

Hidrogelių ir dvifazių gelių su juoduogių šėivamedžių žiedų (*Sambucus Nigra L.*) ekstraktu modeliavimas ir biofarmacinis įvertinimas

Erika Puidokaitė, Kristina Ramanauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, farmacijos fakultetas

Oda yra didžiausias žmogaus organas, kurio funkcija yra apsaugoti organizmą nuo kenksmingų išorinių faktorių. Įvairūs mikrobiniai, imunologiniai faktoriai, žaizdos, nudegimai ir kitos odos problemos gali paveikti šį apsauginį žmogaus barjerą [2]. Juoduogis šėivamedis (*Sambucus Nigra L.*) pasižymi antioksidacinėmis, priešuždegiminėmis bei antibakterinėmis savybėmis [1]. Dėl šių augalo farmakologinių savybių, jis gali būti naudojamas įvairių odos sutrikimų prevencijai. Geliai bei dvifaziai geliai buvo pasirinkti dėl savo organoleptinių savybių, tinkamų puskiečių preparatų gamybai.

Dvifaziai geliai, šėivamedis, ekstraktas, flavonoidai

Įvadas

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos dažniausiai yra susijusios su *Staphylococci* bei *Streptococci* mikroorganizmais, tačiau ir dauguma kitų mikroorganizmų gali sukelti audinio uždegimą ir imuninį atsaką [3,4]. Tokiais atvejais dažnai yra paskiriamas gydymas antibiotikais. Tačiau netinkamas antibiotikų vartojimas gali pakenkti normaliai odos mikroflorai ir skatinti rezistentiškų mikroorganizmų atsiradimą [3,5]. Siekiant išspręsti šią problemą, labai svarbu surasti naujų veiksmingų antimikrobinų preparatų. Augalai savo sudėtyje turi medžiagų, kurios apsaugo juos nuo mikroorganizmų. Dažniausiai šioms medžiagoms yra priskiriami fenoliniai junginiai, kurie pasižymi priešuždegiminėmis, antioksidantinėmis bei antimikrobinėmis savybėmis. Juoduogis šėivamedis dėl savo antimikrobinų savybių galėtų būti naudingas augalinis preparatas vietinėms odos infekcijoms [3].

Tyrimų tikslas ir objektas – pagaminti pusiau kietas vaisto formas su juoduogio šėivamedžio (*Sambucus nigra L.*) žiedų ekstraktu ir atlikti jų biofarmacinį vertinimą. Tyrimo objektas – puskiečiai preparatai, kurių veikloji medžiaga skystasis juoduogių šėivamedžių ekstraktas.

Tyrimų metodika

Juoduogių šėivamedžių žiedų ekstrakto technologija

Etanoliniai juoduogių šėivamedžių ekstraktai buvo gaminami maceracijos būdu. Kaip ekstrahentas buvo naudojamas 40, 70 ir 80 proc. (V/V) etanolis.

Hidrogelių gamyboje gelifikuojančia medžiaga naudotas karbomeras, tirpiklis vanduo. Pasirinktas ekstrakto kiekis – 30 proc. nuo visos pusiau kieto preparato masės.

Puskiečių preparatų pH buvo nustatytas naudojant pH-metrą, kuris yra skirtas specialiai puskiečių vaistų formų pH nustatymui (pH-meter 766 su elektrodu Knick SE 104N).

Puskiečių preparatų biofarmaciniam tyrimui *in vitro* atlikti naudotos modifikuotos Franz tipo difuzinės celės. Mėginiai imami po 1, 2, 4 bei 6 val. Gauti mėginiai analizuojami spektrofotometriškai, nustatant bendrą flavonoidų kiekį pagal rutino ekvivalentą.

Visi tyrimai buvo kartoti tris kartus. Rezultatų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai apskaičiuoti naudojant

IBM SPSS statistics 20 programą. Tyrimo rezultatų skirtumų reikšmingumas įvertintas naudojant One way ANOVA analizės modelį, reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

Rezultatai ir aptarimas

Pirmame eksperimentinių tyrimų etape pagamintas skystasis šėivamedžių žiedų ekstraktas, žaliavos ir ekstrahento santykis (1:1). Siekiant parinkti tinkamą ekstrahentą veikliųjų junginių išgavimui iš šėivamedžių žiedų, ekstraktų gamyboje tirpikliu naudotas – 40, 70 ir 80 proc. (V/V) etanolis. 1 lentelėje pateikti šėivamedžių skysto ekstrakto kokybės tyrimo rezultatai.

1 lentelė. Šėivamedžių žiedų skysto ekstrakto kokybės tyrimo rezultatai
Table 1. The quality of liquid extract of Sambucus Nigra L. flowers

Skystasis ekstraktas (1:1)	Ekstrahentas	Bendras fenolinių junginių kiekis (mg/ml)	Bendras flavonoidų kiekis (mg/ml)
N1	40 proc. (V/V) etanolis	3,78 ± 0,289	1,49 ± 0,245
N2	70 proc. (V/V) etanolis	7,48 ± 0,105	5,11 ± 0,211
N3	80 proc. (V/V) etanolis	5,21 ± 0,227	4,10 ± 0,149

Tyrimų rezultatai parodė, jog didžiausias suminis fenolinių junginių ir flavonoidų kiekis yra nustatytas ekstraktuose, kai žaliavos ekstrahavimui buvo naudotas 70 proc. (V/V) etanolis. Fizikinėms savybėms etanolio koncentracija neturėjo įtakos, visiems ekstraktams būdinga rudai žalia spalva, jie taip pat pasižymi specifiniu kvapu. Atsižvelgiant į gautus tyrimų rezultatus, puskiečiuose preparatuose, kaip veikloji medžiaga, pasirinktas skystasis šėivamedžių ekstraktas N2, kuriame nustatytas didžiausias kiekis veikliųjų junginių.

