Geras

Gauti tyrimo rezultatai buvo palyginti su literatūroje pateiktais duomenimis. Agarwal et al. (2018) tyrime buvo įvertintos trijų skirtingų gamintojų MV miltelių birumo savybės. Nustatyta, kad dviejų gamintojų miltelių mėginiai pasižymėjo vidutiniu birumu, ką patvirtina jų Carr indekso

reikšmės 25,43 % ir 22,24 % bei Hausner santykiai 1,34 ir 1,29. Tuo tarpu trečiojo gamintojo milteliai pagal Carr indeksą 27,17 % ir Hausner santykį 1,37 buvo priskirti prastam birumui (68). Tiwari et al. (2021) tyrime buvo įvertintos MV šaknų vandeninio ekstrakto paruoštų granulių birumo savybės. Nustatyta, kad Carr indekso reikšmės svyravo nuo $11,364 \pm 0,15$ % iki $19,565 \pm 0,14$ %, o Hausner santykio – nuo $1,154 \pm 0,013$ iki $1,243 \pm 0,01$. Šios reikšmės, atsižvelgiant į farmakopėjos nustatytus reikalavimus, rodo, kad paruoštos granulės pasižymėjo geromis – patenkinamomis birumo savybėmis (69).

Lyginant šio tyrimo rezultatus su Tiwari et al. (2021) duomenimis, nustatyta, kad tirtų MV granulių birumas buvo geresnis, ką rodo mažesnės Hausner santykio (1,13 – 1,15) ir Carr indekso (11,22 – 13,21 %) reikšmės, palyginti su literatūroje nurodytais intervalais (atitinkamai 1,154 – 1,243 ir 11,364 – 19,565 %). Nustatyti skirtumai gali būti paaiškinami įvairių veiksnių įtaka, įskaitant tyrimuose naudotas pagalbines medžiagas, granulių morfologines savybes (dydį ir formą), rišiklio kiekį bei taikytą granuliavimo metodą (47,69,70).

Atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad geresnės birumo savybės siejamos su drėgnosios granuliacijos metu vykstančiu dalelių aglomeracijos procesu. Aglomeracijos metu naudojant atitinkamą rišiklį smulkios miltelių dalelės susijungia į stambesnes granules, todėl padidėja dalelių tūrinis tankis, sumažėja jų trintis su įrangos paviršiais ir dalelių tarpusavio kohezija. Visa tai nulemia geresnes granulių birumo savybes (70).

3.2. Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintų granulių įvertinimas

Tyrimo metu buvo siekiama parinkti tokią granulių sudėtį, kad augalinės žaliavos (ekstrakto) kiekis būtų kuo didesnis, lyginant su pagalbinėmis medžiagomis. Iš viso buvo pagamintos dvi granulių serijos (žr. 3 lentelę). Gaminant trečiąją seriją, taikant tas pačias empiriniu būdu pasirinktas sąlygas, vietoje birių granulių susiformavo stambūs, kieti aglomeratai (žr. 23 pav.), kurie nebuvo tinkami tolesniam granuliacijos procesui.

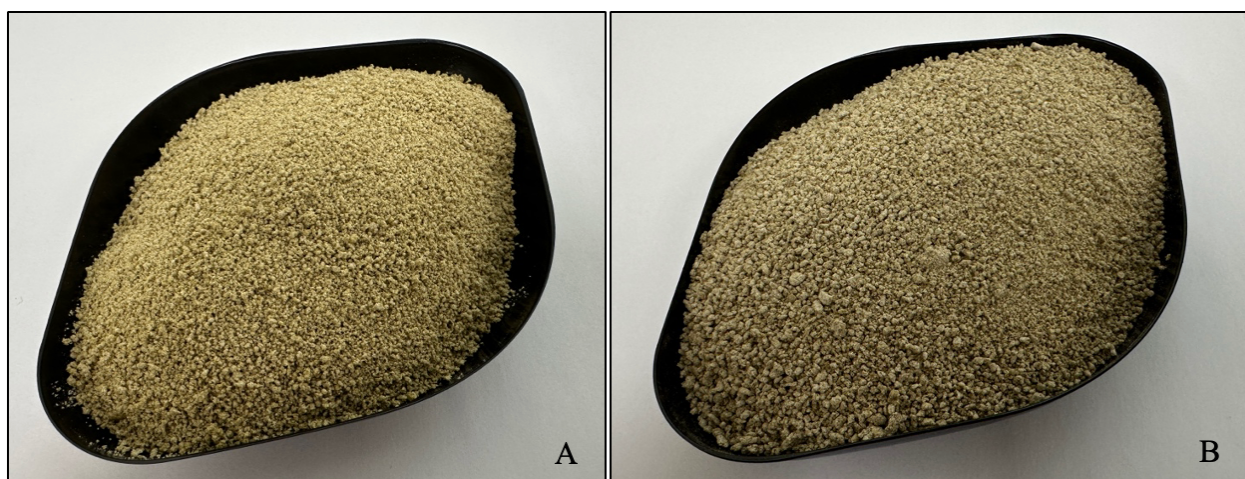


23 pav. Drėgnosios granuliacijos metu susiformavusios netolygios struktūros aglomeratų sandaupos. 3 serija (70:30).

Didėjant MV ir mažėjant MKC 101 santykiui mišinyje, granuliuojama masė, naudojant akacijų sakus kaip rišiklį, galėjo pasižymėti didesniu polinkiu aglomeruotis. Remiantis tyrime naudoto „Fontana“ MV miltelių ekstrakto gamintojo pateiktu kokybės analizės sertifikatu, ekstrakto sudėtyje buvo maltodekstrino. Ši sudedamoji dalis galėjo atlikti ne tik užpildo, nešiklio ar stabilizatoriaus funkciją MV ekstrakto miltelių gamyboje, bet ir veikti kaip papildomas rišiklis atliekant drėgnosios granuliacijos procesą kartu su vandeniniu akacijų sakų tirpalu (71).

Ghosal et al. (2010) atliktame tyrime buvo vertinamas maltodekstrino ir akacijų sakų rišiklių poveikis miltelių aglomeracijos procesui, naudojant kukurūzų krakmolą kaip modelinę sistemą. Nustatyta, kad aglomeruotų dalelių dydis padidėjo nuo $\sim 12 \mu\text{m}$ iki $30 - 100 \mu\text{m}$ naudojant 5 % maltodekstrino ir akacijų sakų rišiklius. Dalelių skaičius šiuose aglomeratuose svyruoja nuo 5 iki daugiau kaip 50, priklausomai nuo naudojamo rišiklio kiekio (71).

Atsižvelgiant į gautus rezultatus, tolesniems tyrimams buvo pasirinktos dvi tinkamos granulių serijos: 1 serija (50:50) ir 2 serija (60:40) (žr. 24 pav.). Šios granulių serijos buvo gaminamos po du kartus, siekiant užtikrinti optimaliais ir geriausios struktūros granules, tinkamas naudoti vėlesniuose tablečių ir kapsulių kokybiniuose tyrimuose.

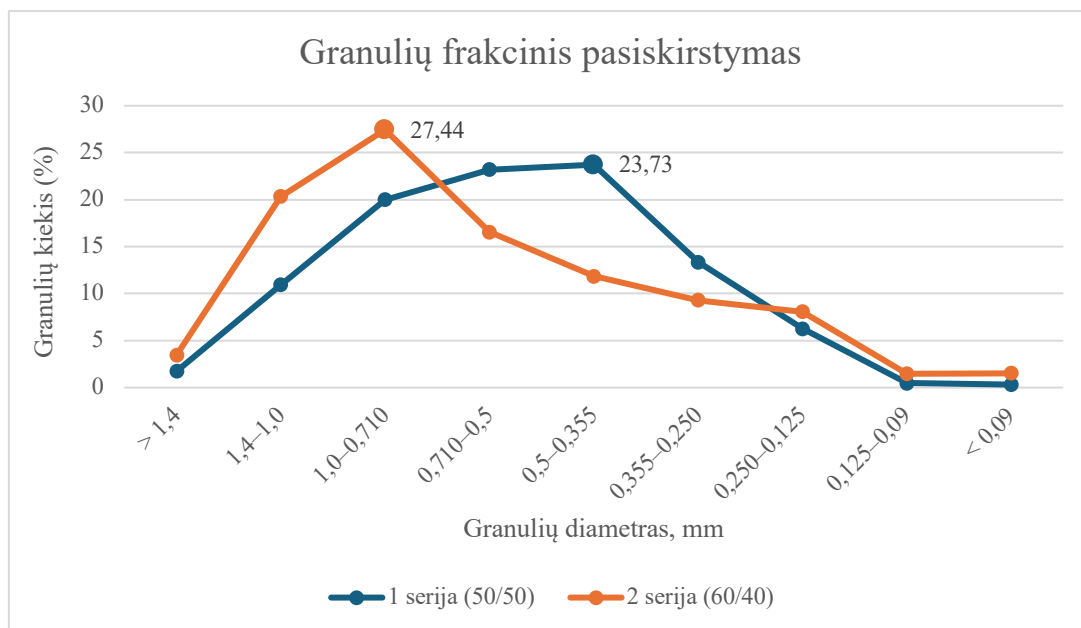


24 pav. Išdžiovintos migdomosios vitanijos granulės, pagamintos drėgnosios granuliacijos metodu:
A – 1 serija (50:50); B – 2 serija (60:40).

3.3. Migdomosios vitanijos granulių frakcinės sudėties įvertinimas

Dviejų pagamintų MV granulių serijų frakcinis pasiskirstymas buvo įvertintas taikant siojimo metodą, siekiant nustatyti bendrą dalelių dydžio pasiskirstymą. Pirmojoje serijoje didžiausią dalį sudarė 0,355 – 0,5 mm ir 0,5 – 0,710 mm dydžio granulių frakcijos, o antrojoje serijoje dominavo 0,710 – 1,0 mm frakcija (žr. 6 lentelę). Granulių frakcinio pasiskirstymo skirtumams tarp MV granulių serijų įvertinti buvo taikytas Mann – Whitney U testas. Statistinė analizė parodė, kad reikšmingo skirtumo tarp skirtingų granulių serijų nenustatyta ($U = 42$; $p = 0,931$). Gauti rezultatai

rodo, kad granulių frakcinis pasiskirstymas abiejose MV granulių serijose buvo ganėtinai panašus (žr. 25 pav.).



25 pav. Migdomosios vitanijos granulių frakcinis pasiskirstymas skirtingose serijose.

