

# Gelių su skystuoju mažalapių liepų (*Tilia cordata*) žiedų ekstraktu modeliavimas ir kokybės vertinimas

Gintarė Gustaitytė, Raimondas Raudonis, Kristina Ramanauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Vaistinis augalas mažalapė liepa (*Tilia cordata*) savo sudėtyje kaupia flavonoidus, eterinius aliejus, gleives, fenolines rūgštis ir taninus. Dėl sudėtyje esančių flavonoidų, liepų žiedai yra tinkamas komponentas vietinio poveikio formuliuotose dėl būdingų priešuždegiminių, antioksidacinių ir drėkinančių savybių. Tyrimų tikslas - sumodeliuoti gelius su skystuoju liepų žiedų ekstraktu ir įvertinti jų kokybę biofarmaciniais tyrimais. Puskietės sistemos pagamintos remiantis bendromis technologinėmis savybėmis. Nustatytas liepų žiedų ekstrakto bendras fenolinių junginių kiekis, pagal kumaro rūgšties ekvivalentą nustatytas spektrofotometrinio metodu bei identifikuoti veiklieji junginiai ir jų kiekiai ESC metodu. Tyrimo metu vertinta pagamintų puskiečių preparatų kokybę nustatant jų klampą, pH reikšmę, vienalytiškumą. Veikliųjų junginių atpalaidavimo kinetikos tyrimas *in vitro* buvo atliekamas naudojant modifikuotas Franz tipo difuzines celes. Eksperimentinių tyrimų metu nustatyta, kad pagrindo komponentai ir jų kiekis daro įtaką atpalaiduojamam veikliųjų junginių kiekiui iš sumodeliuotų gelių - didėjant gelifikanto kiekiui junginių iš sistemų atpalaiduojamas mažesnis kiekis.

*Mažalapė liepa, geliai*

## Įvadas

**Mažalapė liepa** (*Tilia cordata*) yra liepinių (*Tiliaceae*) šeimai priklausantis daugiametis, lapuotis, vaistinis medis (Navasaitis ir kt., 2003). Europos farmakopėjoje aprašoma vaistinio augalo žaliava – žiedynai, pasižymintys prakaitavimą skatinančiu, karščiavimą slopinančiu, nerimą mažinančiu poveikiu, todėl naudojami peršalimo ir kvėpavimo takų ligoms gydyti (Eu. Pharm., 2013; Gudžinskas ir kt., 2007; Ragažinskienė ir kt., 2005). Mažalapė liepa yra flavonoidų šaltinis, todėl jai būdingas piešuždegiminis, antioksidacinis ir drėkinantis poveikis (Ragažinskienė ir kt., 2005; Duda-Chodak et al., 2009) Dėl šio poveikio liepų žiedai yra tinkamas komponentas vietinio poveikio formuliuotose. Tikslinga pagaminti puskiečius preparatus su mažalapių liepų žiedų ekstraktu ir įvertinti jų kokybę, nustatant pH, klampą ir vienalytiškumą. Taip pat reikia įvertinti atpalaiduojamų veikliųjų junginių kiekį iš sumodeliuotų puskiečių preparatų, kadangi nuo jų priklauso preparato poveikis.

Tyrimo tikslas – sumodeliuoti puskiečius preparatus su mažalapių liepų (*Tilia cordata*) žiedų ekstraktu ir įvertinti jų kokybę biofarmaciniais tyrimais.

Tyrimo objektas – pusiau kietos vaisto formos su skystuoju mažalapių liepų žiedų ekstraktu.

## Tyrimų metodika

Mažalapių liepų žiedų ekstrakto kokybę nustatoma įvertinant bendrą fenolinių junginių kiekį atliekant reakciją su Folin Ciocalteu reagentu ir matuojant absorbciją Agilent 8453 UV –Vis spektrofotometru, 765 nm bangos ilgyje

(Ramanauskienė ir kt., 2012). Gauti rezultatai lyginami pagal kumaro rūgšties kalibracinę kreivę (Ramanauskienė ir kt., 2012). Veikliųjų junginių atpalaidavimo tyrimas iš puskiečių preparatų su mažalapių liepų žiedų ekstraktu buvo atliekamas naudojant modifikuotas Franz tipo difuzines celes. Atskirų junginių identifikavimui naudotas efektyviosios skysčių chromatografijos metodas (Vaitūnaitytė ir kt., 2014). Puskiečių preparatų klampa buvo nustatyta naudojant *Vibro viscometer SV- 10* viskozimetrą, pH - *ph-meter 766 su elektrodu Knick SE 104 N* pHmetrą.