Visų puskiečių formuluočių (2 lentelė), kuriuose kaip veikloji medžiaga naudotas skystasis šėivamedžių žiedų ekstraktas, pH reikšmė atitinka fiziologinį pH ir atitinkamai lygi gelio (N1) 7,00 ± 0,01, bigelio (N2) 6,71 ± 0,03, bigelio (N3) 6,82 ± 0,02 ir bigelio (N4) 6,95 ± 0,03. Sumodeliuotų formuluočių klampa yra atitinkama gelio (N1) – 1,74 ± 0,01 Pa·s, bigelio (N2) – 2,24 ± 0,04 Pa·s, bigelio (N3) – 2,03 ± 0,03 Pa·s bei bigelio (N4) – 1,83 ±

0,02 Pa.s. Po 6 valandas trukusio *in vitro* atpalaidavimo tyrimo didžiausias flavonoidų kiekis buvo nustatytas hidrogelyje N1 – $96,55 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$. Dvifaziuose geliuose bendras flavonoidų kiekis buvo: N2 - $36,95 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$,

N3 - $67,26 \pm 0,82 \mu\text{g/ml}$, o N4 - $81,99 \pm 0,61 \mu\text{g/ml}$. Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$) tarp atpalaiduoto flavonoidų kiekio iš tirtų formuluočių, po 6 val. atpalaidavimo tyrimo *in vitro*.

2 lentelė. Puskiečių preparatų sudėtys (100 g)
Table 2. Compositions of semisolid preparations (100 g)

Gelis	Skystasis juoduogių šėivamedžių ekstraktas (ml)	Karbomeras 980 (g)	Išgrynintas vanduo (ml)	Trietanolaminas	Skystasis parafinas (g)	Span 60 (g)
N1	30	1	67	qs ad pH = 7	-	-
N2	30		18,5		42,5	7,5
N3	30		38,5		25,5	4,5
N4	30		58,5		8,5	1,5

Išvados

Buvo pagaminti hidrogeliai bei dvifaziai geliai bei įvertinta jų kokybė. *In vitro* atpalaidavimo tyrimai parodė, jog didžiausias atpalaiduotas flavonoidų kiekis buvo iš hidrogelio, kurio gelifikuojanti medžiaga buvo karbomeras. Remiantis gautais atpalaidavimo duomenimis, atpalaiduotų junginių kiekis priklauso nuo oleogelio bei hidrogelio santykio dvifaziuose geliuose. Didėjant oleogelio kiekiui, sumažėja atpalaiduotas flavonoidų bendras kiekis.

Literatūra

1. Eva Pinho, Isabel C. F. R. Ferreira, Lillian Barros, Ana Maria Carvalho, Graça Soares, Mariana Henriques. Antibacterial Potential of Northeastern Portugal Wild Plant Extracts and Respective Phenolic Compounds. *BioMed Research International*. 2014; 814590.
2. R.Y.Cavero, S.Akerreta, M.I.Calvo. Medicinal plants used for dermatological affections in Navarra and their pharmacological validation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013; 149(2):533-42.
3. Eva Pinho, Isabel C. F. R. Ferreira, Lillian Barros, Ana Maria Carvalho, Graça Soares, Mariana Henriques. Antibacterial Potential of Northeastern Portugal Wild Plant Extracts and Respective Phenolic Compounds. *Journal of BioMed Research International*. 2014; 1: 1-8.
4. B. A. Lipsky and C. Hoey. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2009; 49 (10): 1541–1549.
5. M. S. Dryden. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. *Journal of Antimicrobial Agents*. 2009; 34(1): 2–7.

Erika Puidokaitė, Kristina Ramanauskienė

Modeling And Biopharmaceutical Evaluation Of Topical Semisolid Dosage Forms With *Sambucus Nigra* L. Extract

Summary

Skin is the largest organ of the human body and its function is to protect the organism from external factors. Various microorganisms, immunological factors, wounds and other problems can affect this protective human barrier [2]. The plant *Sambucus nigra* L. has antioxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial properties [1]. Because of these biological effects *Sambucus Nigra* L. can be used in the treatment of skin disorders. Gels and bigels were chosen because of their acceptable organoleptic properties, in order to come up with appropriate topical semisolid formulation developing.

Bigels, elder, extract, flavonoids

Gauta 2018 m. kovo mėn., atiduota spaudai 2018 m. balandžio mėn.

Erika PUIDOKAITĖ. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakulteto klinikinės farmacijos katedros farmacijos studijų programos studentė. Adresas: Sukilelių pr. 13, LT-50162, Kaunas. Tel. 868451423, el.paštas erika.puidokaite@gmail.com.

Erika PUIDOKAITE. Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy. Student of pharmacy. Assoc. prof. Kristina Ramanauskienė. Address: Sukileliai avenue 13, Kaunas, Lithuania. Tel 868451423, e-mail: erika.puidokaite@gmail.com

Kristina RAMANAUSKIENĖ. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakultetas, Klinikinės farmacijos katedra, profesorė. Adresas: Eivenių 4, Kaunas Tel. (8 37) 32 72 90, el. paštas: kristinaraman@gmail.com.

Kristina RAMANAUSKIENE. Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, Professor. Address: Eivenių 4, Kaunas Tel. (8 37) 32 72 90, e-mail: kristinaraman@gmail.com.