Antrojoje serijoje 23,78 % granulių skersmuo viršijo 1 mm, kas leidžia teigti, jog ši serija pasižymėjo didesne aglomeracija arba intensyvesniu granulių augimu granuliacijos proceso metu (64). Taip pat nustatyta, kad smulkių dalelių (< 0,09 mm) kiekis antrojoje serijoje buvo beveik penkis kartus didesnis nei pirmojoje (0,32 – 1,53 %).

Siekiant įvertinti granuliacinio skysčio kiekio ryšį su granulių dydžio pasiskirstymu, buvo atlikta Spearman koreliacijos analizė. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp granuliacinio skysčio kiekio ir granulių diametro ($\rho = 0,000$; $p = 1,000$) bei granulių frakcinio pasiskirstymo ($\rho = -0,032$; $p = 0,899$) nenustatyta. Tačiau nustatyta vidutinio stiprumo statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp granulių diametro ir granulių frakcinio pasiskirstymo ($\rho = 0,523$; $p = 0,026$). Ši koreliacija rodo, kad didėjant granulių diametrai didėja ir atitinkamo dydžio frakcijose esančių granulių dalis.

Granulių frakcinio pasiskirstymo poveikį pagamintų tablečių kokybei ir masės vienodumui nagrinėjama Przywara et al. (2025) atliktame tyrime. Nustatyta, kad granulės, kurių frakcinis pasiskirstymas buvo 250 – 500 μm (0,25 – 0,5 mm), pasižymėjo geriausiomis birumo ir suspaudžiamumo savybėmis, todėl buvo užtikrintas vienodesnis pagamintų tablečių svoris ir didesnis jų mechaninis atsparumas. Tuo tarpu didesnės granulės arba nevienodo dydžio granulės lėmė didesnę tablečių kokybės variaciją. Nustatyta, kad ši variacija daugiausia buvo susijusi su netolygiu matricos užpildymu, kurį lėmė plačius dalelių dydžio pasiskirstymus (64).

Gauti tyrimo rezultatai iš dalies sutampa su Przywara et al. (2025) pateiktais duomenimis. Kaip nurodyta 3.4. poskyryje, abiejų MV serijų tablečių masės vienodumas atitiko Ph. Eur. 2.9.5

keliamus reikalavimus. Nors antrosios serijos granulės pasižymėjo didesne nei 0,5 mm frakcija, pagamintų tablečių masės vienodumas išliko tinkamas. Tai galėtų būti siejama su geru įvertintu granulių birumu (žr. 5 lentelę) ir tolygesniu matricos užpildymu tabletavimo metu. Vis dėlto šiame tyrime buvo sudėtinga užtikrinti tolygų granulių dydį, nes granuliavimas buvo atliekamas taikant rankinį sijojimą per sieta, todėl gautos granulių frakcijos pasižymėjo netolygiu dalelių dydžio pasiskirstymu. Tuo tarpu Przywara et al. (2025) atliktame tyrime granulės buvo gaminamos naudojant „pseudoverdančio“ sluoksnio granuliatorių, kuris leidžia geriau kontroliuoti granulių formavimosi procesą ir užtikrinti tolygesnį granulių frakcinį pasiskirstymą (64).

6 lentelė. Granulių frakcinis pasiskirstymas skirtingose serijose.

Granulių diametras, mm	Granulių frakcinis pasiskirstymas, %	
	1 serija (50/50)	2 serija (60/40)
> 1,4	1,73	3,45
1,4 – 1,0	10,93	20,33
1,0 – 0,710	20,00	27,44
0,710 – 0,5	23,19	16,54
0,5 – 0,355	23,73	11,87
0,355 – 0,250	13,34	9,31
0,250 – 0,125	6,28	8,06
0,125 – 0,09	0,48	1,47
< 0,09	0,32	1,53

Pastaba. Frakcinis pasiskirstymas apskaičiuotas iš 50 g granulių mėginio.

3.4. Kietų farmacinių formų masės vienodumo įvertinimas

Abiejų MV tablečių serijų rezultatai atitiko Ph. Eur. 2.9.5 keliamus reikalavimus. Pirmojoje serijoje daugiau nei 5 % nuo vidutinės masės nukrypo dvi tabletės, tačiau nė viena neviršijo 10 % ribos. Didžiausias nustatytas procentinis nuokrypis siekė 6,67 %. Antrojoje serijoje daugiau nei 5 % nukrypo viena tabletė, o 10 % ribos neviršijo nė viena. Didžiausias nustatytas nuokrypis buvo 5,02 % (žr. 7 lentelę).

Lyginant abi serijas, antrosios sudėties tabletės pasižymėjo geresniu masės vienodumu, nes buvo nustatytas mažesnis ribinių nuokrypių skaičius. Šis skirtumas gali būti siejamas su anksčiau nustatytomis geresnėmis antrosios serijos granulių technologinėmis savybėmis (žr. 5 lentelę), ypač geresniu birumu, kuris lemia tolygesnį matricų užpildymą ir stabilesnį presavimo procesą (64).

7 lentelė. Migdomosios vitanijos tablečių masės vienodumo rezultatai.

Tablečių serija	20 tablečių masė, g	Vidutinė vienos tabletės masė, g	Minimali masė, g	Maksimali masė, g	Minimalus nuokrypis, %	Maksimalus nuokrypis, %
1 (50:50)	10,0615	0,5031 ± 0,0130	0,4695	0,5206	0,05	6,67
2 (60:40)	8,6588	0,4329 ± 0,0103	0,4112	0,4531	0,15	5,02

Kadangi abiejose pagamintose MV šaknų ir lapų ekstrakto kapsulių serijose vidutinė masė buvo mažesnė nei 300 mg, joms buvo taikoma 10 % leidžiama nuokrypio riba.



26 pav. Pagamintos migdomosios vitanijos kapsulės.

Nei viena MV kapsulė šios ribos neviršijo. Didžiausi nustatyti procentiniai nuokrypiai buvo pirmoje serijoje, kurie siekė 5,83 % ir antroje serijoje 3,87 % (žr. 8 lentelę). Antrosios serijos kapsulės pasižymėjo mažesniu maksimaliu nuokrypiu, todėl jų masės vienodumas buvo geresnis.

8 lentelė. Migdomosios vitanijos kapsulių masės vienodumo rezultatai.

Kapsulių serija	20 kapsulių masė, g	Vidutinė vienos kapsulės masė, g	Minimali masė, g	Maksimali masė, g	Minimalus nuokrypis, %	Maksimalus nuokrypis, %
1 (50:50)	4,0885	0,2044 ± 0,0043	0,1925	0,2131	0,21	5,83

8 lentelė. Migdomosios vitanijos kapsulių masės vienodumo rezultatai (tęsinys).

Kapsulių serija	20 kapsulių masė, g	Vidutinė vienos kapsulės masė, g	Minimali masė, g	Maksimali masė, g	Minimalus nuokrypis, %	Maksimalus nuokrypis, %
2 (60:40)	5,2573	0,2629 ± 0,0053	0,2527	0,2725	0,02	3,87

3.5. Migdomosios vitanijos tablečių dilumo įvertinimas

Atlikus nedengtų tablečių dilumo tyrimą nustatyta, kad abi tirtos tablečių serijos atitiko Ph. Eur. 2.9.7 keliamus reikalavimus – dilumo reikšmės neviršijo 1,0 % ribos (žr. 9 lentelę). Pirmosios serijos tablečių dilumas sudarė 0,12 %, antrosios – 0,19 %.

9 lentelė. Migdomosios vitanijos nedengtų tablečių dilumo rezultatai.

Tablečių serija	Tablečių skaičius	Bendra masė prieš tyrimą, g	Bendra masė po tyrimo, g	Masės netekimas, g	Dilumas, %	Atitiktis Ph. Eur. (≤1,0 %)
1 (50:50)	10	4,9846	4,9788	0,0058	0,12	Atitinka
2 (60:40)	10	4,4168	4,4082	0,0086	0,19	Atitinka

Pagamintos MV tabletės pasižymėjo tvirta struktūra, o jų paviršius buvo tolygus ir blizgus (žr. 27 pav.). Prieš tyrimą vizualiai įvertinus pagamintas MV šaknų ir lapų ekstrakto tabletes, nenustatyta matomų struktūrinių defektų (įtrūkimų, kraštų trupėjimo ar laminacijos požymių), kurie galėtų turėti įtakos jų mechaniniam stabilumui. Po dilumo testo atlikta pakartotinė vizualinė analizė taip pat neatskleidė reikšmingų paviršiaus pažeidimų ar formos pakitimų.



27 pav. Pagamintos migdomosios vitanijos tabletės

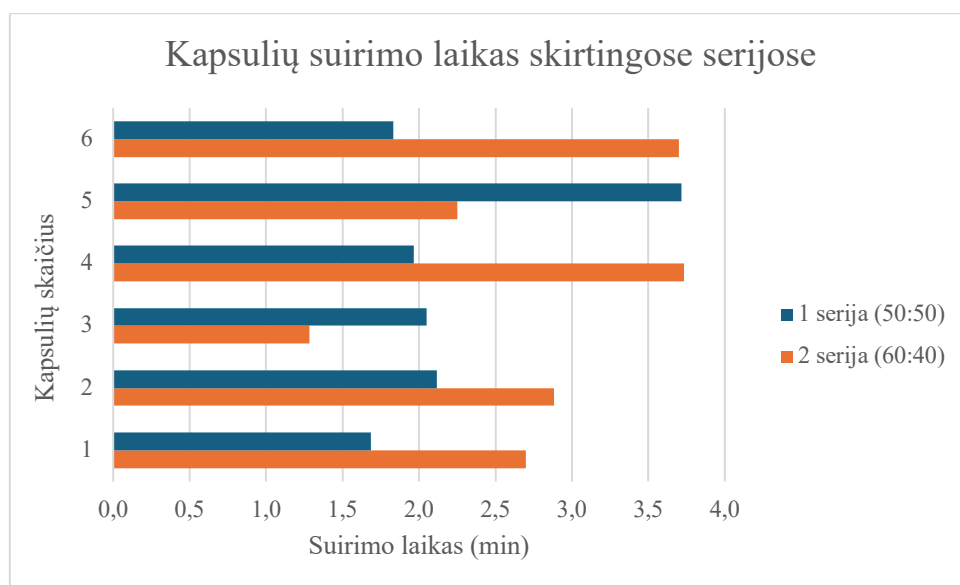
Mažos dilumo reikšmės atliktame tyrime rodo, kad buvo tinkamai parinkti presavimo parametrai bei optimizuotas rišamųjų ir slydimą gerinančių medžiagų santykis. Literatūroje nurodoma, kad tabletės mechaninis atsparumas yra glaudžiai susijęs su pagalbinių medžiagų savybėmis (72,73).

