PASTILIŲ SU SAUSUOJU MELISŲ EKSTRAKTU MODELIAVIMAS IR KOKYBĖS VERTINIMAS

Kristina Perminaitė^{1,2}, Saimonas Marcinkus¹, Aurimas Galkontas¹

¹*Kauno kolegijos Medicinos fakulteto Farmakotekchnikos katedra,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Klinikinės farmacijos katedra*

Raktažodžiai: sausasis melisos ekstraktas, pagalbinių medžiagų, suirimo testas, tirpimo testas, pastilės.

Santrauka

Natūralūs augaliniai ekstraktai vertinami dėl savo gydomųjų savybių visame pasaulyje. Vaistinės melisos (*Melissa officinalis* L.) ekstraktas pasižymi farmakologinio poveikio įvairove – uždegimo slopinamuoju, raminamuoju, antioksidaciniu. Aktualu pagaminti kietas farmacinės formas – pastiles su sausuoju melisos ekstraktu, kurios užtikrintų vartotojams tinkamą naudojimą, nes pastilės pasižymi maloniu skoniu, o panaudojus pagalbines medžiagas, galima kokybiškai įterpti ekstraktą ir tinkamai ištirpinti veikliąsias medžiagas. Tyrimo tikslas – sumodeliuoti ir pagaminti pastiles su sausuoju melisos ekstraktu ir įvertinti jų kokybę. Buvo pagamintos 3 skirtingos pastilių serijos, naudojant skirtingas pagalbines medžiagas. Sumodeliuotos ir pagamintos pastilės su želatina, su kakava ir kakavos sviestu, su medumi. Įvertintos pagamintų pastilių masės vienodumo, išvaizdos vienodumo, skoninės ir juslinės savybės, atlikti pastilių suirimo ir tirpimo testai. Tirpimo testo *in vitro* metu buvo matuojamas bendrasis atsipalaidavęs fenolinių junginių bei galo rūgšties kiekis. Tyrimo rezultatai parodė, kad pagamintos pastilės buvo tolygios masės, tinkamos išvaizdos, o naudojamos pagalbines medžiagas turi įtakos fenolinių junginių ir galo rūgšties atsipalaidavimui *in vitro*.

Išvadas

Didėjant gyvenimo tempui, didėja žmonių nuovargis, irzlumas ir nervinė įtampa. Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos duomenimis, nervų sistemą veikiantys preparatai yra vieni dažniausiai vartojamų vaistų grupių [1]. Didelė dalis pacientų, siekdami išvengti cheminių vaistų vartojimo, ieško alternatyvių būdų ir renkasi fitofarmaciją. Vaistinė melisa vartojama fitofarmacinių preparatų pavidalu dėl antioksidacinių, raminamųjų, nervinę įtampą mažinančių farmakologinių savybių [2,3]. Aktualu sumodeliuoti ir

pagaminti kietas farmacinės formas su sausuoju melisos ekstraktu ir įvertinti jų kokybę. Pagamintos farmacinės formos biologinis poveikis priklauso nuo atpalaiduoto veikliųjų junginių kiekio, todėl svarbu ištirti veikliųjų junginių išsiskyrimą iš pagamintų farmacinių formų [4]. Kaip kietą farmacinę formą dėl patrauklaus vartojimo būdo buvo pasirinktos kietos pastilės [5]. Tyrimų metu parinktos natūralios kilmės pagalbines medžiagas, siekiant užtikrinti efektyvų vaistinės medžiagos biologinį pasisavinimą [6]. Modeliuojant ir gaminant kietas farmacinės formas, svarbu parinkti pagalbines medžiagas, kurios užtikrintų tinkamą veikliųjų junginių tirpimo kinetiką [7]. Pastilių pagrindui buvo naudojama želatina – plačiai farmacijos pramonėje naudojamas natūralus produktas, tinkamas gaminti gelines tabletes bei sustingdyti įvairius vaistinius mišinius, kakava ir kakavos sviestas, medaus ir cukraus mišinys, kuris kaitinamas karamelizuojasi ir pagaminamos kietos pastilės, pasižyminčios optimaliomis juslinėmis savybėmis [8,9].

Tyrimo tikslas – sumodeliuoti ir pagaminti pastiles su sausuoju melisos ekstraktu ir įvertinti jų kokybę.