Visi tyrimai buvo atlikti tris kartus. Rezultatų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai apskaičiuoti naudojant Microsoft Office Excel 2010 programą. Tyrimų rezultatų skirtumų reikšmingumas įvertintas naudojant SPSS programą. Skirtumai yra statistiškai reikšmingi, kada  $p < 0.05$ .

## Rezultatai ir aptarimas

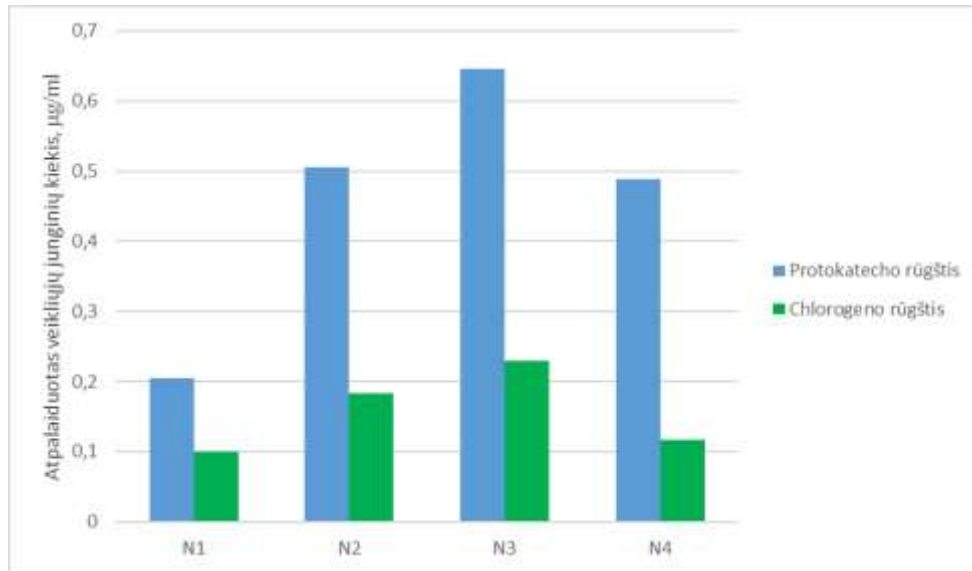
Tyrimų metu buvo sumodeliuoti keturi puskiečiai preparatai, į kurių sudėtį buvo įterpta po 20% skystojo mažalapių liepų žiedų ekstrakto (1 lentelė). Gelių gamybai buvo pasirinktos trys gelifikuojančios medžiagos – karbomeras, hipromeliozė ir poloksameras. Įvertinta juslinės savybės ir pH – visi geliai gelsvai rusvos spalvos, skaidrūs ir vienalytiški, silpno specifinio kvapo. Gelis, pagamintas karbomero pagrindu pasižymi didesne pH reikšme ( $7.25 \pm 0.01$ ), lyginant su geliais, sudėtyje turinčiais kitus parinktus gelifikantus. Geliui, kurio sudėtyje yra hipromeliozės, būdingas silpnai rūgštis pH ( $5.77 \pm 0.03$ ).