Osei–Yeboah et al. (2015) nustatė, kad cilindrinų tablečių atveju mikrokristalinė celiuliozė, pasižyminti plastiška deformacija presavimo metu, sudaro tvirtesnę tabletės struktūrą ir lemia reikšmingai mažesnę dilumą, palyginti su dikalcio fosfato dihidrato užpildu (73). Pingali et al. (2011) tyrimo rezultatai parodė, kad tablečių kietumas buvo didesnis miltelių mišiniuose, kuriuose buvo naudojamas *Avicel*[®] PH102, palyginti su *Avicel*[®] PH200. Šis skirtumas siejamas su skirtingu šių *Avicel*[®] PH rūšių dalelių dydžiu (74). Desta et al. (2021) nustatė, kad didėjant rišamosios medžiagos koncentracijai tablečių dilumas mažėjo. Tyrimo rezultatai parodė, kad mažiausias tablečių dilumas buvo nustatytas naudojant polivinilpirolidoną, tačiau panašūs rezultatai buvo gauti ir naudojant akacijų sakus, kai jų koncentracija viršijo 2 %. Ši tendencija gali būti siejama su tuo, kad didesnė rišamosios medžiagos koncentracija suspaudimo metu didina intragranulines jėgas, todėl sumažėja tablečių skilimas dilumo metu (72).

Literatūroje ir šiame tyrime gauti rezultatai, vadovaujantis Ph. Eur. 2.9.7 reikalavimais, leidžia teigti, kad tinkamai parinktos ir tarpusavyje suderintos pagalbinės medžiagos yra esminis veiksnys, lemiantis farmacinės formos mechaninį stabilumą, struktūrinį vientisumą ir atsparumą išoriniam mechaniniam poveikiui (72,73).

3.6. Migdomosios vitanijos tablečių ir kapsulių suirimo įvertinimas

Tyrimo metu buvo įvertintos dvi MV tablečių ir kapsulių serijos. Nustatyta, kad kapsulių suirimo laikas svyravo ~ 1 – 4 min.



28 pav. Migdomosios vitanijos kapsulių suirimo laikas.

Antrosios serijos kapsulių vidutinis suirimo laikas buvo šiek tiek ilgesnis nei pirmosios serijos $2,76 \pm 0,93$ min ir $2,23 \pm 0,75$ min, tačiau šis skirtumas nebuvo didelis (žr. 10 lentelę). Visos tirtos kapsulės suiro gerokai greičiau nei per 15 min., todėl abi serijos atitiko Ph. Eur. 2.9.1 keliamus reikalavimus.

10 lentelė. Migdomosios vitanijos kapsulių suirimo laikas.

Kapsulių serija	Kapsulių skaičius	Min (min)	Max (min)	Vidurkis (min)	Atitiktis Ph. Eur. (≤ 15 min)
1 (50:50)	6	1,68	3,72	$2,23 \pm 0,75$	Atitinka
2 (60:40)	6	1,28	3,73	$2,76 \pm 0,93$	Atitinka

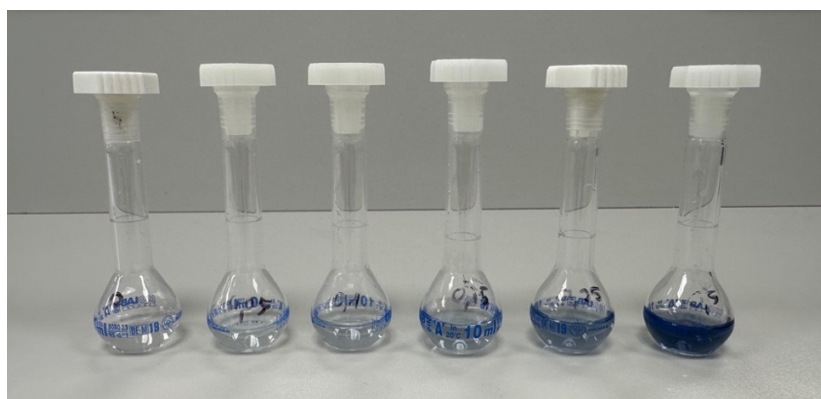
Atlikus tyrimą su tabletėmis nustatyta, kad nė viena tirtų MV tablečių per 15 minučių visiškai nesuiro. Pasibaigus tyrimo laikui tabletės buvo reikšmingai suplonėjusios, tačiau išlaikė savo struktūrinį vientisumą. Remiantis Ph. Eur. 2.9.1 reikalavimais, abi tirtos MV tablečių serijos suirimo reikalavimų neatitiko. Literatūroje nurodoma, kad tablečių suirimas ir veikliosios medžiagos atpalaidavimas yra glaudžiai susiję su naudojamų pagalbinių medžiagų savybėmis, jų kiekiu, suspaudimo slėgiu bei maišymo eiliškumu. (72,74,75).

Pingali et al. (2011) duomenimis, intensyvus miltelių mišinių mechaninis apdorojimas lėmė veikliosios medžiagos atpalaidavimo sulėtėjimą, kuris sąlygojo ilgesnį tablečių suirimo laiką. Tyrime naudoto koloidinio silicio dioksido ir magnio stearato maišymo tvarkos poveikis veikliosios medžiagos išsiskyrimo greičiui priklausė nuo miltelių mišinio deformacijos sąlygų. Esant dideliame

maišymo intensyvumui (640 apsisukimų), tablečių tirpumas buvo lėtesnis, kai koloidinis silicio dioksidas buvo įvedamas pirmas (74). Desta et al. (2021) atskleidė, kad didėjant rišiklio koncentracijai, tablečių suirimo laikas ilgėjo. Tai gali būti susiję su tuo, kad didesnė rišiklio koncentracija padidina dalelių tarpusavio koheziją, todėl dalelėms atsiskirti reikia daugiau laiko (72). Rajkumar et al. (2016) atlikto tyrimo duomenimis, granulių dydžio pasiskirstymas ir tablečių poringumas yra esminiai veiksniai, lemiantys suirimo procesus ir dalelių atsiskyrimo greitį. Nustatyta, kad didesnis suspaudimo slėgis siejamas su didesniu tabletės ploto padidėjimu ir lėtesniu suirimu, kas rodo relaksacijos reiškinį. Taip pat nustatyta, kad mikrokristalinė celiuliozė skatina brinkimą, kurio intensyvumas tiesiogiai priklauso nuo jos kiekio formulėje (75).

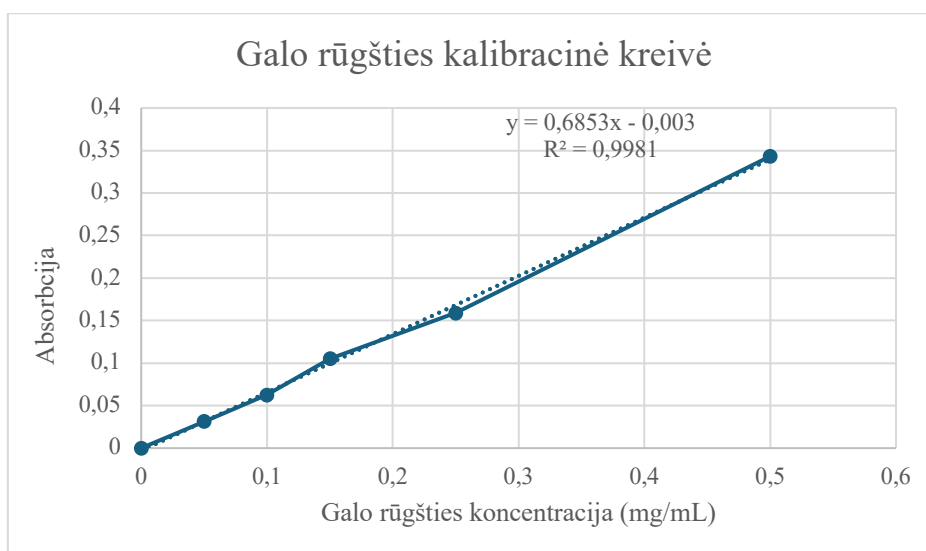
3.7. Bendro fenolinių junginių kiekio nustatymas migdomosios vitanijos ekstrakto

Remiantis 2.13. poskyryje aprašyta metodika, kalibracinės kreivės sudarymui buvo paruošti skirtingų koncentracijų tirpalai, naudojant Folin – Ciocalteu reagentą ir galo rūgštį. Iš etaloninių tirpalų spalvos pokyčių matyti, kad didėjant galo rūgšties koncentracijai didėja tirpalo spalvos intensyvumas (žr. 29 pav.). Susidariusi mėlyna spalva pasižymi didžiausia absorbcija ties 765 nm bangos ilgiu ir yra proporcinga pradiniam mėginyje esančiam bendram fenolinių junginių kiekiui (65).



29 pav. Galo rūgšties etaloniniai tirpalai kalibracinei kreivei sudaryti.

Per koordinatų pradžią taikant linijinę regresiją ir naudojant penkis duomenų taškus nustatyta lygtis $y = 0,6853x - 0,003$. Determinacijos koeficientas $R^2 = 0,9981$, geriausiai apibūdina tiesinį ryšį tarp absorbcijos ir galo rūgšties koncentracijos (žr. 30 pav.). Ši kalibracinė kreivė leidžia nustatyti fenolinių junginių koncentraciją MV ekstrakto, išreikštą galo rūgšties ekvivalentais (mg GAE/mL), remiantis išmatuotomis absorbcijos reikšmėmis.