Tyrimo medžiagos ir metodai

Pastilių gamybai naudotos medžiagos: sausasis vaistinės melisos lapų ekstraktas 4:1 (Gehrlicher GmbH, Eurasburg, Vokietija); kakavos sviestas, kakavos milteliai - UAB „Rūta“; medus iš UAB „Brolių medus“. Kiti naudoti reagentai buvo analitinio švarumo.

Pastilių gamyba. Buvo pagamintos 3 serijos pastilių, naudojant skirtingus pagrindus. Pirmosios serijos pastilės buvo gaminamos naudojant želatiną ir glicerolį kaip pagrindą sudedamąsias dalis. Šios medžiagos yra plačiai naudojamos farmacijos pramonėje. Antrosios serijos pastilių pagrindas buvo sudarytas iš kakavos miltelių bei kakavos sviesto, suteikiant pastilėms malonų šokolado skonį. Trečiosios serijos pastilių pagrindas buvo gaminamas iš cukraus ir medaus, kaitinant ir karamelizuojant, kol susiformuoja tąsi masė. Visos pastilių serijos buvo gaminamos liejimo būdu, pagaminus pagrindą ir įterpus melisos ekstraktą liejant į specialias

1 lentelė. Pastilių su sausuoju melisos ekstraktu sudėtis.

Pas-tilių serija	Sausasis melisų ekstraktas (mg)	Pagalbinės medžiagos (mg)								Bendroji masė (mg)
		kakavos sviestas	kakavos milteliai	medus	sacharozė	želatina	glicerolis	išgrynintas vanduo	pipirmėčių eterinis aliejus	
P1	250	-	-	-	500	375	250	1125	1-2 lašai	2500
P2	250	1350	450	-	450	-	-	-	1-2 lašai	2500
P3	250	-	-	450	1125	-	-	675	1-2 lašai	2500

2 lentelė. Pastilių gamyboje naudojamos pagalbinės medžiagos ir jų funkcijos.

Pagalbinė medžiaga	Atliekama funkcija
Kakavos sviestas	Užpildas
Cukrus	Saldiklis
Kakavos milteliai	Skonio stipriklis, užpildas
Pipirmėčių eterinis aliejus	Konservantas, gerina organoleptines savybes (saltinis)
Želatina	Tirštiklis (šaltinis)
Vanduo	Tirpiklis
Glicerolis	Suirimą skatinanti medžiaga, tirpiklis (šaltinis)
Sacharozė	Saldiklis, užpildas
Medus	Saldiklis, užpildas (šaltinis)

formas, vėliau atvėsinant ir galutinai sustingdant. Sumodeliuotų ir pagamintų pastilių sudėtis pateikiama 1 lentelėje.

Pirmosios serijos pastilių gamyba. Pradžioje želatina brkinama dalyje šalto išgryninto vandens, kitoje dalyje ištirpinama sacharozė. Vėliau mišinys kaitinamas, bet neužverdama, supilamas glicerolis, į šiek tiek pravėsusį mišinį įmaišomas sausasis melisos ekstraktas ir įlašinamas pipirmėčių eterinis aliejus. Pastilių ruošinys išpilstomas į formas ir vėsinaamas, kol sustingsta. Antrosios serijos pastilės gaminamos kaitinant kakavos sviestą kartu su sacharozės bei kakavos milteliais vandens vonelėje, kol gaunama tolygi rudos spalvos masė, kuriai šiek tiek atvėsus tolygiai įmaišomas sausasis melisos ekstraktas, įlašinamas pipirmėčių eterinis aliejus, pilstoma į formas, atvėsinama ir sustingdoma. Trečiosios serijos pastilės gaminamos ant tiesioginės ugnies kaitinant išgryninto vandens-cukraus mišinį bei medų, kol mišinys pradeda tamsėti bei stingti, šiek tiek atvėsinus įmaišomas sausasis melisos ekstraktas ir įlašinamas pipirmėčių eterinis aliejus.

3 lentelė. Pastilių kokybės rodikliai. Terpė - išgrynintas vanduo.

Pastilių serija	Išvaizda (ovalios, plokščios formos, nesuskilusios)	Masės vienodumas	Suirimo laikas (min)
P1	Atitinka	2,45±0,13	5
P2	Atitinka	2,48±0,11	2
P3	Atitinka	2,51±0,15	6

jus. Masė išpilstoma į formas, atvėsinama ir sustingdoma.