**1 lentelė.** Gelių su skystuoju mažalapių liepų žiedų ekstraktu sudėtys  
**Table 1.** Composition of gels containing small-leaved linden liquid extract

Geliai	Sudėtis (%)					
	Mažalapių liepų žiedų ekstraktas	Karbomeras 980	Trietanolaminas	Hipromeliozė 2910	Poloksameras 407	Išgrynintas vanduo
N1	20	2	1.5			76.5
N2	20			2.5		77.5
N3	20			1	20	59
N4	20				20	60

Atlikus gelių biofarmacinį vertinimą, buvo nustatyta, kad mažiausias kiekis veikliųjų junginių atsipalaidavo iš karbomero gelio [N1]. Didesnis atpalaiduotų veikliųjų junginių kiekis stebimas hipromeliozės ir poloksamero

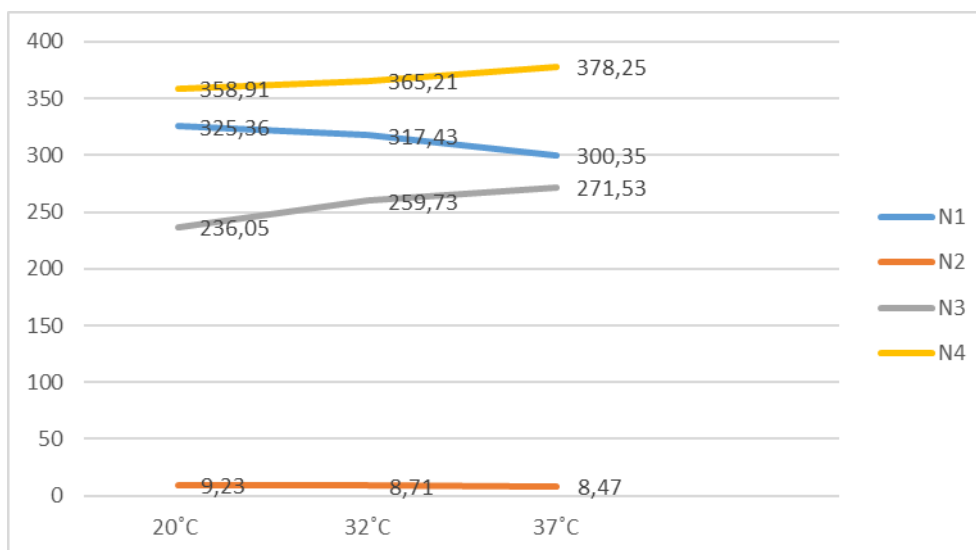
geliuose [N2 ir N4]. Didžiausias kiekis tiriamų veikliųjų junginių po 6 valandų atsipalaidavo iš sudėtinio gelio [N3], kuriame kaip gelifikuojančios medžiagos buvo poloksameras ir hipromeliozė (1 pav).



**1 pav.** Atpalaiduotų veikliųjų junginių kiekis iš gelių su skystuoju mažalapių liepų žiedų ekstraktu  
*Fig. 1. The results of in vitro release study for the release of the active compounds from gels*

Klampos tyrimų rezultatai parodė, kad gelių klampa priklauso nuo parinkto gelifikanto. Mažiausia klampa nustatyta gelio, kurio gamyboje pagrindinė gelifikuojanti medžiaga naudota hipromeliozė ( $9.23 \pm 0.05$  Pa x s). Didžiausia klampa pasižymėjo gelis, pagamintas poloksamero pagrindu ( $358.91 \pm 0.01$ ). Sudėtinio gelio [N3], kurio gamyboje buvo naudotos dvi gelifikuojančios medžiagos, klampa buvo mažesnė ( $236.05 \pm 0.01$  Pa x s), nei gelio [N4], kurio gamyboje kaip gelifikantas buvo naudotas tik poloksameras ( $358.91 \pm 0.02$  Pa x s).

Remiantis atliktų tyrimų rezultatais, galima teigti, kad esant mažesnei gelių klampai, buvo atpalaiduotas didesnis veikliųjų junginių kiekis. Įvertinus temperatūros įtaką gelių klampai, buvo nustatyta, kad gelių [N1 ir N2], kurių sudėtyje yra karbomero ir hipromeliozės, didinat temperatūrą klampa mažėja. Tuo tarpu gelių [N3 ir N4], kurių sudėtyje yra poloksamero, didinat temperatūrą klampa didėja (2 pav.).