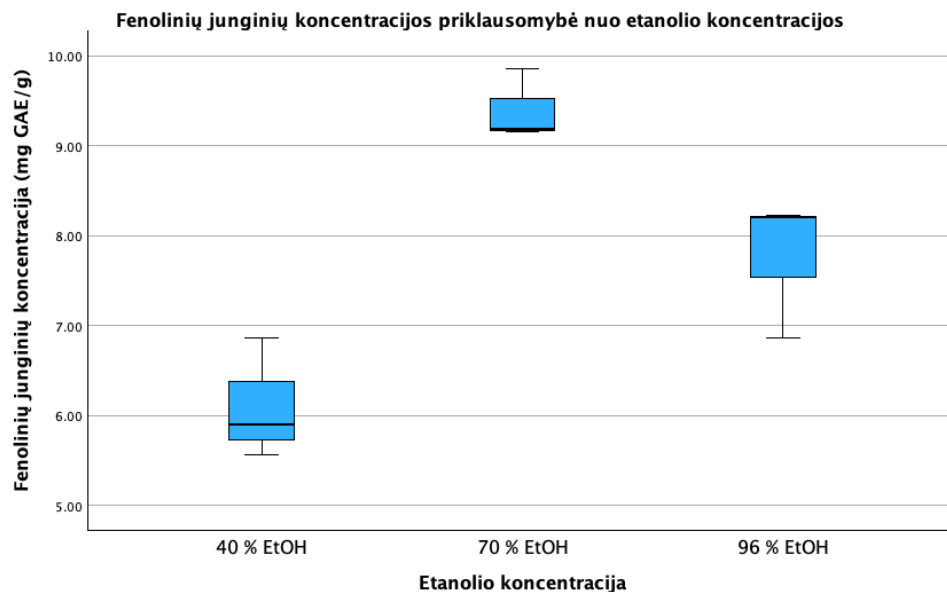


30 pav. *Galo rūgšties kalibracinė kreivė pagal etaloninių tirpalų absorbcijos duomenis.*

MV šaknų ir lapų ekstrakto suminis fenolinių junginių kiekis, apskaičiuotas pagal 5 priede pateiktą formulę. Didžiausia fenolinių junginių koncentracija nustatyta naudojant 70 % etanolį – $9,40 \pm 0,39$ mg GAE/g, naudojant 96 % etanolį ji siekė $7,77 \pm 0,79$ mg GAE/g, o naudojant 40 % etanolį – $6,11 \pm 0,67$ mg GAE/g.

Siekiant įvertinti etanolio koncentracijos įtaką fenolinių junginių kiekiui MV šaknų ir lapų ekstrakto, atlikta Kruskal – Wallis analizė. Nustatyta, kad etanolio koncentracija turi statistiškai reikšmingą įtaką fenolinių junginių kiekiui ($H = 7,200$; $p = 0,027$). Papildomai atlikus Spearmano ranginės koreliacijos analizę nustatytas vidutinio stiprumo teigiamas ryšys tarp etanolio koncentracijos ir fenolinių junginių kiekio ($\rho = 0,474$), tačiau ši koreliacija nebuvo statistiškai reikšminga ($p = 0,197$).

Fenolinių junginių koncentracijos pasiskirstymas priklausomai nuo etanolio koncentracijos pavaizduotas stačiakampio diagramoje (*angl. boxplot*). Diagrama leidžia vizualiai įvertinti, kad didžiausia fenolinių junginių koncentracija MV ekstrakto nustatyta naudojant 70 % etanolį $9,40 \pm 0,39$ mg GAE/g (žr. 31 pav.).



31 pav. Fenolinių junginių koncentracijos priklausomybė nuo etanolio koncentracijos migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakte remiantis, Kruskal–Wallis H testo rezultatais.

Tyrimo metu naudotas „Fontana“ MV šaknų ir lapų ekstraktas, standartizuotas pagal vitanolidų kiekį 2,5 %. Ekstraktas gautas spiritinės – vandeninės ekstrakcijos būdu, naudojant etanolio ir vandens mišinį santykiu 60:40. Siekiant įvertinti gautų rezultatų patikimumą, jie buvo palyginti su literatūroje pateikiamais duomenimis.

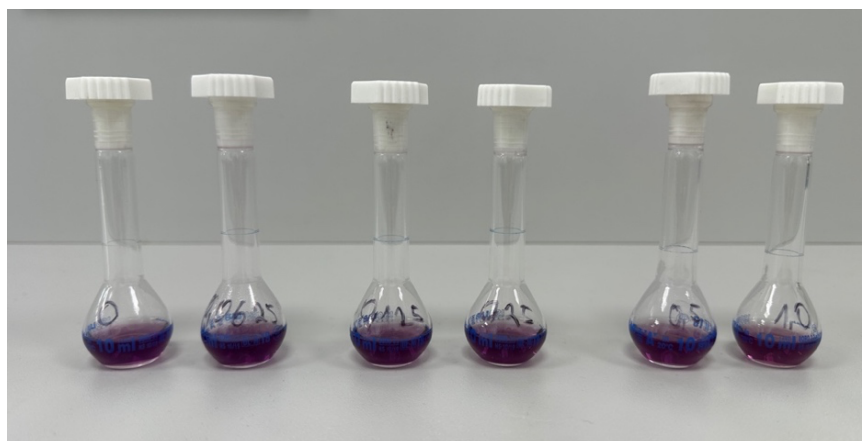
Alam et al. (2011) nustatė, kad fenolinių junginių kiekis MV šaknyse siekė $17,80 \pm 5,80$ mg GAE/g, kai ekstrakcijai buvo naudojamas 80 % vandeninis metanolis ir ultragarsinė ekstrakcija. Tie patys autoriai, tirdami skirtingas MV augalo dalis (šaknis, vaisius ir lapus), nustatė, kad didžiausias fenolinių junginių kiekis aptiktas lapuose – $32,58 \pm 3,16$ mg GAE/g (76). Dhanani et al. (2013) atliktame tyrime, naudojant soksleto ekstrakcijos metodą, nustatyta, kad bendras fenolinių junginių kiekis MV etanolio ekstrakte siekė 35,93 mg GAE/g, vandens – etanolio ekstrakte – 21,15 mg GAE/g, o vandens ekstrakte – 17,63 mg GAE/g (77). Raj et al. (2017) pranešė, kad MV šaknyse fenolinių junginių kiekis siekė $33,1 \pm 0,82$ mg GAE/g, kai ekstraktas buvo paruoštas vandeninės ekstrakcijos būdu, naudojant distiliuotą vandenį (78). Tousif et al. (2022) nustatė, kad MV chloroformo frakcijoje buvo nustatytas didžiausias fenolinių junginių kiekis $39,96 \pm 0,90$ mg GAE/g, palyginti su etilacetato $11,06 \pm 1,66$ mg GAE/g, n-butanolio $12,90 \pm 0,31$ mg GAE/g frakcijomis ir metanolio ekstraktu $10,89 \pm 0,70$ mg GAE/g (79).

Lyginant šio tyrimo rezultatus su literatūroje pateiktais duomenimis, nustatyta, kad bendras fenolinių junginių kiekis MV šaknų ir lapų ekstrakte (6,11 – 9,40 mg GAE/g) yra mažesnis nei kituose tyrimuose nustatytos reikšmės (10,89 – 39,96 mg GAE/g). Šie skirtumai gali būti siejami su ekstrakcijos sąlygų įvairove (naudojamu tirpikliu, jo koncentracija, ekstrakcijos temperatūra ir trukme), taip pat augalinės žaliavos kilme, tiriama augalo dalimi ir derliaus nuėmimo laikotarpiu

(14,80). Nustatyta, kad fenolinių junginių kiekis priklauso ir nuo augalo fiziologinės būklės. Fernando et al. (2013) parodė, kad bendras fenolinių junginių kiekis skirtingose MV augalo dalyse pasiskirsto netolygiai – didžiausios reikšmės nustatomos lapuose, o mažiausios – stiebuose ir šaknyse. Taip pat nustatyta, kad fenolinių junginių kiekis yra didžiausias po žydėjimo stadijoje, nepriklausomai nuo sodinimo tankio (80).

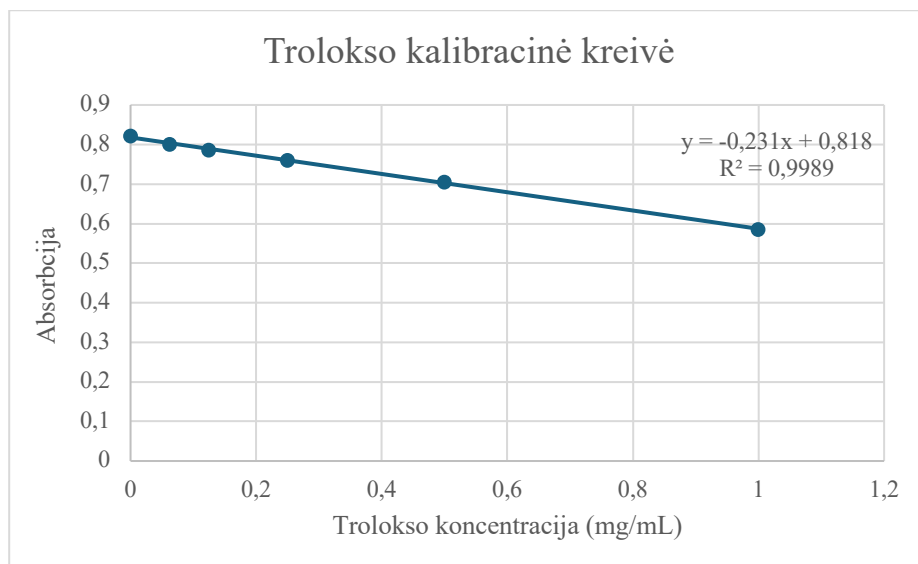
3.8. Migdomosios vitanijos ekstrakto antioksidacinio aktyvumo įvertinimas DPPH metodu

Remiantis 2.14. poskyryje aprašyta metodika, kalibracinės kreivės sudarymui buvo paruošti skirtingų koncentracijų trolokso etaloniniai tirpalai, naudojant darbinį DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo) tirpalą (žr. 32 pav.). Vertinant paruoštus tirpalus nustatytas laipsniškas, tačiau vizualiai nedidelis spalvos intensyvumo mažėjimas didėjant trolokso koncentracijai. Spalvos pokytis vyksta dėl vandenilio atomų arba elektronų perdavimo iš antioksidantų laisviesiems radikalams pagal oksidacijos – redukcijos reakciją (67).



32 pav. Trolokso etaloniniai tirpalai kalibracinei kreivei sudaryti

Gautą tiesinę priklausomybę apibūdina regresijos lygtis $y = -0,231x + 0,818$, nusakanti kiekybinį ryšį tarp šių kintamųjų. Nustatyta, kad didėjant trolokso koncentracijai absorbcija (sugertis) nuosekliai mažėja, kas rodo didėjančią DPPH laisvųjų radikalų surišimo aktyvumą (žr. 33 pav.). Tarp trolokso koncentracijos ir absorbcijos nustatytas stiprus tiesinis ryšys, kurį patvirtina aukšta determinacijos koeficiento vertė $R^2 = 0,9989$. Ši reikšmė rodo gerą eksperimentinių duomenų atitikimą regresijos modeliui ir patvirtina kalibracinės kreivės tinkamumą kiekybiniam MV šaknų ir lapų ekstrakto antioksidacinio aktyvumo įvertinimui. Antioksidacinis aktyvumas apskaičiuojamas pagal absorbcijos duomenis ir išreiškiamas trolokso ekvivalentais (mg TE/mL).