Suirimo testas. Kapsulių suirimo laikas nustatytas remiantis Ph. Eur. 2.9.1 metodika. Suirimo laikui nustatyti naudotas aparatas ADINT-2, MRC LTD. Suirimo terpė – išgrynintas vanduo, palaikoma pastovi 37±1 °C temperatūra, stebima 30 min.

Tirpimo testas. Atliktas mentiniu prietaisu (Ph. Eur. 2.9.3.). Mentės sukimosi greitis – 100 apsisukimų/min. Tirpimo terpė – išgrynintas vanduo, tūris 500 ml. Terpės temperatūra palaikoma 37±0,5 °C. Mėginiai imti po 15, 30, 45, 60 min. po 10 ml, pakeičiant išimtą kiekį šviežia tirpimo terpe. Išsiskyres fenolinių junginių kiekis buvo nustatomas atliekant reakciją su Folin-Ciocalteu reagentu. Matuojama absorbcija 765nm bangos ilgyje Agilent 8453 UV-Vis spek-

1 pav. Fenolinių junginių atsipalaidavimas iš pastilių

trofotometru. Fenolinių junginių kiekis apskaičiuojamas pagal galo rūgšties kalibracinę kreivę.

Masės vienodumo testas. Tiriamosios pastilės pasveriamos ir nustatoma vidutinė pastilės masė (Ph. Eur. 2.9.5). Leistinas nuokrypis 2,5 g pastilėms yra 5 procentai.

Statistinė analizė. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS Statistics 27.0 programinę įrangą.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Pirmajame tyrimų etape buvo pasirinktos pagalbinės medžiagos pastilių pagrindų modeliavimui. Pagalbinės medžiagos pasirinktos kaip priemonės, padedančios sumodeliuoti kokybišką farmacinę formą ir užtikrinti optimalų veikliųjų fenolinių junginių atpalaidavimą iš kietosios formos [10]. Pagalbinės medžiagos ir jų funkcijos nurodytos 2 lentelėje.

Kiekvienoje pastilėje buvo naudojama 250 mg (10%) sausojo melisų ekstrakto bei 2250 mg (90%) pagalbinių pagrindo medžiagų, priklausomai nuo pastilių serijos. Kitame tyrimų etape buvo vertinama pagamintų pastilių kokybė, vertinant jų išvaizdą, masės vienodumą bei suirimo laiką. Tyrimų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

Tyrimo rezultatai parodė, kad visos pastilės buvo nesuskilusios, ovalios, plokščios formos. Pastilių spalva buvo nuo rusvai žalsvos (P1) iki tamsiai rudos (P2). Visos pastilės pasižymėjo specifiniu pipirmėčių aliejaus kvapu, bei atitinkamai kakava P2 serijos pastilės. Visų serijų pastilės buvo malonaus skonio, kurį suteikė saldikliai bei pagrindas, kartus sausojo melisų ekstrakto kiekis buvo užmaskuotas. Tyrimų duomenys parodė, kad pastilių masės vienodumo rodikliai yra panašūs ir tolygūs. Suirimo testo rezultatai parodė, kad visos pastilės suiro per mažiau nei 30 minučių. Šis laiko intervalas naudojamas Europos farmakopėjos straipsnyje 2.9.1. „Tablečių ir kapsulių suirimo laikas“, tačiau šio tyrimo metu buvo nuspręsta laikytis šio reikalavimo ir pastilių kokybės vertinimui. Nustatytas statistškai reikšmingai trumpesnis suirimo laikas pastilių serijos P2, lyginant su P1 ir P3 ($p < 0.05$). Tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindas turi įtakos pastilių suirimo laikui [11].

1 pav. pateiki tyrimo duomenys parodo, kad greičiausiai ir daugiausiai fenolinių junginių išsiskiria iš P2 serijos pastilių. Po 60 minučių atpalaidavo 304 mg/ml. Nustatyta, kad mažiausią fenolinių junginių kiekį atpalaiduoja P1 serijos pastilės, po 60 minučių atpalaidavęs kiekis 273 mg/ml. Px serijos pastilės po 60 minučių atpalaidavo 266 mg/ml fenolinių junginių. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp atpalaiduoto fenolinių junginių kiekio po 60 min tarp P1 ir P3 serijų pastilių nenustatyta ($p > 0.05$). Iš P2 fenolinių junginių atpalaiduota statistškai reikšmingai daugiau, nei kitų serijų pastilių ($p < 0.05$), todėl galima teigti, kad pagrindas turi įtakos veikliųjų junginių atpalaidavimui iš pastilių.