**2 pav.** Gelių klamos priklausomybė nuo temperatūros  
*Fig. 2. The temperature dependence of the viscosity of gels*

**Išvados**

1. Pagaminti geliai, kuriuose įterptas skystasis mažalapio liepų žiedų ekstraktas, yra gelsvai rusvos spalvos, skaidrūs ir vienalytiški, silpno specifinio kvapo. Visiems geliams būdingas priimtinas pH.
2. Veikliųjų junginių atpalaidavimo tyrimai *in vitro* parodė, kad atpalaiduojamų junginių kiekiui įtakos turi parinktas gelifikantas ir jo kiekis bei pusiau kieto preparato klampa.

**Literatūra**

1. DUDA-CHODAK A, TARKO T, RUS M. Antioxidant activity of selected herbal plants. *Journal Herba polinica*. 2009;55:65-75.
2. European Pharmacopeia 7th ed. Council of Europe. Strasbourg; 2013.
3. GUDŽINSKAS Z, BALVOČIŪTĖ J. Lietuvos vaistiniai augalai. Kaunas: Šviesa, 2007:80-81.
4. NAVASAITIS M, OZOLIČIUS R, SMALIUKAS D, BALEVIČIENĖ J. Lietuvos dendroflora. Kaunas: Lututė, 2003:358-365.
5. RAGAŽINSKIENĖ O, RIMKIENĖ S, SASNAUSKAS V. Vaistinių augalų enciklopedija. Kaunas: Lututė, 2005:200-203
6. RAMANAUSKIENĖ K, ŽILIUS M, BRIEDIS V. Rheological and Biopharmaceutical Studies of the Experimental Propolis Semisolid Preparations. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012, T18 (Nr. 2), p.183.
7. VAITŪNAITYTĖ M. Fenolinių junginių kokybinės ir kiekybinės sudėties įvairavimo šermukšnių (*S. aucuparia* L.) lapuose ir žieduose tyrimas. Magistro baigiamasis darbas, LSMU, Kaunas, 2014, p.27.

Gintarė Gustaitytė, Raimondas Raudonis, Kristina Ramanauskienė

**The modelling and quality assessment of gels containing the small-leaved linden (*Tilia Cordata*) flower extract****Summary**

Small-leaved linden (*Tilia cordata*) drug plant cumulates flavonoids, essential oils, mucus, phenolic acids and tanines in itself. Due to the flavonoids found in composition, lime leaves are a suitable component in local effect formulas, because of appropriate anti-inflammation, antioxidant and moisturizing qualities. The main goal of these investigations is to compose gels with a liquid small-leaved flower extract and evaluate their quality with the help of biopharmaceutical research. Semisolid dosage forms are made according to common technological qualities. The common phenolic compounds amount in linden flower was identified, according to coumaric acids equivalent, determined by spectrophotometric method. Also, active compounds with amount were identified using ESC method. During the investigation, the quality of semisolid dosage form quality was evaluated, by setting viscosity, pH value and homogeneity. The research of an active compound releasing kinetics *in vitro* was made by using modified Franz type diffusive cells. While carrying out the investigations, it was measured, that basic components and their amount has a huge influence in releasing active compounds amount from composed gels, when the amount of gelificants increases from the components of systems smaller amount is released.

*Small-leaved linden, gels*

*Gauta 2017 m. kovo mėn. atiduota spaudai 2017 m. balandžio mėn.*

**Gintarė GUSTAITYTĖ.** Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakulteto magistrantė. Adresas: Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas Tel. (8 37) 32 72 90, el. paštas: gustgintare@gmail.com

**Gintarė GUSTAITYTĖ.** Lithuanian university of health science Faculty of pharmacy, master student. Address: Eivenių g. 4, LT-50009 Kaunas. Tel. (8 37) 32 72 90, e-mail: gustgintare@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.

**Raimondas RAUDONIS.** Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Farmacijos fakultetas, Farmakognozijos atedra, lektorius. Adresas: Eivenių 4, Kaunas Tel. (8 37) 32 72 49, el. paštas: raimondas.raudonis@fc.lsmuni.lt.

**Raimondas RAUDONIS.** Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Lector. Address: Eivenių 4, Kaunas Tel. (8 37) 32 72 49, e-mail: raimondas.raudonis@fc.lsmuni.lt.