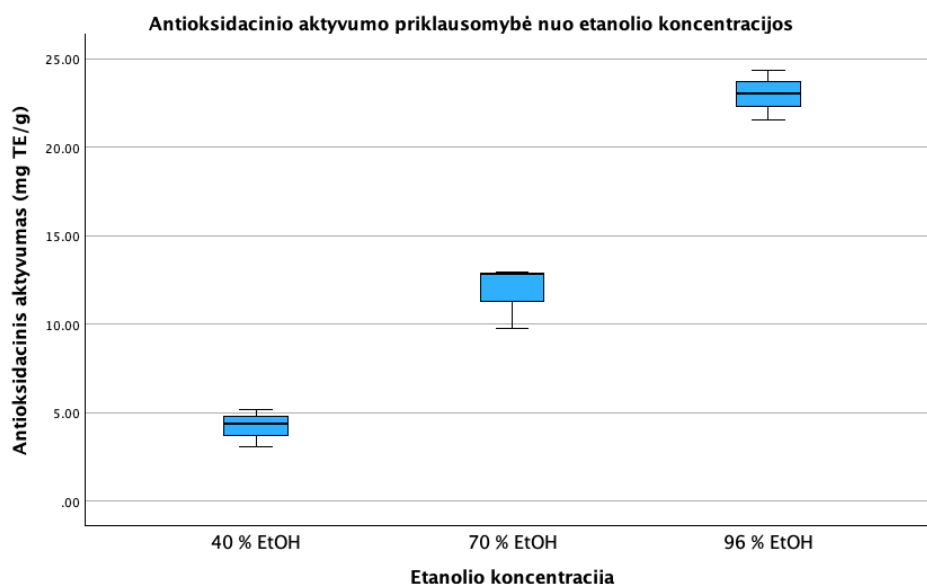


33 pav. Trolokso kalibracinė kreivė pagal etaloninių tirpalų absorbcijos duomenis.

MV šaknų ir lapų ekstrakto antioksidacinis aktyvumas, apskaičiuotas pagal 6 priede pateiktą formulę $TEAC_{DPPH}$ ir išreikštas trolokso ekvivalentais, siekė: $22,98 \pm 1,41$ mg TE/g naudojant 96 % etanolį, $11,84 \pm 1,81$ mg TE/g naudojant 70 % etanolį ir $4,22 \pm 1,10$ mg TE/g naudojant 40 % etanolį. DPPH radikalų slopinimas procentais kiekvienam MV ekstraktui buvo apskaičiuotas pagal 7 priede pateiktą formulę. Nustatyta, kad naudojant 96 % etanolį DPPH slopinimas siekė: $32,73 \pm 1,99$ %, naudojant 70 % etanolį – $17,08 \pm 2,54$ %, o naudojant 40 % etanolį – $6,36 \pm 1,56$ %.

Atlikus Kruskal – Wallis H testą nustatyta, kad tirpiklio koncentracija statistiškai reikšmingai veikė MV ekstrakto antioksidacinį aktyvumą ($H = 7,200$; $p = 0,027$). Porinių palyginimų analizė, taikant Bonferroni korekciją, parodė, kad statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tarp 40 % ir 96 % etanolio ekstraktų ($p = 0,022$), tuo tarpu tarp 40 % ir 70 % bei tarp 70 % ir 96 % etanolio ekstraktų statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Spearmano koreliacijos analizė parodė stiprią teigiamą statistiškai reikšmingą koreliaciją tarp etanolio koncentracijos ir MV ekstrakto antioksidacinio aktyvumo ($\rho = 0,949$; $p < 0,001$). Tai rodo, kad didėjant etanolio koncentracijai, kaip tirpikliui MV ekstrakto, didėja ir antioksidacinis aktyvumas išreikštas (mg TE/g).

Stačiakampė diagrama leidžia įvertinti antioksidacinio aktyvumo kitimą priklausomai nuo etanolio koncentracijos, naudojamo kaip tirpiklio. Didžiausias aktyvumas nustatytas naudojant 96 % etanolį $22,98 \pm 1,41$ mg TE/g, o mažėjant etanolio koncentracijai stebima antioksidacinio aktyvumo mažėjimo tendencija MV šaknų ir lapų ekstrakto (žr. 34 pav.).



34 pav. Antioksidacinio aktyvumo priklausomybė nuo etanolio koncentracijos migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto, remiantis Kruskal – Wallis H testo rezultatais.

Literatūroje MV ekstraktų antioksidacinis aktyvumas dažniausiai vertinamas ir išreiškiamas laisvųjų radikalų slopinimo procentine dalimi. Khalid et al. (2025) nustatė, kad antioksidacinis MV aktyvumas reikšmingai priklauso nuo naudojamo tirpiklio ir analizuojamos augalo dalies. Didžiausias DPPH radikalų slopinimas nustatytas metanoliniuose lapų ekstraktuose 93,56 %. Mažiausias aktyvumas 14,82 % buvo būdingas sėklų vandeniniams ekstraktams. Lapų ir stiebų etanoliniai ekstraktai taip pat pasižymėjo dideliu antioksidaciniu aktyvumu, atitinkamai 77,20 % ir 71,88 % (81). Alam et al. (2011) nustatė, kad iš trijų MV šaknų, lapų ir vaisių vandeninio metanolio ekstraktų mažiausias DPPH radikalų slopinimas buvo būdingas šaknų ekstraktui $59,16 \pm 1,20$ %, o didžiausias – lapų ekstraktui $91,84 \pm 0,38$ % (76). Waqas et al. (2025) įvertino DPPH slopinimą MV metanoliniuose ekstraktuose, gautuose Bahavalpuro mieste iš dviejų vietovių – miško teritorijos ir pakelės. Tyrimas parodė, kad miško teritorijoje surinktų MV mėginių DPPH slopinimo reikšmės buvo didesnės $81,63 \pm 0,56$ % nei pakelėse surinktų mėginių $54,25 \pm 3,44$ % (82). Jassal et al. (2016) atlikto tyrimo duomenys parodė, kad lauko sąlygomis augintas MV etanolinių lapų ekstraktas pasižymėjo reikšmingai didesniu antioksidaciniu aktyvumu 72,08 %, palyginti su *in vitro* gautais ekstraktais (83).

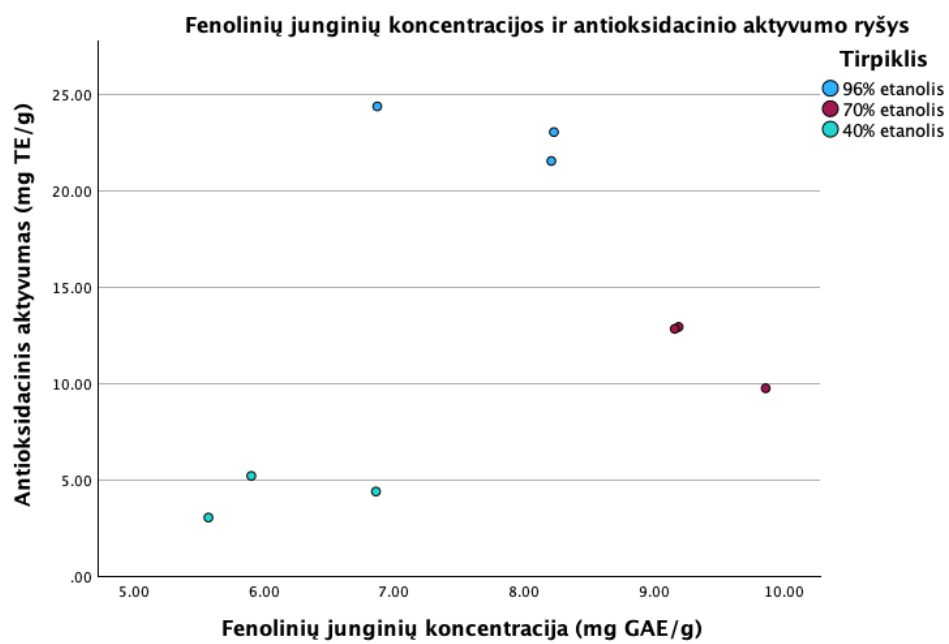
Lyginant šio tyrimo rezultatus su literatūroje pateiktais duomenimis, nustatyta, kad DPPH slopinimas MV šaknų ir lapų ekstrakto (6,36 – 32,73 %) yra mažesnis nei kituose tyrimuose nustatytos reikšmės (14,82 – 93,56 %). Nustatyti skirtumai gali būti paaiškinami įvairių veiksnių įtaka, visų pirma taikoma ekstrakcijos metodika ir naudojamų tirpiklių pobūdžiu, taip pat augalinės žaliavos kilme, augimo vietoje bei analizuojama augalo dalimi (14,81,83). Remiantis literatūroje pateiktais duomenimis, didžiausias MV antioksidacinis aktyvumas dažniausiai nustatomas antžeminėse augalo

dalyse, ypač lapuose. Nors šiame tyrime buvo naudotas standartizuotas MV šaknų ir lapų ekstraktas (vitanolidų kiekis – 2,5 %; kilmė – Fontana, Italija), tiksli skirtingų augalo dalių proporcija ekstrakto nėra žinoma. Tai gali turėti įtakos gautiems rezultatams, kadangi literatūroje nurodoma, jog šaknų ekstraktai paprastai pasižymi silpnesniu antioksidaciniu aktyvumu, palyginti su lapų ekstraktais (76,81). Verta paminėti, kad fenoliniai junginiai yra glaudžiai susiję su augalų antioksidaciniu aktyvumu (14,76). Šiame tyrime nustatytas bendras fenolinių junginių kiekis (žr. 3.7. poskyrį) buvo mažesnis nei literatūroje nurodomos vertės, todėl tai gali būti viena iš priežasčių, lemiančių silpnesnį nustatytą antioksidacinį aktyvumą. Kitas svarbus aspektas yra augalų augimo stadija derliaus nuėmimo metu, kadangi derliaus nuėmimas po žydėjimo gali padidinti skirtingų MV augalo dalių ekstraktų bendrą antioksidacinį aktyvumą (14).