Kitų tyrimų rezultatai taip pat parodė, kad fenolinių junginių atpalaidavimo iš pastilių kinetika priklauso nuo pagrindo ir pagalbinių medžiagų [11].

Išvados

1. Pasirinkti pastilių pagrindai ir pagalbinės medžiagos užtikrina tinkamas technologines pastilių savybes.

2. Atpalaiduotas fenolinių junginių kiekis ir pastilių su sausuoju melisų ekstraktu suirimo laikas priklauso nuo pasirinkto pastilių pagrindo – kakavos sviesto pastilių pagrindas užtikrina didžiausią atpalaiduotų fenolinių junginių kiekį iš pastilių su sausuoju melisų ekstraktu.

Literatūra

1. Vaistų suvartojimo 2020 m. ataskaita. VVKT 2021. <http://www.vvkt.lt/>
2. Ghazizadeh J, Hamedeyazdan S, Torbati M, Farajdokht F, Fakhari A, Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S. Melissa officinalis L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Exp Physiol* 2020;105(4):707-720. <https://doi.org/10.1113/EP088254>
3. Doukani K, Selles ASM, Bouhenni H. Melissa officinalis (lemon balm). Naturally Occurring Chemicals Against Alzheimer's Disease. Academic Press 2021;225-241. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00047-5>
4. Polli JE, Yu LX, Cook JA, Amidon GL, Borchardt RT, Burnside BA, et al. Summary workshop report: biopharmaceutics classification system--implementation challenges and extension opportunities. *J Pharm Sci* 2004;93(6):1375-1381. <https://doi.org/10.1002/jps.20064>
5. Lakshmi BM, Brahma K, Swathi G, Sravani S, Rao PI, Shailaja P. Formulation and evaluation of domperidone candy lozenges. *World J Pharm Pharm Sci* 2017;6(12):1167-75.
6. Sreenathkumar S. Current Updates On Global Phytoceuticals and Novel Phyto Drug Delivery System In Herbal Medicine. 2021 <https://doi.org/10.5772/intechopen.97671>
7. Panakanti R, Narang AS. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharm Res* 2012;29(10):2639-2659. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0767-8>
8. Sriandhal Sabalingam, Banukie WJA, Jayasuriya N. Pharmaceutical Excipients of Marine and Animal origin: A Review. *Biol Chem Res* 2019;6:184-196.
9. Krause JE, Loyd V Allen Jr. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. Third Edition. *Amer J Pharm Ed* 2009; 73(3):39.
10. Pothu R, Yamsani MR. Lozenges formulation and evaluation: A review. *IJAPR* 2014;1:290-294.
11. Ruiz-Picazo A, Lozoya-Agullo I, González-Álvarez I, Bermejo M, González-Álvarez M. Effect of excipients on oral absorption

process according to the different gastrointestinal segments. Expert Opin Drug Deliv 2021;18(8):1005-1024. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1813108>

MODELING AND QUALITY ASSESMENT OF LOZENGES WITH DRY MELISSA EXTRACT

K. Perminaitė, S. Marcinkus, A. Galkontas

Keywords: dry lemon balm extract, excipients, disintegration test, dissolution test, lozenges.

Summary

Natural plant extracts are valued for their healing properties all over the world. Medicinal lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract has many pharmacological effects - anti-inflammatory, sedative, antioxidant. It is important to produce solid pharmaceutical forms - lozenges with dry lemon balm extract, which would ensure proper use for consumers, as lozenges have a pleasant taste and the use of excipients can qualitatively insert the extract and pro-

perly dissolve the active ingredients. 3 different series of lozenges were produced using different excipients. Lozenges with gelatin, cocoa and cocoa butter, and with honey were modeled and made. The mass uniformity, uniformity of appearance, taste and sensory properties of the manufactured lozenges were evaluated, and tests for disintegration and dissolution of the lozenges were performed. The total amount of released phenolic compounds and gallic acid was measured during the *in vitro* dissolution test. The results of the study showed that the lozenges produced were of uniform mass, suitable in appearance, and the excipients used have an effect on the release of phenolic compounds and gallic acid *in vitro*.

Correspondence to: kristina.perminaitė@go.kauko.lt

Gauta 2021-09-29