3.9. Fenolinių junginių koncentracijos ir antioksidacinio aktyvumo ryšio analizė

Siekiant įvertinti bendro fenolinių junginių kiekio ir antioksidacinio aktyvumo ryšį, atlikta Spearman koreliacijos analizė. Analizės metu nustatyta vidutinio stiprumo teigiama koreliacija tarp fenolinių junginių koncentracijos ir antioksidacinio aktyvumo ($\rho = 0,433$), tačiau statistiškai reikšmingas ryšys nenustatytas ($p = 0,244$). Sklaidos diagrama (žr. 35 pav.) iliustruoja ryšį tarp fenolinių junginių koncentracijos, išreikštos galo rūgšties ekvivalentais (mg GAE/g), ir antioksidacinio aktyvumo, išreikšto trolokso ekvivalentais (mg TE/g).

Literatūroje nurodoma tendencija, kad didesnė fenolinių junginių koncentracija yra susijusi su didesniu antioksidaciniu aktyvumu (14,76). Tačiau šiame tyrime statistiškai reikšmingo ryšio tarp šių dviejų kintamųjų nustatyti nepavyko. Tai galėjo lemti nedidelė imtis, kuri riboja statistinę analizės jautrumą ir gali turėti įtakos gautų rezultatų patikimumui. Be to, antioksidacinį aktyvumą galėjo lemti ne tik fenoliniai junginiai, bet ir kiti bioaktyvūs junginiai, esantys MV šaknų ir lapų ekstraktoje, įskaitant įvairius fitocheminius komponentus (plačiau aptarta 1.1.3. skirsnyje). Iš šių junginių grupių fenoliniai junginiai veikia kaip laisvųjų radikalų surišimo procesą stabilizuojantys agentai (80).



35 pav. Migdomosios vitanijos fenolinių junginių koncentracijos ir antioksidacinio aktyvumo ryšys.

IŠVADOS

1. Suminis fenolinių junginių kiekis migdomosios vitanijos ekstrakto svyravo nuo $6,11 \pm 0,67$ mg GAE/g iki $9,40 \pm 0,39$ mg GAE/g, atitinkamai naudojant 40 % ir 70 % etanolį kaip tirpiklį. Migdomosios vitanijos ekstraktas pasižymėjo didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu, naudojant 96 % etanolį kaip tirpiklį – $22,98 \pm 1,41$ mg TE/g. Nustatyta statistiškai reikšminga stipri teigiama koreliacija tarp etanolio koncentracijos ir migdomosios vitanijos ekstrakto antioksidacinio aktyvumo.
2. Drėgnosios granuliacijos būdu pagamintos granulės su migdomosios vitanijos ekstraktu ir mikrokristaline celiulioze pasižymėjo geresnėmis birumo savybėmis nei miltelių mišinys. Granulių Carr indekso reikšmės abiejose serijose siekė $11,22 \pm 0,80$ ir $13,21 \pm 0,77$ %, o Hausner santykis $1,13 \pm 0,01$ ir $1,15 \pm 0,01$, tai atitiko gerą granulių birumą. Granulių fracinis pasiskirstymas rodo, kad 1 serijoje dominuoja 0,355 – 0,5 mm frakcija, o 2 serijoje 0,710 – 1,0 mm frakcija. Nustatyta vidutinio stiprumo statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp granulių diametro ir fracinio pasiskirstymo.
3. Kapsulės pagamintos iš migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto ir mikrokristalinės celiuliozės, atitiko visus Europos farmakopėjos keliamus kokybinius reikalavimus – masės vienodumą ir suirimą. Tabletės, nors atitiko masės vienodumo ir dilumo reikalavimus, neatitiko suirimo kriterijaus, todėl kapsulių gamybos technologija laikytina technologiškai tinkamesne.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Gaminant kietas farmacines formas su migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstraktu, rekomenduojama taikyti kapsulių farmacinę formą, naudojant mikrokristalinę celiuliozę 101 ir akacijų sakus, kadangi ši forma tyrimo metu atitiko visus Europos farmakopėjos keliamus kokybinius reikalavimus nei tokios pačios sudėties tabletės.
2. Sudarant kalibracinę trolokso kreivę, rekomenduojama taikyti platesnį etaloninių tirpalų koncentracijų intervalą, kadangi siauri koncentracijų skirtumai gali riboti rezultatų tikslumą ir regresinės analizės patikimumą.

PADĖKA

Nuoširdžiai noriu padėkoti savo magistro baigiamojo darbo „Migdomosios vitanijos šaknų ir lapų ekstrakto tablečių ir kapsulių gamybos technologijų palyginimas ir antioksidacinių savybių įvertinimas“ mokslinio darbo vadovei asist. dr. Rasai Kalėdaitei už reikšmingas įžvalgas, nuolatinį dėmesį ir pagalbą viso tyrimo metu. Taip pat esu dėkingas Edgarui Vasiljevui ir Monikai Jokūbaitei už pagalbą laboratorijoje ir vertingus praktinius patarimus atliekant tyrimus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wang H, Chen Y, Wang L, Liu Q, Yang S, Wang C. Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. *Front Pharmacol.* 2023;14:1265178. doi:10.3389/FPHAR.2023.1265178 PubMed PMID: 37818188.
2. WHO Global Summit on Traditional Medicine highlights scientific evidence and integration into health systems - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [cited 2026 Apr 10]. Available from: <https://www.paho.org/en/news/6-9-2023-who-global-summit-traditional-medicine-highlights-scientific-evidence-and-integration?utm>.
3. Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K, et al. Ashwagandha (*Withania somnifera*)—Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. *Pharmaceutics.* 2023 Apr 1;15(4):1057. doi:10.3390/PHARMACEUTICS15041057 PubMed PMID: 37111543.
4. Sengupta P, Agarwal A, Pogrebetskaya M, Roychoudhury S, Durairajanayagam D, Henkel R. Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2018 Mar 1;36(3):311–26. doi:10.1016/J.RBMO.2017.11.007 PubMed PMID: 29277366.
5. Singirala SK, Dubey PK, Roy S. Extraction of Bioactive Compounds From *Withania somnifera*: The Biological Activities and Potential Application in the Food Industry: A Review. *Int J Food Sci.* 2025;2025(1):9922626. doi:10.1155/IJFO/9922626 PubMed PMID: 40322538.
6. Lopresti AL, Smith SJ, Drummond PD. Modulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis by plants and phytonutrients: a systematic review of human trials. *Nutr Neurosci.* 2022 Aug 3;25(8):1704–30. doi:10.1080/1028415X.2021.1892253 PubMed PMID: 33650944.
7. Sprengel M, Laskowski R, Jost Z. *Withania somnifera* (Ashwagandha) supplementation: a review of its mechanisms, health benefits, and role in sports performance. *Nutrition and Metabolism.* 2025 Dec 1;22(1):1–8. doi:10.1186/S12986-025-00902-7.
8. Shi G, Lin L, Liu Y, Chen G, Luo Y, Wu Y, et al. Pharmaceutical application of multivariate modelling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Adv.* 2021 Jan 26;11(14):8323. doi:10.1039/D0RA08030F PubMed PMID: 35423324.
9. Reddy CK, Agarwal RK, Shah MA, Suriya M. Encapsulation techniques for plant extracts. *Plant Extracts: Applications in the Food Industry.* 2022 Jan 1;75–88. doi:10.1016/B978-0-12-822475-5.00008-9.

10. Joshi VK, Joshi A. Rational use of Ashwagandha in Ayurveda (Traditional Indian Medicine) for health and healing. *J Ethnopharmacol.* 2021 Aug 10;276:114101. doi:10.1016/J.JEP.2021.114101 PubMed PMID: 33831467.
11. Rathi P, Kim SK. Randomized, Double-Blind, Crossover Study Comparing the Bioavailability of 4 Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Extracts in Healthy Adults Under Fasting Condition. *Current Therapeutic Research.* 2025 Jan 1;103:100805. doi:10.1016/J.CURTHERES.2025.100805.
12. GBIF Secretariat (2026) GBIF Backbone Taxonomy. Accessed via GBIF.org [Internet]. 2026 [cited 2026 Jan 1]. *Withania somnifera* (L.) Dunal. Available from: <https://www.gbif.org/species/2928840>.
13. Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedical and toxicological aspects. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021 Nov 1;143:112175. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.112175 PubMed PMID: 34649336.
14. Polumackanycz M, Petropoulos SA, Śledziński T, Goyke E, Konopacka A, Plenis A, et al. *Withania somnifera* L.: Phenolic Compounds Composition and Biological Activity of Commercial Samples and Its Aqueous and Hydromethanolic Extracts. *Antioxidants.* 2023 Mar 1;12(3):550. doi:10.3390/ANTIOX12030550.
15. Tewari D, Chander V, Dhyani A, Sahu S, Gupta P, Patni P, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal: Phytochemistry, structure-activity relationship, and anticancer potential. *Phytomedicine.* 2022 Apr 1;98:153949. doi:10.1016/J.PHYMED.2022.153949 PubMed PMID: 35151215.
16. Pires N, Gota V, Gulia A, Hingorani L, Agarwal M, Puri A. Safety and pharmacokinetics of Withaferin-A in advanced stage high grade osteosarcoma: A phase I trial. *J Ayurveda Integr Med.* 2020 Jan 1;11(1):68–72. doi:10.1016/J.JAIM.2018.12.008.
17. Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, Zakaria H, Musa KI. Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on the Development of Chemotherapy-Induced Fatigue and Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Integr Cancer Ther.* 2013 Jul;12(4):312–22. doi:10.1177/1534735412464551 PubMed PMID: 23142798.
18. Meena AK, Rekha P, Perumal A, Gokul M, Swathi KN, Ilavarasan R. Estimation of Withaferin-A by HPLC and standardization of the Ashwagandhadi lehyam formulation. *Heliyon.* 2021 Feb 1;7(2):e06116. doi:10.1016/J.HELİYON.2021.E06116.
19. Tiwari S, Gupta SK, Pathak AK. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effect of Ashwagandha (*Withania somnifera* dunal.) root extract in improving

- cardiorespiratory endurance and recovery in healthy athletic adults. *J Ethnopharmacol.* 2021 May 23;272:113929. doi:10.1016/J.JEP.2021.113929 PubMed PMID: 33600918.
20. Kalaivani P, Siva R, Gayathri V, Langade D. Mutagenicity and safety evaluation of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root aqueous extract in different models. *Toxicol Rep.* 2024 Jun 1;12:41–7. doi:10.1016/J.TOXREP.2023.12.005.
 21. Arshad MT, Maqsood S, Ikram A, Abdullahi MA. Functional, Nutraceutical, and Health-Endorsing Perspectives of Ashwagandha. *eFood.* 2025 Jun 1;6(3):e70061. doi:10.1002/EFD2.70061.
 22. Tripathi MK, Singh P, Sharma S, Singh TP, Ethayathulla AS, Kaur P. Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;1–14. doi:10.1080/07391102.2020.1790425 PubMed PMID: 32643552.
 23. Kumar Meher S, Das B, Panda P, Bhuyan G, Rao M. Uses of *Withania somnifera* (Linn) Dunal (Ashwagandha) in Ayurveda and its Pharmacological Evidences. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics.* 2016; 8(1): Jan – Mar, 23-29. doi:10.5958/2321-5836.2016.00006.9.
 24. Park CW, Hong KB, Suh HJ, Ahn Y. Sleep-promoting activity of amylase-treated Ashwagandha (*Withania somnifera* L. Dunal) root extract via GABA receptors. *J Food Drug Anal.* 2023;31(2):278. doi:10.38212/2224-6614.3456 PubMed PMID: 37335157.
 25. Cheah KL, Norhayati MN, Yaacob LH, Rahman RA. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Sep 24;16(9):e0257843. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0257843 PubMed PMID: 34559859.
 26. Alotaibi A, Alosaimi F, Alajlan A, Bin Abdulrahman K. The relationship between sleep quality, stress, and academic performance among medical students. *J Family Community Med.* 2020 Jan 1;27(1):23–8. doi:10.4103/JFCM.JFCM_132_19.
 27. Liang Y, Jiang Q, Zou H, Zhao J, Zhang J, Ren L. Withaferin A: A potential selective glucocorticoid receptor modulator with anti-inflammatory effect. *Food and Chemical Toxicology.* 2023 Sep 1;179:113949. doi:10.1016/J.FCT.2023.113949 PubMed PMID: 37467946.
 28. Dey A, Chatterjee S, Kumar V. Triethylene glycol-like effects of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) root extract devoid of withanolides in stressed mice. *AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda).* 2018;39(4):230. doi:10.4103/AYU.AYU_219_16.

29. Della Porta M, Maier JA, Cazzola R. Effects of *Withania somnifera* on Cortisol Levels in Stressed Human Subjects: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Dec 1;15(24):5015. doi:10.3390/NU15245015 PubMed PMID: 38140274.
30. Remenapp A, Coyle K, Orange T, Lynch T, Hooper D, Hooper S, et al. Efficacy of *Withania somnifera* supplementation on adult's cognition and mood. *J Ayurveda Integr Med*. 2022 Apr 1;13(2):100510. doi:10.1016/J.JAIM.2021.08.003.
31. Shah N, Singh R, Sarangi U, Saxena N, Chaudhary A, Kaur G, et al. Combinations of Ashwagandha Leaf Extracts Protect Brain-Derived Cells against Oxidative Stress and Induce Differentiation. *PLoS One*. 2015 Mar 19;10(3):e0120554. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0120554 PubMed PMID: 25789768.
32. Guo S, Rezaei MJ. The benefits of ashwagandha (*Withania somnifera*) supplements on brain function and sports performance. *Front Nutr*. 2024 Aug 2;11:1439294. doi:10.3389/FNUT.2024.1439294.
33. VEDI M, Rasool M, Sabina EP. Amelioration of bromobenzene hepatotoxicity by *Withania somnifera* pretreatment: Role of mitochondrial oxidative stress. *Toxicol Rep*. 2014 Jan 1;1:629–38. doi:10.1016/J.TOXREP.2014.08.009
34. Gu C, Zhang Q, Li Y, Li R, Feng J, Chen W, et al. The PI3K/AKT Pathway—The Potential Key Mechanisms of Traditional Chinese Medicine for Stroke. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 31;9:900809. doi:10.3389/FMED.2022.900809.
35. Quinones D, Barrow M, Seidler K. Investigating the Impact of Ashwagandha and Meditation on Stress Induced Obesogenic Eating Behaviours. *Journal of the American Nutrition Association*. 2025;44(1):68–88. doi:10.1080/27697061.2024.2401054 PubMed PMID: 39254702.
36. Lee DH, Ahn J, Jang YJ, Seo HD, Ha TY, Kim MJ, et al. *Withania somnifera* Extract Enhances Energy Expenditure via Improving Mitochondrial Function in Adipose Tissue and Skeletal Muscle. *Nutrients*. 2020 Feb 1;12(2):431. doi:10.3390/NU12020431 PubMed PMID: 32046183.
37. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Jan 1;22(1):96–106. doi:10.1177/2156587216641830 PubMed PMID: 27055824.
38. Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Kurant D, Gryczka K, Falkowski M, et al. Can Ashwagandha Benefit the Endocrine System?—A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 16513. 2023 Nov 20;24(22):16513. doi:10.3390/IJMS242216513 PubMed PMID: 38003702.

39. Rakha A, Ramzan Z, Umar N, Rasheed H, Fatima A, Ahmed Z, et al. The Role of Ashwagandha in Metabolic Syndrome: A Review of Traditional Knowledge and Recent Research Findings. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2023;37(10):5091–103. doi:10.23812/J.BIOL.REGUL.HOMEOST.AGENTS.20233710.494.
40. Dutta R, Khalil R, Green R, Mohapatra SS, Mohapatra S. Withania Somnifera (Ashwagandha) and Withaferin A: Potential in Integrative Oncology. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 5310. 2019 Oct 25;20(21):5310. doi:10.3390/IJMS20215310 PubMed PMID: 31731424.
41. Bharti VK, Malik JK, Gupta RC. Ashwagandha: Multiple Health Benefits. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. 2016 Jan 1;717–33. doi:10.1016/B978-0-12-802147-7.00052-8.
42. Suridia P, Verma C, Gupta M, Kumar S, Prakash SM, Kavita, et al. *Herbal Drug Technology*. Chandauli (UP), India: JEC Publication; 2024. doi:10.5281/zenodo.13973963.
43. Indhu CA, Gayathri R, Sudheesh MS. Blending techniques and formulation strategies. *Synthetic Polymers in Drug and Biotherapeutics Delivery*. 2025 Jan 1;351–81. doi:10.1016/B978-0-323-95233-0.00003-0.
44. Process Principles Blending [Internet]. [cited 2026 Jan 18]. Available from: <http://www.cjtech.co.kr/Process%20Principles%20Blending.htm>.
45. Vadaga AK, Gudla SS, Nareboina GSK, Gubbala H, Golla B. Comprehensive review on modern techniques of granulation in pharmaceutical solid dosage forms. *Intelligent Pharmacy*. 2024 Oct 1;2(5):609–29. doi:10.1016/J.IPHA.2024.05.006.
46. Wang B, Sun X, Xiang J, Guo X, Cheng Z, Liu W, et al. A critical review on granulation of pharmaceuticals and excipients: Principle, analysis and typical applications. *Powder Technol*. 2022 Mar 1;401:117329. doi:10.1016/J.POWTEC.2022.117329.
47. Singh M, Shirazian S, Ranade V, Walker GM, Kumar A. Challenges and opportunities in modelling wet granulation in pharmaceutical industry – A critical review. *Powder Technol*. 2022 May 1;403:117380. doi:10.1016/J.POWTEC.2022.117380.
48. Barik A, Dhar A. Introduction to different types of dosage forms and commonly used excipients. *Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations: Recent and Future Trends in Pharmaceutics, Volume 1*. 2024 Jan 1;1:67–82. doi:10.1016/B978-0-323-91817-6.00002-4.
49. Hoag SW. Capsules Dosage Form: Formulation and Manufacturing Considerations. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*. 2017 Jan 1;723–47. doi:10.1016/B978-0-12-802447-8.00027-3.

50. Lura A, Tardy G, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Tableting of mini-tablets in comparison with conventionally sized tablets: A comparison of tableting properties and tablet dimensions. *Int J Pharm X*. 2020 Dec 1;2:100061. doi:10.1016/J.IJPX.2020.100061.
51. Roy J. Formulated drugs 1. In: *An Introduction to Pharmaceutical Sciences: Production, Chemistry, Techniques and Technology*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2011. p. 111–140. doi:10.1533/9781908818041.111.
52. Park H, Kim JS, Hong S, Ha ES, Nie H, Zhou QT, et al. Tableting process-induced solid-state polymorphic transition. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2022 52:2. 2022 Jan 4;52(2):175–94. doi:10.1007/S40005-021-00556-6 PubMed PMID: 35098858.
53. Mazel V, Tchoreloff P. Lamination of Pharmaceutical Tablets: Classification and Influence of Process Parameters. *J Pharm Sci*. 2022 May 1;111(5):1480–5. doi:10.1016/J.XPHS.2021.10.025 PubMed PMID: 34699843.
54. X-709 Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymas [Internet]. [cited 2026 Feb 20]. Available from: <https://www.e-tar.lt/portal/it/legalAct/TAR.FF33B3BF23DD/asr>.
55. Goel R, Bhardwaj S, Bana S. Pharmaceutical excipients. *Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations: Recent and Future Trends in Pharmaceutics, Volume 1*. 2024 Jan 1;1:311–48. doi:10.1016/B978-0-323-91817-6.00003-6.
56. Ramdas, Singh AP, Tiwari N, Gupta N, Shanker K, Chourasia MK, et al. Thermal compatibility, characterization, and stability of Indian ginseng (*Withania somnifera* root) extract and its active ingredients with pharmaceutical excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2025. 2026 Jan 4;1–14. doi:10.1007/S10973-025-15195-4.
57. Poudel J, Bhattarai S, Nath N, Tanti B. An exclusive review of microcrystalline cellulose: Structure and applications, and limitations. *Mater Today Commun*. 2025 Apr 1;45:112247. doi:10.1016/J.MTCOMM.2025.112247.
58. Ravazzoli PD, Balbi MC, Ceschan NE, Callegari G, Drazer G. Water interaction with MCC powder exposed to wetting–drying cycles: Comparison of capillary imbibition techniques. *Powder Technol*. 2024 Dec 1;448:120292. doi:10.1016/J.POWTEC.2024.120292.
59. Mudgil D, Mudgil S. Acacia gum: Chemistry, properties & food applications. *Food and Humanity*. 2024 May 1;2:100264. doi:10.1016/J.FOOHUM.2024.100264.
60. Veronica N, Heng PWS, Liew CV. Magnesium Stearate Fatty Acid Composition, Lubrication Performance and Tablet Properties. *AAPS PharmSciTech* 2024 25:8. 2024 Nov 5;25(8):262–. doi:10.1208/S12249-024-02980-X PubMed PMID: 39500792.
61. Tran DT, Majerová D, Veselý M, Kulaviak L, Ruzicka MC, Zámotný P. On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients. *Int J Pharm*. 2019 Feb 10;556:383–94. doi:10.1016/J.IJPHARM.2018.11.066 PubMed PMID: 30529657.

62. Majerová D, Kulaviak L, Růžicka M, Štěpánek F, Zámostný P. Effect of colloidal silica on rheological properties of common pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016 Sep 1;106:2–8. doi:10.1016/J.EJPB.2016.04.025 PubMed PMID: 27163240.
63. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia* [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 12]. *European Pharmacopoeia*, 12th Edition, Issue 12.2. Available from: <https://pheur-online.edqm.eu/content/search/?q=&c=Class+%3A%3A+CLS02+%3A%3A+20900&status=A&status=N&o=asc&excerpt=user&excerpt=on&size=20&page=1>.
64. Przywara M, Leszczak P. Quality by design strategies in fluidized bed granulation: A focus on granules for tablet manufacturing. *Advances in Science and Technology Research Journal*. 2025;19(2):429–44. doi:10.12913/22998624/196840.
65. Michiu D, Socaciu MI, Fogarasi M, Jimborean AM, Ranga F, Mureșan V, et al. Implementation of an Analytical Method for Spectrophotometric Evaluation of Total Phenolic Content in Essential Oils. *Molecules* 2022, Vol 27,. 2022 Feb 16;27(4). doi:10.3390/MOLECULES27041345 PubMed PMID: 35209133.
66. Rumpf J, Burger R, Schulze M. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. *Int J Biol Macromol*. 2023 Apr 1;233:123470. doi:10.1016/J.IJBIOMAC.2023.123470 PubMed PMID: 36736974.
67. Gulcin İ, Alwasel SH. DPPH Radical Scavenging Assay. *Processes* 2023, Vol 11,. 2023 Jul 26;11(8). doi:10.3390/PR11082248.
68. Agarwal P, Vaishnav R, Goyal A. Comparative Quality Evaluation of Three Different Marketed Brands of Ashwagandha Churna. *Glob J Med Res* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2026 Mar 7];18(B3):13–23. Available from: https://medicalresearchjournal.org/index.php/GJMR/article/view/1528/3-Comparative-Quality-Evaluation-of-Three_html.
69. Tiwari DK, Mishra K, Mishra N, Upmanyu N. Formulation and optimization of water soluble granules of *Withania Somnifera*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021 Nov 15;11(6):26–30. doi:10.22270/JDDT.V11I6.5142.
70. Shah DS, Moravkar KK, Jha DK, Lonkar V, Amin PD, Chalikwar SS. A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. *Heliyon*. 2023 Jun 1;9(6):e16498. doi:10.1016/J.HELİYON.2023.E16498 PubMed PMID: 37292344.
71. Ghosal S, Indira TN, Bhattacharya S. Agglomeration of a model food powder: Effect of maltodextrin and gum Arabic dispersions on flow behavior and compacted mass. *J Food Eng*. 2010 Jan 1;96(2):222–8. doi:10.1016/J.JFOODENG.2009.07.016.

72. Desta KH, Tadese E, Molla F. Physicochemical Characterization and Evaluation of the Binding Effect of Acacia etbaica Schweinf Gum in Granule and Tablet Formulations. *Biomed Res Int*. 2021;2021:5571507. doi:10.1155/2021/5571507 PubMed PMID: 34692833.
73. Osei-Yeboah F, Sun CC. Validation and applications of an expedited tablet friability method. *Int J Pharm*. 2015 Apr 30;484(1–2):146–55. doi:10.1016/J.IJPHARM.2015.02.061 PubMed PMID: 25724139.
74. Pingali K, Mendez R, Lewis D, Michniak-Kohn B, Cuitino A, Muzzio F. Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties. *Int J Pharm*. 2011 May 16;409(0):269. doi:10.1016/J.IJPHARM.2011.02.032 PubMed PMID: 21356286.
75. Rajkumar AD, Reynolds GK, Wilson D, Wren S, Hounslow MJ, Salman AD. Investigating the effect of processing parameters on pharmaceutical tablet disintegration using a real-time particle imaging approach. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016 Sep 1;106:88–96. doi:10.1016/J.EJPB.2016.06.005 PubMed PMID: 27287552.
76. Alam N, Hossain M, Khalil MI, Moniruzzaman M, Sulaiman SA, Gan SH. High catechin concentrations detected in *Withania somnifera* (ashwagandha) by high performance liquid chromatography analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Aug 19;11:65. doi:10.1186/1472-6882-11-65 PubMed PMID: 21854608.
77. Dhanani T, Shah S, Gajbhiye NA, Kumar S. Effect of extraction methods on yield, phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera*. *Arabian Journal of Chemistry*. 2013 Feb 1;10:S1193–9. doi:10.1016/J.ARABJC.2013.02.015.
78. Raj N, Agarwal A, Chaturvedi N. In Vitro Study on total Phenols, Flavonoids Content and DPPH Activity of *Withania* Species. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology (IJEAB)*. 2017 Mar-Apr; 2(2):49. doi:10.22161/ijeab/2.2.49.
79. Tousif MI, Nazir M, Saleem M, Tauseef S, Uddin R, Altaf M, et al. Exploring the industrial importance of a miracle herb *Withania somnifera* (L.) Dunal: Authentication through chemical profiling, in vitro studies and computational analyses. *Process Biochemistry*. 2022 Oct 1;121:514–28. doi:10.1016/J.PROCBIO.2022.07.028.
80. Fernando IDNS, Abeysinghe DC, Dharmadasa RM. Determination of phenolic contents and antioxidant capacity of different parts of *Withania somnifera* (L.) Dunal. from three different growth stages. *Ind Crops Prod*. 2013 Oct 1;50:537–9. doi:10.1016/J.INDCROP.2013.08.042.
81. Khalid MU, Sultan MT, Noor HU, Raza A, Tariq N, Khalil NA, et al. Phytochemical profiling of *Withania somnifera* and its effect on thermal stability of soybean oil. *Applied Food Research*. 2025 Jun 1;5(1):100908. doi:10.1016/J.AFRES.2025.100908.
82. Waqas M, tul Qubra K, Bukhari S, Ullah N, Ullah Khan N, Ali S, et al. Assessing the Antioxidant Potential of *Withania Somnifera* Leaf Extract via DPPH Assay. *International*

- Journal of Agriculture Innovations and Cutting-Edge Research (HEC Recognised) [Internet]. 2025 Jan 18 [cited 2026 Apr 8];3(1):8–14. Available from: <https://jai.bwo-researches.com/index.php/jwr/article/view/90>.
83. Jassal PS, Kaur G. Comparative analysis of antioxidant activity and phytochemical contents in ethanolic leaf extracts of in vitro and field grown *Withania somnifera*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2016 Sep 1;9(5):239–44. doi:10.22159/AJPCR.2016.V9I5.13370

PRIEDAI

1 Priedas: Carr indekso ir Hausner santykio skaičiavimo formulės (63).

$$\text{Suspaudžiamumo indeksas} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Hausner santykis} = \frac{V_0}{V_f}$$

2 Priedas: Ph. Eur. 2.9.36–2 lentelė. Miltelių – granulių birumo vertinimo skalė (63).

Suspaudžiamumo indeksas (%)	Birumo charakteristika	Hausner santykis
1–10	Puikus	1,00–1,11
11–15	Geras	1,12–1,18
16–20	Patenkinamas	1,19–1,25
21–25	Vidutinis	1,26–1,34
26–31	Prastas	1,35–1,45
32–37	Labai prastas	1,46–1,59
> 38	Ypač prastas	> 1,60

3 Priedas: Analitinių sietų rinkinio FILTRA VIBRACION FTL-0200 angelių dydžiai ir sulaikytų dalelių diametras (mm).

Sieto numeris	Angelių diametras, mm	Sulaikytų dalelių diametras, mm
1 (viršutinis sietas)	1,4	> 1,4
2	1,0	1,4–1,0
3	0,710	1,0–0,710
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

4 Priedas: Ph. Eur. 2.9.5–I lentelė. Leistini masės procentiniai nuokrypiai tabletėms ir kapsulėms (63).

Dozavimo forma	Vidutinė vieneto masė	Leistinas procentinis masės nuokrypis, %
Tabletės (nedengtos ir dengtos plėvele)	≤ 80 mg	10 %
	> 80 mg ir < 250 mg	7,5 %
	≥ 250 mg	5 %
Kapsulės (kietosios ir minkštosios)	≤ 300 mg	10 %
	≥ 300 mg	7,5 %

5 Priedas: Suminio fenolinių junginių kiekio apskaičiavimas.

$$F = \frac{c \times V}{m} ; \text{ mg GAE/g}$$

c – iš kalibracinės kreivės nustatyta fenolinių junginių koncentracija tiriamajame ekstrakte (mg GAE/mL);

V – paruošto tiriamojo augalinės žaliavos ekstrakto tūris (mL);

m – ekstrahcijai naudotas augalinės žaliavos masė (g).

6 Priedas: DPPH antioksidacinio aktyvumo apskaičiavimas, išreiškiant trolokso ekvivalentais.

$$TEAC_{DPPH} = \frac{c \times V}{m} ; \text{ mg TE/g}$$

c – iš kalibracinės kreivės nustatytas tiriamojo ekstrakto antioksidacinis aktyvumas, išreikštas trolokso ekvivalentais (mg TE/mL).

V – paruošto tiriamojo augalinės žaliavos ekstrakto tūris (mL);

m – ekstrahcijai naudotos augalinės žaliavos masė (g).

7 Priedas: DPPH radikalų slopinimo formulė, išreikšta procentais (66).

$$DPPH_{\text{slopinimas \%}} = \frac{A_{(b)} - A_{(a)}}{A_{(b)}} \times 100 \%;$$

$A(b)$ – palyginamojo tirpalo šviesos absorbcija;

$A(a)$ – tiriamojo tirpalo šviesos absorbcija.